

СОДЕРЖАНИЕ

Том 92, номер 9, 2022

Тематический выпуск «Синтез и функционализация гетероциклических соединений» (приглашенный редактор – А.В. Васильев, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург)

- Взаимодействие 5-арил-4-гетароил-3-гидрокси-1-гидроксиэтил-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов с нуклеофильными реагентами
В. Л. Гейн, Д. Д. Рубцова, А. А. Гагарина, Л. Ф. Гейн, М. В. Дмитриев 1327
- Восстановление трифторметилсодержащих 4-нитрозо- и 4-арилазопиразолов как метод синтеза 4-амино-3-трифторметилпиразолов
Н. А. Елькина, А. Н. Перминова, Н. А. Агафонова, Е. В. Щегольков, Я. В. Бургарт, М. Г. Первова, М. А. Саморукова, В. И. Салютин 1334
- Взаимодействие этил-3-(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)проп-2-еноата с 1,2-бинуклеофильными реагентами
Р. П. Кустин, Н. М. Чернов, Р. В. Шутов, И. П. Яковлев 1349
- Синтез и антихолинэстеразные свойства 4-арилден-1-[ω-(диалкиламино)алкил]-2-фенил-4,5-дигидро-1(*H*)-имидазол-5-онов
В. О. Топузьян, А. А. Оганесян, С. Р. Тосунян, Р. А. Тамазян, А. Г. Айвазян, А. Т. Макичян 1356
- Синтез и исследование цитотоксической активности *in vitro* новых тетразолсодержащих производных 2,4-диамино-1,3,5-триазина
О. В. Миколайчук, А. В. Протас, Е. А. Попова, О. Е. Молчанов, Д. Н. Майстренко, В. А. Островский, Ю. Н. Павлюкова, В. В. Шаройко, К. Н. Семенов 1368
- Синтез, внутримолекулярная циклизация и анальгетическая активность 4-арил-4-оксо-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]бутановых кислот
С. Н. Игидов, А. Ю. Турышев, Р. Р. Махмудова, Д. А. Шпиловских, Н. М. Игидов, С. А. Шпиловских 1378
- Фосфонметилированные ацетоксиметильные производные ацетилфуранов и эфиров фуранкарбонновых кислот с соседствующим расположением заместителей: синтез и дальнейшие превращения
Л. М. Певзнер, А. И. Поняев 1387
- Окисление 2-цианотиоакриламидов нитритом натрия в кислой среде
П. Г. Дахно, Д. М. Жильев, В. В. Доценко, В. Д. Стрелков, Г. Д. Крапивин, Н. А. Аксенов, И. В. Аксенова, Н. Г. Лиховид 1421
- Конденсация 3,5-диалкилтетрагидро-4*H*-тиопиран-4-онов с формальдегидом
Л. А. Баева, Л. Ф. Бикташева, Р. Р. Гатауллин, А. А. Фатыхов 1432
- Синтез новых конденсированных производных 4-(фур-2-ил)пирано[4,3-*b*]пиридинов
В. В. Дабаева, М. Р. Багдасарян, И. М. Бархударяни, Е. Г. Пароникян, Г. А. Паносян, Ш. Ш. Дашиян 1442
- Синтез, молекулярный докинг и гемореологическая активность новых производных 4-(тиен-2-ил)-3-аминопиридин-2(1*H*)-она
И. В. Паламарчук, З. Т. Шульгау, Ш. Д. Сергазы, А. М. Жуликеева, Т. М. Сейлханов, И. В. Кулаков 1449

Синтез и оптические свойства ди- и трифторметилпроизводных пиридина, содержащего трицианобугадиеновый фрагмент <i>М. А. Шишликова, С. С. Чунихин, О. В. Ершов</i>	1464
S_N^HAg -реакция пиридинов с бис(полифторалкил)фосфонатами при содействии электронодефицитных ацетиленов <i>П. А. Волков, К. О. Храпова, А. А. Тележкин, А. И. Албанов, К. А. Апарцин, Б. А. Трофимов</i>	1471
Региоселективные реакции пиридин-2-сульфенилбромида с виниловыми и аллиловыми эфирами <i>Р. С. Ишигеев, С. В. Амосова, В. А. Потапов</i>	1480

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 5-АРИЛ-4-ГЕТАРОИЛ-3-ГИДРОКСИ-1-ГИДРОКСИЭТИЛ-1,5-ДИГИДРО-2*H*-ПИРРОЛ-2-ОНОВ С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ

© 2022 г. В. Л. Гейн^{a,*}, Д. Д. Рубцова^a, А. А. Гагарина^a, Л. Ф. Гейн^b, М. В. Дмитриев^c

^a Пермская государственная фармацевтическая академия, ул. Полевая 2, Пермь, 614990 Россия

^b Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера, Пермь, 614990 Россия

^c Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, 614068 Россия

*e-mail: geinvl48@mail.ru

Поступило в редакцию 20 апреля 2022 г.

После доработки 15 июля 2022 г.

Принято к печати 16 июля 2022 г.

Реакция 5-арил-4-гетароил-3-гидрокси-1-гидроксиэтил-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов с *n*-толуидином протекает по карбонильной группе в боковой цепи при атоме C⁴ гетероцикла с образованием 5-арил-4-[2-гетарил(4-метилфениламино)метилен]-1-гидроксиэтилпирролидин-2,3-дионов. При взаимодействии 5-арил-4-гетароил-3-гидрокси-1-гидроксиэтил-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов с гидразингидратом образуются дигидро- и тетрагидропирроло[3,4-*c*]пиразолы.

Ключевые слова: 5-арил-4-гетароил-3-гидрокси-1-гидроксиэтил-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-оны, *n*-толуидин, гидразингидрат

DOI: 10.31857/S0044460X22090013, **EDN:** JMULXG

Производные пирролидин-2,3-диона с заместителями в положениях 1, 4 и 5 гетероцикла используются для получения практически нетоксичных химических соединений, среди которых обнаружены вещества с высокой биологической активностью [1–3]: гипотензивной, антимикробной, противовоспалительной, анальгетической, антиагрегантной и гемостатической [4–9]. Проводится поиск новых биологически активных соединений среди продуктов их химического взаимодействия с нуклеофильными реагентами. Наиболее активный реакционный центр в реакциях 1,4,5-тризамещенных 3-гидрокси-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов с нуклеофильными реагентами – это атом C³ гетероцикла, но в некоторых случаях нуклеофильной атаке подвергается атом углерода карбонильной группы в боковой цепи при C⁴ гетероцикла [10, 11]. На направление реакций влияет характер заместителей.

Нами изучено взаимодействие полученных ранее 5-арил-4-гетароил-3-гидрокси-1-гидроксиэтил-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов [12–14] с моно- и бинуклеофильными реагентами с целью исследования влияния заместителя в положении 4 гетероцикла на их реакционную способность. В качестве моноклеофильного реагента был выбран *n*-толуидин. Кипячение 5-арил-3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-4-(фуран-2-илкарбонил)-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов и 5-арил-3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-4-(тиофен-2-илкарбонил)-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов с *n*-толуидином в ледяной уксусной приводит к соответствующим 5-арил-1-(2-гидроксиэтил)-4-[(4-метилфениламино)(фур-2-ил или тиен-2-ил)метилен]пирролидин-2,3-дионам **1–6** (схема 1).

Соединения **1–6** – белые или светло-коричневые кристаллические вещества, растворимые в уксусной кислоте, ДМФА, ДМСО, этаноле и нера-

Схема 1.

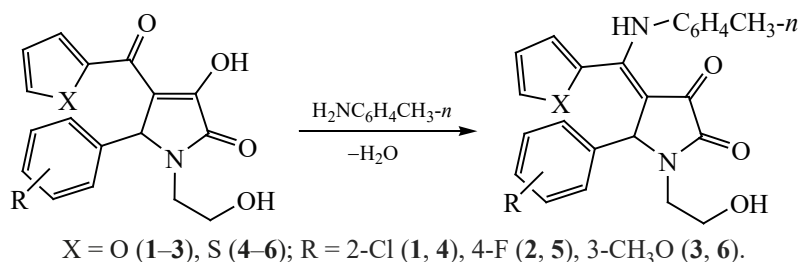
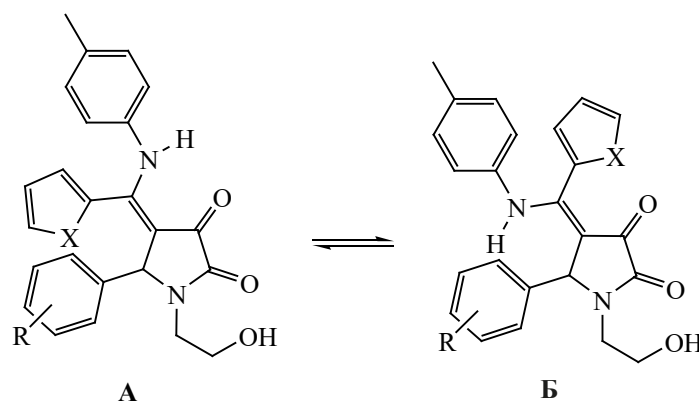


Схема 2.

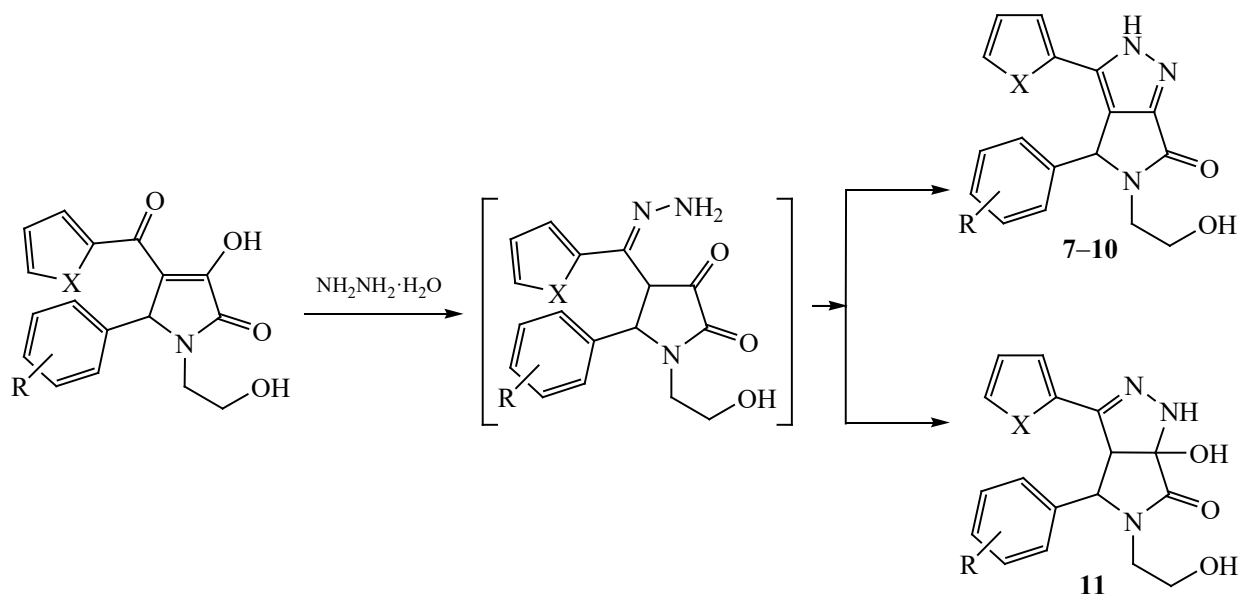


створимые в воде. В спектрах ЯМР ^1H соединений 1–6 наряду с характерными сигналами протонов гидроксиэтильного остатка, фурильного(тиенильного) и арильного заместителей присутствуют два синглета протонов группы NH при 8.92–9.39 и 8.74–8.92 м. д., синглет ароматических протонов *n*-толуидинового фрагмента в области 6.80–6.87 м. д. и два синглета метинового протона в положении 5 гетероцикла при 5.68–5.78 и 5.70–6.18 м. д. Протоны метиленовой группы при атоме N¹ проявляются двумя мультиплетами в области 2.60–2.69 и 2.85–2.96 (C^αH^AH^B) и мультиплетом 3.54–3.78 м. д. (C^αH^AH^B). Наличие в спектрах ЯМР ^1H двух синглетов NH-группы и двух синглетов C⁵H протонов свидетельствует о том, что полученные соединения 1–6, по-видимому, существуют в двух формах А и Б, при этом относительная интенсивность сигналов протонов NH- и CH-групп позволяет сделать вывод о существовании соединений 1–6 преимущественно в форме А (*Z*-форма), количество которой составляет от 90 до 100%, и форме

Б (*E*-форма), количественное содержание которой колеблется от 0 до 10%. Большая устойчивость формы А объясняется стабилизацией структуры за счет внутримолекулярной водородной связи (схема 2).

Бинуклеофильный реагент – гидразингидрат на первой стадии реакции атакует атом углерода карбонильной группы в боковой цепи при атоме C⁴ гетероцикла с образованием соответствующих промежуточных гидразонов, которые на второй стадии циклизируются в систему пирроло[3,4-*c*]пиразола. Из 5-арил-3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-4-(фуран-2-илкарбонил)-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов образуются 4-арил-5-(2-гидроксиэтил)-3-(фуран-2-ил)-4,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-6(2*H*)-оны 7–9 (схема 3). В реакции 3-гидрокси-1-гидроксиэтил-4-(тиофен-2-илкарбонил)-5-фенил-1,5-дигидро-2*H*-пирролин-2-она с гидразингидратом при кипячении исходных реагентов в этаноле образуется 5-(2-гидроксиэтил)-3-(тиофен-2-ил)-4-фе-

Схема 3.



X = O (7–9), S (10, 11); R = H (7, 10), 4-CH₃O (8), 4-C₂H₅ (9), 4-Cl (11).

нил-4,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пирозол-6(2*H*)-он **10**, а если в исходном соединении в положении 5 находится 4-хлорфенильный заместитель, образуется ба-гидрокси-5-(2-гидроксиэтил)-3-(тиен-2-ил)-4-(4-хлорфенил)-3а,4,5,6а-тетрагидропирроло[3,4-*c*]пирозол-6(1*H*)-он **11**.

Соединения **7–11** – белые или желтые кристаллические вещества, растворимые в уксусной кислоте, ДМФА, ДМСО, при нагревании в этаноле и нерастворимые в воде. В спектрах ЯМР ¹H соединений **7–10** помимо сигналов ароматических протонов и протонов гидроксиэтильного заместителя присутствуют синглет метинового протона при атоме С⁴ в области 5.75–5.81 м. д., уширенный синглет протона группы NH в области 13.93–13.98 м. д., а также сигналы трех протонов фурильного (тиенильного) остатка в диапазонах 6.32–6.99, 6.50–7.05 и 7.47–7.68 м. д.

В спектре ЯМР ¹H соединения **11** присутствуют синглет протона группы NH при 8.02 м. д., сигналы ароматических протонов в виде дублета при 7.41 и 7.57 м. д., а также дублеты метиновых протонов Н^{3а} и Н⁴ при 3.62 и 4.54 м. д. Протоны α-метиленовой группы гидроксиэтильного фрагмента проявляются в виде мультиплетов с центрами

при 3.23 (С^αН^AН^B) и 3.48 м. д. (С^αН^AН^B), протоны β-метиленовой группы – мультиплетом с центром при 3.45 м. д., группа OH – в виде триплета при 4.28 м. д. Синглет протона спиртовой гидроксильной группы при атоме С^{6а} наблюдается при 6.81 м. д. Кроме того, в спектре ЯМР ¹H присутствуют сигналы тиенильного заместителя при 6.45, 6.98, 7.47 м. д.

Пригодные для рентгеноструктурного анализа монокристаллы соединения **11** были получены медленной кристаллизацией из этанола. Результаты РСА полностью соответствуют предложенной структуре (рис. 1).

Соединение **11** кристаллизуется в нецентросимметричной пространственной группе ромбической сингонии в виде сольвата с этанолом в соотношении 1:1. Кристалл состоит из одного энантиомера с абсолютной *S,S,S*-конфигурацией атомов С¹, С³ и С⁴. Определение абсолютной конфигурации возможно благодаря присутствию в соединении тяжелых атомов серы и хлора и подтверждается параметром Флека, близким к 0. Пиррольный цикл плоский в пределах 0.06 Å. Пирозольный цикл находится в конформации *конверт* с выходом атома С¹ из плоскости остальных атомов цикла на

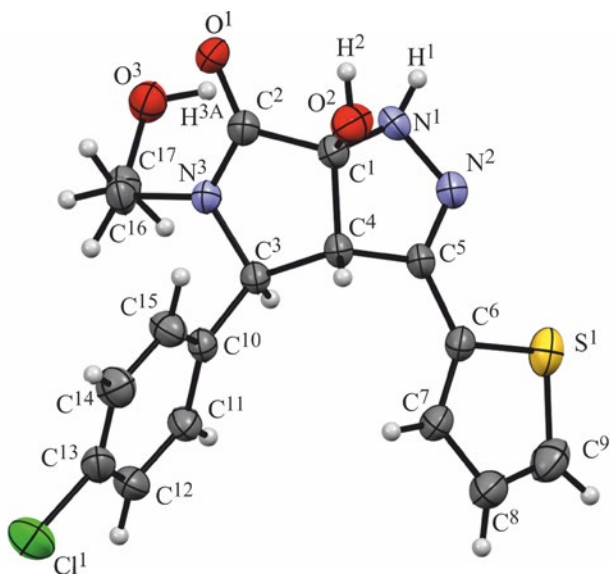


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **11** по данным РСА. Тепловые эллипсоиды представлены с 30%-ной вероятностью. Молекула этанола не изображена.

0.31 Å. Молекулы объединены в кристалле межмолекулярными водородными связями в полимерные цепи, вытянутые вдоль направления *a* элементарной ячейки: O²–H²…O³ (1/2+*x*, 1/2–*y*, 1–*z*) и N¹–H¹…O¹ (1/2+*x*, 1/2–*y*, 1–*z*). Молекулы этанола стабилизированы водородными связями O³–H^{3A}…O^{1S} (*x*, –1+*y*, *z*) и O^{1S}–H^{1S}…N¹ (*x*, 1+*y*, *z*), O^{1S}H^{1S} – гидроксильная группа этанола.

Таким образом, образование 5-арил-1-гидроксиэтил-4-[(2-гетарил)(4-метилфениламино)метилиден]пирролидин-2,3-дионов в реакции с *n*-толуидином происходит по карбонильной группе боковой цепи C⁴ и не зависит от характера заместителей в 1,4,5-замещенных 3-гидрокси-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онах. В реакции с гидразингидратом атаке подвергается также атом углерода карбонильной группы в боковой цепи гетероцикла, и образуются конденсированные системы дигидро- или тетрагидропирроло[3,4-*c*]пиразола.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H записаны на спектрометре Bruker Avance III HD 400 с рабочей частотой 400 МГц в DMSO-*d*₆, внутренний стандарт – TMS. Температуру плавления определяли на приборе

Melting Point M-565. Рентгеноструктурный анализ для соединения **11** выполнен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике [MoK_α-излучение, 295(2) К, ω-сканирование с шагом 1°].

1-Гидроксиэтил-4-[(4-метилфенил)амино]-(фур-2-ил)метилиден}-5-(2-хлорфенил)пирролидин-2,3-дион (1). Смесь 0.001 моля 5-арил-3-гидрокси-1-гидроксиэтил-4-(фуран-2-илкарбонил)-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-она и 0.002 моля *n*-толуидина кипятили 3 ч в 15 мл ледяной уксусной кислоты, затем охлаждали до комнатной температуры. Растворитель упаривали, к остатку прибавляли этиловый спирт, выпавший осадок отфильтровывали и сушили. Выход 56%, т. пл. 194–196°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.10 с (3H, C₆H₄CH₃), 2.64 м, 2.88 м (1H, C^αH^AH^B), 3.54 м, 3.61 м (1H, C^αH^AH^B), 3.92 м (1H, C^βH₂), 4.06 м (1H, C^βH₂), 5.75 с, 6.12 с (1H, C⁵H), 6.86 т (1H, C⁴H_{фуран}, *J* 4.0 Гц), 6.82 с (4H, C₆H₄CH₃), 7.02 д, 7.26 д (4H, C₆H₄Cl, *J* 8.0 Гц), 7.21 д (1H, C³H_{фуран}, *J* 4.0 Гц), 7.64 д (1H, C⁵H_{фуран}, *J* 4.0 Гц), 8.74 с, 8.96 с (1H, NH). Найдено, %: C 65.77; H 5.37; N 6.46. C₂₄H₂₃ClN₂O₄. Вычислено, %: C 65.68; H 5.28; N 6.38.

Соединения **2–6** получали аналогично.

1-Гидроксиэтил-4-[(4-метилфениламино)]-(фур-2-ил)метилиден}-5-(4-фторфенил)пирролидин-2,3-дион (2). Выход 64%, т. пл. 180–182°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.09 с (3 H, C₆H₄CH₃), 2.63 м и 2.91 м (1H, C^αH^AH^B), 3.61 м и 3.74 м (1H, C^αH^AH^B), 3.93 м (1H, C^βH₂), 4.06 м (1H, C^βH₂), 5.73 с и 5.74 с (1H, C⁵H), 6.87 т (1H, C⁴H_{фуран}, *J* 4.0 Гц), 6.81 с (4H, C₆H₄CH₃), 7.12 т и 7.38 т (4H, C₆H₄F, *J* 8.0), 7.46 д (1H, C³H_{фуран}, *J* 4.0 Гц), 7.64 д (1H, C⁵H_{фуран}, *J* 4.0 Гц), 8.91 с и 8.96 с (1H, NH). Найдено, %: C 68.31; H 5.56; N 6.72. C₂₄H₂₃FN₂O₄. Вычислено, %: C 68.23; H 5.49; N 6.63.

1-Гидроксиэтил-4-[(4-метилфениламино)]-(фур-2-ил)метилиден}-5-(3-метоксифенил)пирролидин-2,3-дион (3). Выход 47%, т. пл. 177–179°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.14 с (3H, C₆H₄CH₃), 2.61 м и 2.88 м (1H, C^αH^AH^B), 3.62 с (3H, C₆H₄OCH₃), 3.61 м и 3.72 м (1H, C^αH^AH^B), 3.96 м (1H, C^βH₂), 4.10 м (1H, C^βH₂), 5.78 с и 5.81 с (1H, C⁵H), 7.13 т (1H, C⁴H_{фуран}, *J* 4.0 Гц), 6.72 м (3H, C₆H₄OCH₃), 7.69 с (1H, C₆H₄OCH₃), 6.87 с

(4H, $C_6H_4CH_3$), 7.40 д (1H, $C^3H_{\text{фуран}}$, J 4.0 Гц), 6.98 д (1H, $C^5H_{\text{фуран}}$, J 4.0 Гц), 9.39 с (1H, NH). Найдено, %: С 69.20; Н 6.10; N 6.52. $C_{25}H_{26}N_2O_5$. Вычислено, %: С 69.11; Н 6.03; N 6.45.

1-Гидроксиэтил-4-{(4-метилфениламино)-(тиен-2-ил)метилен}-5-(2-хлорфенил)пирролидин-2,3-дион (4). Выход 44%, т. пл. 165–167°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.08 с (3H, $C_6H_4CH_3$), 2.63 м и 2.91 м (1H, $C^{\alpha}H^{\Delta}H^B$), 3.68 м и 3.83 м (1H, $C^{\alpha}H^{\Delta}H^B$), 3.93 м (1H, $C^{\beta}H_2$), 4.06 м (1H, $C^{\beta}H_2$), 5.78 с и 6.18 с (1H, C^5H), 7.61 т (1H, $C^4H_{\text{тиофен}}$, J 4.0 Гц), 7.08–7.42 м (4H, C_6H_4Cl), 6.80 с (4H, $C_6H_4CH_3$), 6.83 д (1H, $C^3H_{\text{тиофен}}$, J 4.0 Гц), 7.48 д (1H, $C^5H_{\text{тиофен}}$, J 4.0 Гц), 8.74 с и 8.96 с (1H, NH). Найдено, %: С 63.45; Н 5.20; N 6.24. $C_{24}H_{23}ClN_2O_3S$. Вычислено, %: С 63.36; Н 5.10; N 6.16.

1-Гидроксиэтил-4-{(4-метилфениламино)-(тиен-2-ил)метилен}-5-(4-фторфенил)пирролидин-2,3-дион (5). Выход 68%, т. пл. 177–179°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.08 с (3H, $C_6H_4CH_3$), 2.61 м и 2.87 м (1H, $C^{\alpha}H^{\Delta}H^B$), 3.61 м и 3.74 м (1H, $C^{\alpha}H^{\Delta}H^B$), 3.95 м (1H, $C^{\beta}H_2$), 4.08 м (1H, $C^{\beta}H_2$), 5.75 с и 5.76 с (1H, C^5H), 6.86 т (1H, $C^4H_{\text{тиофен}}$, J 4.0 Гц), 6.82 с (4H, $C_6H_4CH_3$), 7.01–7.24 м (4H, C_6H_4F), 7.46 д (1H, $C^3H_{\text{тиофен}}$, J 4.0 Гц), 7.64 д (1H, $C^5H_{\text{тиофен}}$, J 4.0 Гц), 8.94 с и 8.90 с (1H, NH). Найдено, %: С 65.62; Н 5.17; N 6.27. $C_{24}H_{23}FN_2O_3S$. Вычислено, %: С 65.73; Н 5.29; N 6.39.

1-Гидроксиэтил-4-{(4-метилфениламино)-(тиен-2-ил)метилен}-5-(3-метоксифенил)пирролидин-2,3-дион (6). Выход 95%, т. пл. 196–198°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.08 с (3H, $C_6H_4CH_3$), 2.66 м и 2.93 м (1H, $C^{\alpha}H^{\Delta}H^B$), 3.60 с (3H, $C_6H_4OCH_3$), 3.48 м и 3.75 м (1H, $C^{\alpha}H^{\Delta}H^B$), 3.96 м (1H, $C^{\beta}H_2$), 4.08 м (1H, $C^{\beta}H_2$), 5.68 с и 5.70 с (1H, C^5H), 6.71 т (1H, $C^4H_{\text{тиофен}}$, J 4.0 Гц), 6.81 с (4H, $C_6H_4CH_3$), 6.86–7.15 м (4H, $C_6H_4OCH_3$), 7.52 д (1H, $C^3H_{\text{тиофен}}$, J 4.0 Гц), 7.64 д (1H, $C^5H_{\text{тиофен}}$, J 4.0 Гц), 8.87 с и 8.92 с (1H, NH). Найдено, %: С 66.54; Н 5.72; N 6.12. $C_{25}H_{26}N_2O_4S$. Вычислено, %: С 66.64; Н 5.82; N 6.22.

5-(2-Гидроксиэтил)-4-фенил-3-(фур-2-ил)-4,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-6(2H)-он (7). Смесь 0.001 моля 3-гидрокси-1-гидроксиэтил-5-фенил-4-(фуран-2-илкарбонил)-1,5-дигидро-2H-пиррол-2-она и 0.0015 моля гидразингидрата кипятили 2 ч в 10 мл ледяной уксусной

кислоты. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель удаляли. К остатку прибавляли этиловый спирт, выпавший осадок отфильтровывали и сушили. Выход 12%, т. пл. 150–152°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.67 м и 2.96 м (1H, $C^{\alpha}H^{\Delta}H^B$), 3.39 м и 3.51 м (1H, $C^{\alpha}H^{\Delta}H^B$), 3.68 м и 3.83 м (1H, $C^{\beta}H_2$), 4.00 м и 4.12 м (1H, $C^{\beta}H_2$), 4.76 уш. с (1H, $C^{\beta}H_2OH$), 5.81 с (1H, C^4H), 6.99 т (1H, $C^4H_{\text{фуран}}$, J 4.0 Гц), 7.27–7.42 м (5H, C_6H_5), 7.05 с (1H, $C^3H_{\text{фуран}}$), 7.47 д (1H, $C^5H_{\text{фуран}}$, J 4.0 Гц), 13.93 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 66.10; Н 4.98; N 13.66. $C_{17}H_{15}N_3O_3$. Вычислено, %: С 66.01; Н 4.89; N 13.58.

Соединения 8–9 получали аналогично.

5-(2-Гидроксиэтил)-4-(4-метоксифенил)-3-(фур-2-ил)-4,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-6(2H)-он (8). Выход 24%, т. пл. 110–112°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.76 м и 2.97 м (1H, $C^{\alpha}H^{\Delta}H^B$), 3.42 м и 3.51 м (1H, $C^{\alpha}H^{\Delta}H^B$), 3.68 м и 3.84 м (1H, $C^{\beta}H_2$), 3.75 с (3H, $C_6H_4OCH_3$), 4.07 м и 4.18 м (1H, $C^{\beta}H_2$), 5.75 с (1H, C^4H), 6.32 с (1H, $C^4H_{\text{фуран}}$), 6.91 д и 7.20 д (4H, $C_6H_4OCH_3$, J 8.0 Гц), 6.50 с (1H, $C^3H_{\text{фуран}}$), 7.66 с (1H, $C^5H_{\text{фуран}}$), 13.95 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 63.80; Н 5.13; N 12.46. $C_{18}H_{17}N_3O_4$. Вычислено, %: С 63.71; Н 5.05; N 12.38.

5-(2-Гидроксиэтил)-3-(фур-2-ил)-4-(4-этилфенил)-4,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-6(2H)-он (9). Выход 42%, т. пл. 140–142°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.16 т (3H, $C_6H_4CH_2CH_3$, J 8.0 Гц), 2.58 к (2H, $C_6H_4CH_2CH_3$, J 8.0 Гц), 2.54 м и 2.96 м (1H, $C^{\alpha}H^{\Delta}H^B$), 3.42 м и 3.56 м (1H, $C^{\alpha}H^{\Delta}H^B$), 3.70 м и 3.85 м (1H, $C^{\beta}H_2$), 4.07 м и 4.17 м (1H, $C^{\beta}H_2$), 5.77 с (1H, C^4H), 6.36 с (1H, $C^4H_{\text{фуран}}$), 7.15 д и 7.23 д (4H, $C_6H_4CH_2CH_3$, J 8.0 Гц), 6.51 с (1H, $C^3H_{\text{фуран}}$), 7.68 с (1H, $C^5H_{\text{фуран}}$), 13.96 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 67.52; Н 5.57; N 12.36. $C_{19}H_{19}N_3O_3$. Вычислено, %: С 67.64; Н 5.68; N 12.46.

5-(2-Гидроксиэтил)-3-(тиен-2-ил)-4-фенил-4,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-6(2H)-он (10). Смесь 0.001 моля 3-гидрокси-1-гидроксиэтил-4-(тиофен-2-илкарбонил)-5-фенил-1,5-дигидро-2H-пиррол-2-она и 0.0015 моля гидразингидрата кипятили 2 ч в 10 мл этилового спирта с добавлением нескольких капель уксусной кислоты. Смесь перемешивали и оставляли при комнат-

ной температуре до полного испарения растворителя. К остатку прибавляли этиловый спирт при нагревании, охлаждали, осадок отфильтровывали и сушили. Выход 37%, т. пл. 123–125°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.72 м и 2.95 м (1H, $\text{C}^\alpha\text{H}^\Delta\text{H}^\text{B}$), 3.43 м и 3.55 м (1H, $\text{C}^\alpha\text{H}^\Delta\text{H}^\text{B}$), 3.72 м и 3.87 м (1H, C^βH_2), 4.03 м, 4.13 м (1H, C^βH_2), 4.76 с (1H, $\text{C}^\beta\text{H}_2\text{OH}$), 5.81 с (1H, C^4H), 6.34 с (1H, $\text{C}^4\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.25–7.40 м (5H, C_6H_5), 6.49 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.65 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{тиофен}}$), 13.98 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 62.63; Н 4.57; N 12.80. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 62.75; Н 4.65; N 12.91.

Соединение **11** получали аналогично.

6а-Гидрокси-5-(2-гидроксиэтил)-3-(тиен-2-ил)-4-(4-хлорфенил)-3а,4,5,6а-тетрагидропирроло[3,4-с]пирозол-6(1H)-он (11). Выход 16%, т. пл. 115–117°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.21 м (1H, $\text{C}^\alpha\text{H}^\Delta\text{H}^\text{B}$), 3.34 м (1H, C^βH_2), 3.42 м (1H, C^βH_2), 3.47 м (1H, $\text{C}^\alpha\text{H}^\Delta\text{H}^\text{B}$), 3.62 д (1H, C^3aH , J 4.0 Гц), 4.28 т (1H, $\text{C}^\beta\text{H}_2\text{OH}$, J 4.0 Гц), 4.54 д (1H, C^4H , J 4.0 Гц), 6.45 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_{\text{тиофен}}$, J 4.0 Гц), 6.81 с (1H, OH), 6.98 к (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{тиофен}}$, J 4.0 Гц), 7.41 д (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, J 8.0 Гц), 7.47 д (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{тиофен}}$, J 4.0 Гц), 7.57 д (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, J 8.0 Гц), 8.02 с (1H, NH). Найдено, %: С 54.23; Н 3.34; N 11.28. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 54.04; Н 4.27; N 11.12.

Для рентгеноструктурного анализа соединения **11** использовали кристалл с ромбической сингонией ($\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}\cdot\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$, M 423.90), пространственная группа $P2_12_12_1$, a 8.263(2), b 9.793(3), c 26.116(10) Å, V 2113.3(11) Å³, Z 4, $d_{\text{выч}}$ 1.332 г/см³, μ 0.309 мм⁻¹. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [15]. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [16] и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех не водородных атомов с использованием программы SHELXL [17] с графическим интерфейсом OLEX2 [18]. Атомы водорода групп OH и NH уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использована модель *наездника*. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0512 [для 2884 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.1460 (для всех 4711 независимых отражений), S 1.059, параметр Флека 0.07(6). Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 2101826).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Рубцова Дарья Денисовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4065-5760>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Марьясов М.А., Гейн В.Л.* Тетрагидропиррол-2,3-дионы. Пермь: ПГФА, 2013. С. 155.
2. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2010. С. 788.
3. *Крыльский Д.В.* Гетероциклические лекарственные вещества. Воронеж: Воронежский государственный университет, 2007. С. 234.
4. *Malawska B., Kulig K., Filipek B., Sapa J., Maciag D., Zygmunt M., Antkiewicz-Michaluk L.* // Eur. J. Med. Chem. 2002. Vol. 37. N 3. P. 183. doi 10.1016/s0223-5234(01)01321-6.
5. *Гейн В.Л., Бобровская О.В., Селиверстов Г.В., Новикова В.В., Махмудов Р.Р.* // Хим.-фарм. ж. 2017. Т. 51. № 3. С. 25. doi 10.30906/0023-1134-2017-51-3-25-28; *Gein V.L., Bobrovskaya O.V., Seliverstov G.V., Novikova V.V., Makhmudov R.R.* // Pharm. Chem. J. 2017. Vol. 51 N 3. P. 187. doi 10.1007/s11094-017-1579-2
6. *Гейн В.Л., Касимова Н.Н., Чащина С.В., Старкова А.В., Янкин А.Н.* // ЖОХ. 2020. Т. 90. Вып. 2. С. 218. doi 10.31857/S0044460X20020067; *Gein V.L., Kasimova N.N., Chaschina S.V., Starkova A.V., Yankin A.N.* // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 2. P. 202. doi 10.1134/S1070363220020061
7. *Гейн В.Л., Касимова Н.Н., Чащина С.В., Старкова А.В., Сыропятов Б.Я.* // Хим.-фарм. ж. 2019. Т. 53. № 8. С. 24. doi 10.30906/0023-1134-2019-53-8-24-28; *Gein V.L., Kasimova N.N., Chashchina S.V., Starkova A.V., Syropyatov B.Y.* // Pharm. Chem. J. 2019. Vol. 53. N 8. P. 701. doi 10.1007/s11094-019-02066-0
8. *Saurav K., Kannabiran K.* // Saudi J. Biol. Sci. 2012. Vol. 19. N 1. P. 81. doi 10.1016/j.sjbs.2011.07.003

9. Ramachandran G., Karthikeyan N. S., Giridharan P., Sathiyarayanan K. I. // *Org. Biomol. Chem.* 2012. Vol. 10. N 28. P. 5343. doi 10.1039/c2ob25530h
10. Гейн В.Л., Булдакова Е.А., Дмитриев М.В. // *ЖОрХ.* 2019. Т. 55. Вып. 37. С. 1046; Gein V.L., Buldakova E.A., Dmitriev M.V. // *J. Org. Chem.* 2019. Vol. 55. N 37. P. 951. doi 10.1134/S051474921907005X
11. Гейн В.Л., Пастухова Е.В., Король А.Н., Дозморова Н.В., Воронина Э.В. // *ЖОХ.* 2020. Т. 90. Вып. 12. С. 1814; Gein V.L., Pastukhova E.V., Korol A.N., Dozmorova N.V., Voronina E.V. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2020. Vol. 90. N 12. P. 1814. doi 10.1134/S1070363220120026
12. Гейн В.Л., Рубцова Д.Д., Бобылева А.А., Янкин А.Н. // *ЖОХ.* 2020. Т. 90. Вып. 5. С. 702. doi 10.31857/S0044460X20050078; Gein V.L., Rubtsova D.D., Bobileva A.A., Yankin A.N. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2020. Vol. 90. N 5. P. 804. doi 10.31857/S0044460X20050078
13. Гейн В.Л., Рубцова Д.Д., Бобылева А.А., Рябова О.В., Новикова В.В., Касимова Н.Н., Янкин А.Н. // *ЖОХ.* 2020. Т. 90. Вып. 7. С. 1033; Gein V.L., Rubtsova D.D., Bobileva A.A., Ryabova O.V., Novikova V.V., Kasimova N.N., Yankin A.N. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2020. Vol. 90. N 7. P. 1222. doi 10.1134/S1070363220070087
14. Рубцова Д.Д., Бобылева А.А., Лежнина Д.Д., Поликарпова С.В., Рожкова П.А., Гейн В.Л. // *Бутлеровск. сообщ.* 2020. Т. 63. Вып. 9. С. 26. doi 10.37952/ROI-jbc-01/20-63-9-26
15. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET).
16. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. (A).* 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
17. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. (C).* 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
18. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // *J. Appl. Cryst.* 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726

Reaction of 5-Aryl-4-hetaroyl-3-hydroxy-1-hydroxyethyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-ones with Nucleophilic Agents

V. L. Gein^{a,*}, D. D. Rubtsova^a, A. A. Gagarina^a, L. F. Gein^b, and M. V. Dmitriev^c

^a Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

^b E. A. Vagner Perm State Medical University, Perm, 614990 Russia

^c Perm State National Research University, Perm, 614068 Russia

*e-mail: geinvl48@mail.ru

Received April 20, 2022; revised July 15, 2022; accepted July 16, 2022

The reaction of 5-aryl-4-hetaroyl-3-hydroxy-1-hydroxyethyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-ones with *p*-toluidine proceeds at the carbonyl group in the side chain at the C⁴ atom of the heterocycle to form 5-aryl-4-[2-hetaroyl(4-methylphenylamino)methylidene]-1-hydroxyethylpyrrolidine-2,3-diones. The reaction of 5-aryl-4-hetaroyl-3-hydroxy-1-hydroxyethyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-ones with hydrazine hydrate affords dihydro- and tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazoles.

Keywords: 5-aryl-4-hetaroyl-3-hydroxy-1-hydroxyethyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-ones, *p*-toluidine, hydrazine hydrate

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ТРИФТОРМЕТИЛСОДЕРЖАЩИХ 4-НИТРОЗО- И 4-АРИЛАЗОПИРАЗОЛОВ КАК МЕТОД СИНТЕЗА 4-АМИНО-3-ТРИФТОРМЕТИЛПИРАЗОЛОВ

© 2022 г. Н. А. Елькина^а, А. Н. Перминова^а, Н. А. Агафонова^а, Е. В. Щегольков^а, Я. В. Бургарт^а, М. Г. Первова^а, М. А. Саморукова^а, В. И. Салютин^{а,*}

^а Институт органического синтеза имени И. Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, ул. С. Ковалевской/Академическая 22/20, Екатеринбург, 620108 Россия
*e-mail: saloutin@ios.uran.ru

Поступило в редакцию 14 июля 2022 г.
После доработки 5 августа 2022 г.
Принято к печати 8 августа 2022 г.

Исследованы процессы восстановления 4-нитрозо-3-трифторметилпиразолов в различных условиях. Установлено, что при их восстановлении цинком в уксусной кислоте происходит образование 4-аминопиразола в смеси с 4-бисазо- и 4-бисазоксипиразолами. Оптимальным методом синтеза 4-амино-3-трифторметилпиразолов является гидрирование 4-нитрозопиразолов под давлением (p 10 атм) в присутствии катализатора Pd/C при 50°C в этаноле в течение 5–6 ч. Показана возможность использования 4-арилазопиразолов в качестве исходных реагентов в реакциях каталитического гидрирования для получения 4-аминопиразолов.

Ключевые слова: 4-нитрозо-3-трифторметилпиразолы, 4-арилазо-3-трифторметилпиразолы, 4-амино-3-трифторметилпиразолы, восстановление

DOI: 10.31857/S0044460X22090025, **EDN:** JMXQFK

Функционализация пиразольного остова позволяет получать соединения с различной фармакологической активностью [1–5]. Одним из таких подходов является модификация аминокпиразольного структурного блока [6, 7], на основе которого созданы многие лекарственные препараты, например, пиразолоновые анальгетики-антипиретики (аминофеназон, метамизол и т. д.), ингибитор N-миристоилтрансферазы для лечения африканского трипаносомоза [8], противоопухолевый агент АТ7519, проходящий клинические испытания [9]. Среди 1,2,4,5-функционализированных 4-аминопиразолов найдены соединения с антимикробным [10], цитотоксическим [11], антидиабетическим [12] действием. 4-Аминопиразолы использовали в качестве исходных синтонов для синтеза Силденафила (Виагра®) и его производных [13] и препара-

та Формидин А [14]. Все эти сведения свидетельствуют о перспективности ядра 4-аминопиразола для различных программ поиска биоактивных веществ.

Литературные данные показывают разнообразие синтетических путей получения 4-аминопиразолов. Наиболее используемым является подход, основанный на каталитическом восстановлении 4-нитропиразолов [12, 13, 15, 16], но он требует проведения предварительного нитрования пиразолов в довольно жестких условиях. По реакции Торпа–Циглера можно получить 4-аминопиразолы, имеющие (гет)ароил- [10, 11, 17, 18] или цианогруппу [19] в положении 5. Однако этот метод требует использования труднодоступных исходных реагентов. Удобными предшественниками для

синтеза 4-аминопиразолов являются 4-нитрозопиразолы, поскольку восстановление нитрозогруппы может быть осуществлено в мягких условиях, не затрагивая другие функциональные группы [20]. Известно также несколько примеров восстановления 4-арилазопиразолов в аминопроизводные [21–24].

Фторсодержащие пиразолы, несомненно, имеют большой потенциал для использования в фармацевтической и агрохимической промышленности из-за уникальных свойств атомов фтора [25, 26]. Недавно нами было найдено, что N-незамещенные 4-аминопиразолы обладают высокой радикал-связывающей активностью в тестах ABTS, ORAC/AAPH и окислительного гемолиза эритроцитов [27]. Хлорид 1-метил-5-фенил-3-трифторметилпиразол-4-аммония показал мощную противоопухолевую активность в отношении клеток HeLa. Выраженная анальгетическая активность обнаружена для 4-амино-3-трифторметилпиразолов, имеющих фенильный фрагмент в положении 5 в тесте «горячая пластинка». Большинство полученных пиразолов обладали умеренной острой токсичностью. Кроме того, трифторметилсодержащие 4-аминопиразолы являются перспективными синтонами для разнообразных модификаций для создания новых биоактивных соединений.

В литературе до последнего времени имелось мало информации о синтезе 4-амино-3-трифторметилпиразолов. В основном, для их получения описано использование каталитического восстановления 4-нитропиразолов в различных условиях [28–31]. Однако этот подход осложняется необходимостью предварительного синтеза 4-нитропиразолов путем их обработки смесью $\text{HNO}_3\text{--H}_2\text{SO}_4$ при высокой температуре, в связи с чем процесс нитрования может протекать неселективно [28, 29]. В качестве более перспективного метода мы рассматриваем восстановление 4-нитрозопиразолов, которое осуществляют в более мягких условиях. Недавно мы осуществили синтез трифторметилсодержащих 4-аминопиразолов с использованием 4-нитрозопиразолов в качестве предшественников [27], однако сам процесс восстановления не был подробно изучен и оптимизирован. Данных о возможности использования 4-арилазо-3-трифторметилпиразолов для получения 4-аминопиразолов в литературе мы не обнаружили.

С целью поиска оптимальных условий синтеза 4-амино-3-трифторметилпиразолов и расширения их ряда нами исследованы процессы восстановления 4-нитрозо-3-трифторметилпиразолов в различных условиях, а также проверена возможность использования для этого 4-арилазо-3-трифторметилпиразолов в качестве исходных субстратов. Достоинством таких подходов является синтетическая доступность трифторметилзамещенных 4-нитрозопиразолов [27, 32, 33] и 4-арилазопиразолов [34–37], которые могут получены в результате циклизации 2-гидроксиимино- и 2-арилгидразоно-1,3-дикетонов с гидразинами.

Ранее нами было показано, что для восстановления 4-нитрозопиразолов в гидрхлориды 4-аминопиразолов можно использовать восстановительную систему $\text{SnCl}_2\text{--HCl}$, тогда как для получения 4-аминопиразолов в виде оснований использование цинка в уксусной кислоте не было столь эффективным [27]. В данной работе нами реализован поиск результативного метода получения свободных аминов.

Для этого нами изучено восстановление 4-нитрозо-5-фенил-3-(трифторметил)пиразола **1a** с 3 экв. цинка в уксусной кислоте при 25 и 50°C в течение 8 ч с отбором проб через 2 ч (схема 1). Отобранные пробы были смешаны с ледяной водой, а затем экстрагированы диэтиловым эфиром, анализ экстрактов проводили методом ГЖХ и хромато-масс-спектрометрии (табл. 1). Обнаружено, что после 2 ч перемешивания реакционной массы при комнатной температуре происходит полная конверсия исходного гетероцикла **1a**, но содержание целевого аминопиразола **2a** (m/z 241 Да) составляет всего 11% (табл. 1, оп. № 1). Помимо этого, зафиксировано образование соединений **3a** и **4a**, которые имели молекулярные пики m/z 478 (86%) и 494 Да (3%). Их масса явно указывала на димеризацию исходного нитрозопиразола **1a** и соответствовала бисазопиразолу **3a** и бисазоксипиразолу **4a**. Через 4 ч наблюдалось увеличение содержания аминопиразола **2a** до 24% и уменьшение бисазопиразола **3a** до 74% (табл. 1, оп. № 2). Через 6 ч мы отметили незначительные изменения в экстракте: содержание аминопиразола **2a** понизилось до 20%, а бисазопиразола **3a** повысилось до 79% (оп. № 3), а через 8 ч проведения реакции происходит резкое снижение содержания аминопиразола **3a** до

Таблица 1. Условия восстановления 1-метил-4-нитрозо-3-(трифторметил)-5-фенилпиразола **1a** цинком в уксусной кислоте

№ опыта	Условия реакции	Содержание, % ^a		
		2a	3a	4a
1	25°C, 2 ч	11	86	3
2	25°C, 4 ч	24	74	2
3	25°C, 6 ч	20	79	1
4	25°C, 8 ч	2	97	1
5	50°C, 2 ч	1	41	58
6	50°C, 4 ч	64	17	19
7	50°C, 6 ч	42	27	31
8	50°C, 8 ч	0	42	58

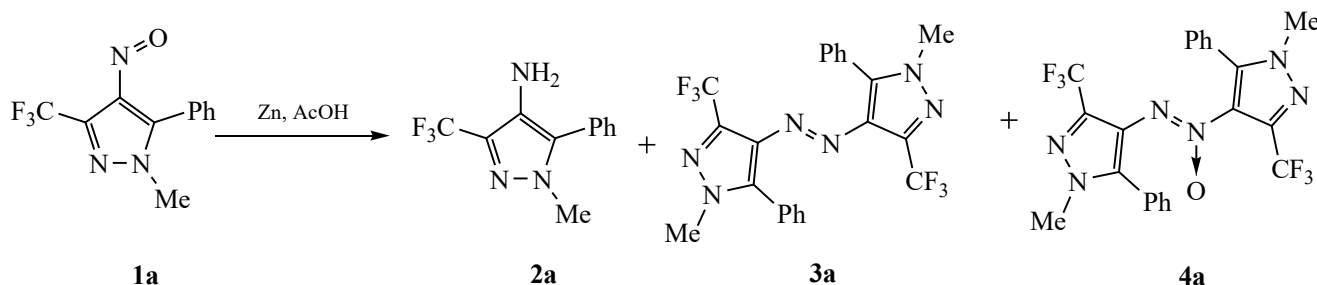
^a По данным ГЖХ-МС-анализа эфирного экстракта реакционной смеси.

2%, что привело к увеличению бисазопиразола **4a** до 97% (табл. 1, оп. № 4). При этом во всех этих случаях количество бисазоксипиразола **4a** практически не менялось (2 и 1% соответственно). При проведении реакции при нагревании до 50°C через 2 ч в органическом экстракте отобранной пробы мы фиксировали образование смеси биспиразолов **3a** и **4a** в соотношении 41:58, тогда как содержание аминопиразола **2a** составило всего 1% (табл. 1, оп. № 5). Еще через 2 ч содержание целевого продукта **2a** увеличилось до 64% (табл. 1, оп. № 6), но уже через 6 ч его количество уменьшилось до 42% (оп. № 7), через 8 ч происходило резкое снижение содержания целевого аминопиразола **2a** до 0%, а соотношение биспиразолов **3a** и **4a** на это время составило 42:58 соответственно (оп. № 8).

При кристаллизации из толуола смеси продуктов **2a** и **3a** нам удалось получить пригодные для проведения РСА монокристаллы методом простого

разделения. Проведенный кристаллографический эксперимент показал, что соединение **3a** представляет собой 4,4'-(диазендиил)бис[1-метил-3-(трифторметил)-5-фенил-1*H*-пиразол] (рис. 1), а продукт **4a** – 1,2-бис[1-метил-3-(трифторметил)-5-фенил-1*H*-пиразолил]диазенил-1-оксид (рис. 2). По данным РСА, оба соединения существуют в виде *транс*-изомеров относительно связи N=N, причем биспиразольные фрагменты обеих молекул гетероциклов **3a** и **4a** имеют практически плоское строение. Однако атомы азота N¹ и N² в соединении **3a** лежат в одной плоскости с пиразольными кольцами плоскости N⁵N⁶C¹⁴C¹⁵C¹⁶N³N⁴C¹⁸C¹⁹C²⁰ (рис. 1), в атомы азота N³ и N^{3'} в соединении **4a** выходят из плоскости N¹N²C³C⁴C⁵N^{1'}N^{2'}C^{3'}C^{4'}C^{5'} на расстояние 0,324 Å (рис. 2). Помимо этого, в обоих молекулах **3a** и **4a** фенильные кольца повернуты к пиразольным циклам под углом 61.7 и 67.7° соответственно.

Схема 1.



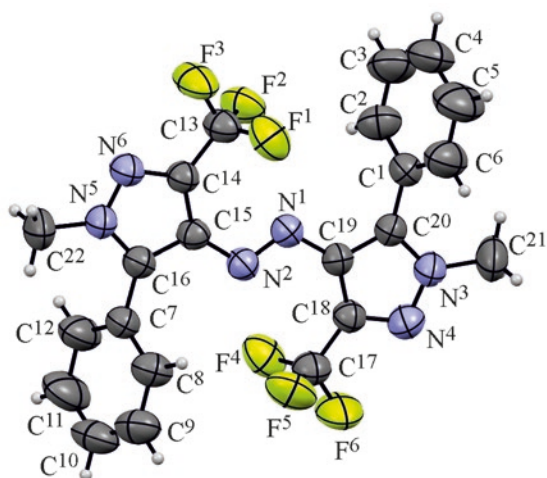


Рис. 1. Общий вид молекулы биспиразола **3a** по данным РСА.

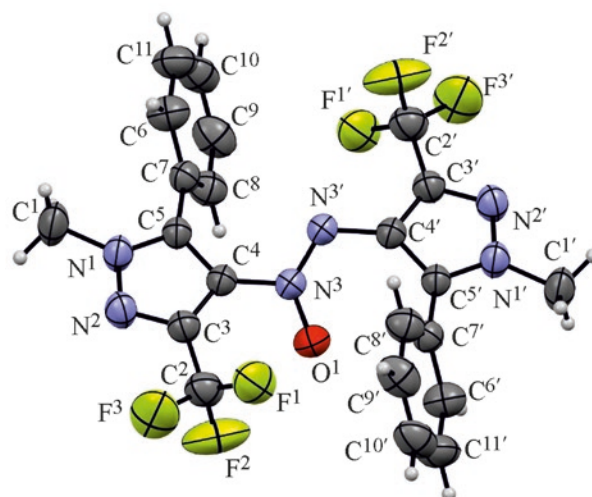


Рис. 2. Общий вид молекулы биспиразола **4a** по данным РСА.

Для бисазопиразола **3a**, выделенного в чистом виде, были записаны спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F в CDCl_3 , которые показали удвоение сигналов, что указывает на присутствие в растворе *транс*- и *цис*-изомеров в соотношении 77:23.

На основе литературных данных по восстановлению нитрозосоединений [38] можно предположить, что при восстановлении 4-нитропиразола **1a** под действием цинка в уксусной кислоте первоначально образуется гидроксиламин **A**, который легко вступает в реакцию с исходным нитропи-

разолом **1a** с образованием димера **B** (схема 2). Далее интермедиат **B** может претерпевать ступенчатое восстановление в бисазоксипиразол **4a** и затем в бисазопиразол **3a**. Помимо этого, гидроксиламин **A** может претерпевать дальнейшее восстановление в амин **2a**, способный вступать во взаимодействие с нитропиразолом **1a**, образуя бисазоксипиразол **4a**, который затем восстанавливается в бисазопиразол **3a**.

Возможность образования бисазопиразолов типа **3a** показана нами при исследовании реакции

Схема 2.

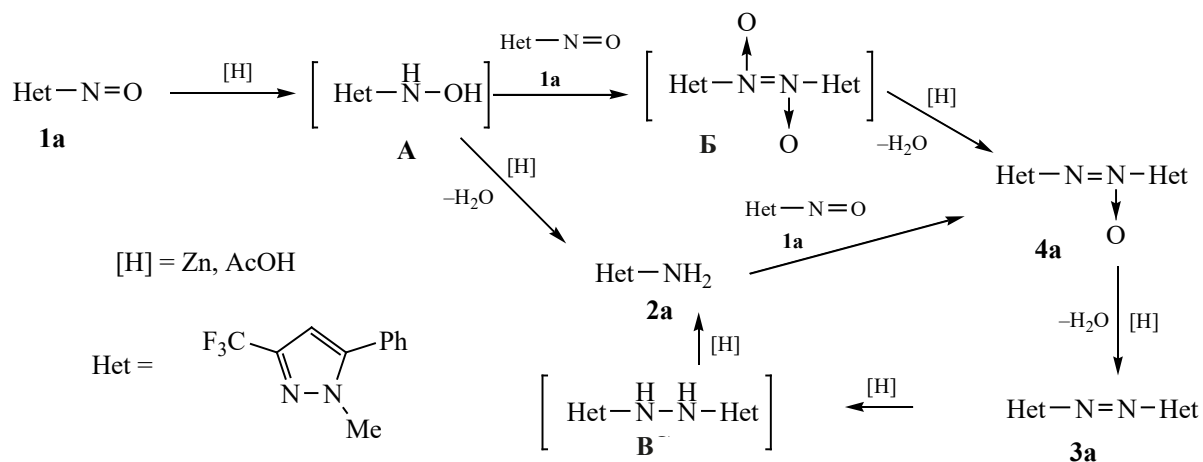


Схема 3.

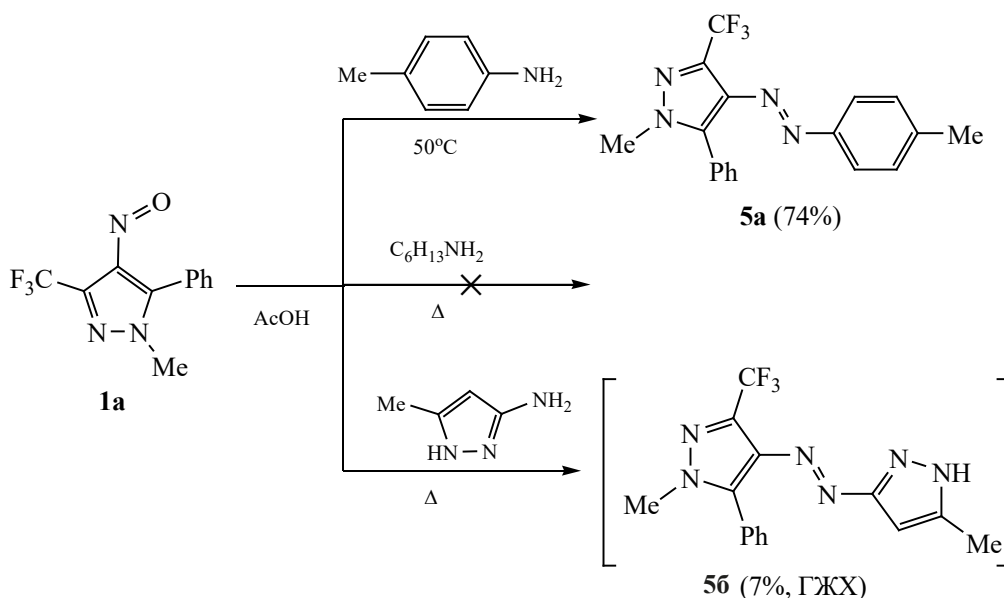
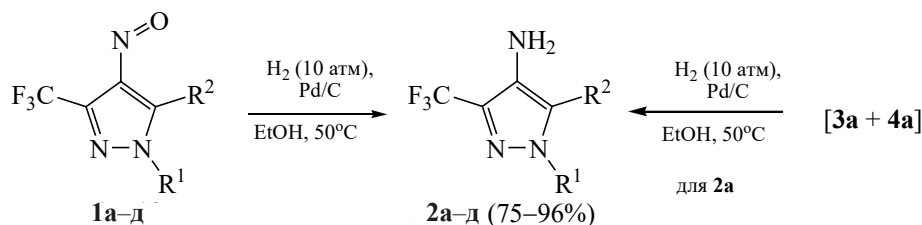


Схема 4.



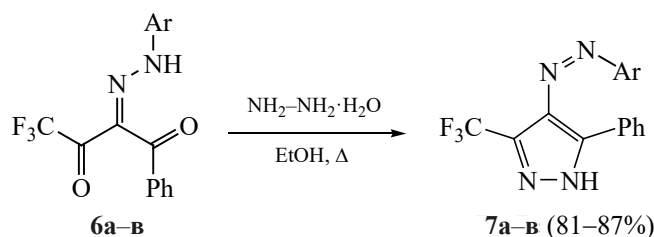
$R^1 = Me, R^2 = Ph$ (**a**), фур-2-ил (**б**); $R^1 = H, R^2 = Ph$ (**в**), тиен-2-ил (**г**), 4-Tol (**д**).

нитропиразола **1a** с аминами в уксусной кислоте. Установлено, что 4-нитрозо-3-трифторметилпиразол **1a** легко вступает в реакцию с *p*-толуидином в уксусной кислоте при нагревании с образованием 1-метил-4-(4-толилдиазенил)-3-трифторметил-5-фенил-1H-пиразола **5a** (схема 3), который был получен нами ранее взаимодействием 2-толилгидразинилиден-4,4,4-трифтор-1-фенилбутан-1,3-диона с метилгидразином [34]. При проведении реакции нитропиразола **1a** с гексиламином конверсии исходных соединений не наблюдалось, а при взаимодействии с 5-метил-1H-пиразол-3-амином даже в условиях кипячения в среде уксусной кислоты образование азопроизводного **5б** за-

фиксировано лишь в незначительном количестве (7%) с помощью ГХ-МС.

Мы предположили, что на легкость формирования биспиразолов **3a** и **4a** при восстановлении 4-нитропиразола **1a** может оказывать влияние кислая среда, и для его исключения восстановление провели водородом под давлением (*p* 5 атм) в присутствии Pd/C в этаноле (схема 4). Однако и в этих условиях также обнаружено образование биспиразолов **3a** и **4a**. В связи с этим нами дополнительно исследована возможность восстановления этой смеси при каталитическом гидрировании до 4-амино-3-трифторметилпиразола **2a**. Для этого потребовалось увеличить давление до 10 атм и

Схема 5.



Ar = Ph (**a**), Tol (**b**), CO₂Et (**b**).

время проведения процесса и/или провести нагрев реакционной массы. Очевидно, что восстановление биспиразолов **3a** и **4a** проходит через промежуточное образование дигетарилгидразина **B** (схема 2).

В найденных оптимальных условиях при давлении 10 атм и температуре 50°C в этаноле в течение 5–6 ч нами успешно осуществлено гидрирование нитропиразолов **1b–d** (схема 4), которое позволило максимально избежать образования побочных продуктов и увеличить выход целевых соединений **2b–d** до 96%.

Поскольку нам удалось в условиях каталитического гидрирования восстановить смесь биспиразолов **3a** и **4a** в целевой аминопиразол **2a**, мы предположили, что 4-арилазопиразолы **5** также могут быть использованы для синтеза 4-аминопиразолов **2** за счет восстановления азо-связи, тем более описано восстановление нефторированных аналогов под действием дитионита натрия [21], гидразингидратом в кипящей уксусной кислоте [22], хлоридом олова в соляной кислоте [23] и цинком в уксусной кислоте [24].

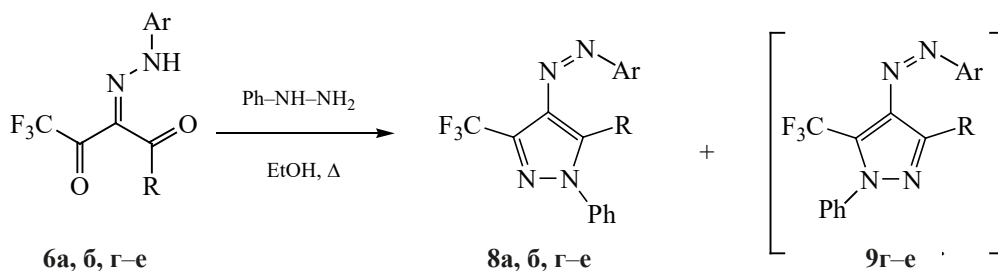
В реакцию восстановления, помимо 4-толилазопиразола **5a**, мы ввели различные NH-незамещенные и PhN-замещенные пиразолы **7** и **8**, в которых варьировался арильный заместитель при азогруппе. Отдельно отметим необходимость этого метода для получения 4-амино-3-трифторметил-1-фенилпиразолов, поскольку их альтернативный синтез из нитрозосодержащих предшественников нельзя было реализовать из-за того, что в циклизации 2-гидроксиимино-1,3-дикетонных с фенилгидразином образуются 5-гидрокси-4-ги-

дроксиимино-5-трифторметил-1-фенилпиразолины, которые нам не удалось дегидратировать и вовлечь в реакции восстановления [27, 32].

Исходные NH-незамещенные 4-арилгидразоно-3-трифторметилпиразолы **7a–b** получены по ранее описанной методике [34, 35] взаимодействием 2-арилгидразоно-1,3-дикетонных **6a–b** с гидразингидратом при нагревании в этаноле (схема 5).

Ранее нами было отмечено региоселективное образование 4-арилгидразоно-3-трифторметилпиразолов при циклизации трифторметилированных 2-арилгидразоно-1,3-дикетонных **6** с (алкил)гидразинами [34, 35]. Однако региоселективность аналогичных реакций с фенилгидразином зависит от строения исходного дикетонного субстрата. С помощью ГЖХ и хромато-масс-спектрометрии мы установили, что фенилзамещенные 2-арилгидразоно-1,3-дикетонные **6a, б** в этих реакциях образуют только один 3-CF₃-региоизомер, в результате чего синтезированы 4-(арилдiazенил)-1,5-дифенил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразолы **7a, б** (табл. 2, оп. № 1, 2). В случае же толил- и метилсодержащих 2-арилгидразоно-1,3-дикетонных **6г–e** зафиксировано образование смеси 3-CF₃-пиразолов **8г–e** и 5-CF₃-пиразолов **9г–e** с преобладанием 3-CF₃-изомеров (табл. 2, оп. № 3–5). Используя метод двойной перекристаллизации, нам удалось выделить пиразолы **8г–e** в индивидуальном виде.

Определение региоизомерного строения пиразолов **8** и **9** выполнено на основании различий в химических сдвигах атомов фтора трифторметильных групп в спектрах ЯМР ¹⁹F. Так, для 3-CF₃-изомеров **8a, б, г–e** химический сдвиг CF₃-группы в спектрах ЯМР ¹⁹F, зарегистри-

Таблица 2. Выходы продуктов реакции 2-арилгидразоно-1,3-дикетонов **6** с фенилгидразином

Опыт №	Субстрат	R	Ar	Продукт реакции ^a	
				8 (выход после очистки, %)	9
1	6a	Ph	Ph	100 (85)	0
2	6б	Ph	4-Tol	100 (86)	0
3	6г	4-Tol	Ph	66 (55)	34
4	6д	Me	Ph	67 (58)	33
5	6е	Me	4-Tol	83 (70)	17

^a Соотношение соединений в реакционной массе по данным ГЖХ-МС.

рованных в ДМСО-*d*₆, наблюдается в области 100–102 м. д., тогда как этот сигнал для 5-CF₃-изомеров **9г–е** фиксируется при 107–108 м. д. По данным ЯМР, 4-арилазопиразолы **8б, г, д** существуют в виде смеси *транс*- и *цис*-изомеров.

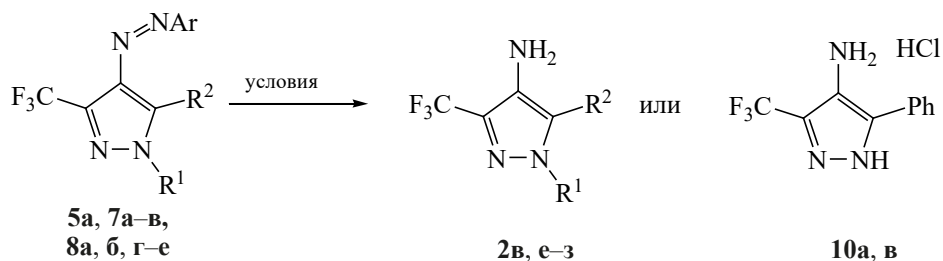
Далее нами на примере 4-фенилазопиразола **7a** опробованы различные условия восстановления (табл. 3). Установлено, что обработка пиразола **7a** дитионитом натрия или гидразингидратом при нагревании не приводит к его изменениям (оп. № 1, 2). При проведении реакции в смеси Zn–AcOH при комнатной температуре или нагревании в течение 4 ч происходит образование целевого амина **2в**, однако его выход после очистки составил всего 25–27% (оп. № 4, 5). Под действием хлорида олова(II) в концентрированной соляной кислоте пиразол **7a** превращается в гидрохлорид 4-аминопиразола **10в** (оп. № 5), который раньше нами был получен в аналогичных условиях из 4-нитропиразола с более высоким выходом (75%) [27]. Заметим, что для получения соли **10в** из арилазопиразола **7a** потребовалось провести реакцию при температуре –20°C в течение длительного времени (14 сут), тогда как для превращения нитропиразола в амин было достаточно выдержать реакционную массу в течение нескольких часов при комнатной температуре [27]. Самым эффективным

методом оказалось гидрирование пиразола **7a** под давлением при 5–7 атм в присутствии 5% Pd/C (10 мол%, оп. № 6).

При восстановлении 4-толилазо- и 4-этоксикарбонилфенилазосодержащих пиразолов **7б** и **7в** в системе SnCl₂–HCl наблюдалось уменьшение выхода гидрохлорида **10в** (табл. 3, оп. № 7, 9), а после каталитического гидрирования не удалось выделить аминопиразол **2в** из-за образования трудноразделимой смеси (оп. № 8, 10). Очевидно, это происходит из-за того, что ариламины, образующиеся при восстановлении пиразолов **7б, в**, существенно затрудняют выделение аминопиразола **2в** в отличие от превращений 4-фенилазопиразола **7a**, при которых в качестве побочного амина образуется более легко отделимый жидкий анилин.

Восстановление N-метилзамещенного 4-толил-азопиразола **5a** реализовано в обеих системах (оп. № 11, 12), но из этих реакций аминопиразол **2a** был выделен с меньшими выходами, чем из аналогичных превращений 4-нитропиразола (см. схему 4 и [27]).

N-Фенилсодержащие 4-арилазопиразолы **8a, б** не восстанавливаются системой SnCl₂–HCl (табл. 3, оп. № 13, 15), но их каталитическое гидрирование под давлением позволило получить

Таблица 3. Условия восстановления 4-арилазопиразолов **5а**, **7а–в**, **8а, б, г–е**

№ опыта	Пиразол	R ¹	R ²	Ar	Условия реакции	Амин 2 (выход, %)	Соль 10 (выход, %)
1	7а	H	Ph	Ph	Na ₂ S ₂ O ₄ , H ₂ O, 50°C, 4 ч	Нет реакции	
2	7а	H	Ph	Ph	NH ₂ -NH ₂ ·H ₂ O, EtOH, 50°C, 4 ч	Нет реакции	
3	7а	H	Ph	Ph	Zn-AcOH, 4 ч	2в (25)	–
4	7а	H	Ph	Ph	Zn-AcOH, 50°C, 4 ч	2в (27)	–
5	7а	H	Ph	Ph	SnCl ₂ ·2H ₂ O, HCl, EtOH, –20°C, 14 сут	–	10в (38)
6	7а	H	Ph	Ph	H ₂ (<i>p</i> 5–7 атм), Pd/C, EtOH, 4 ч	2в (47)	–
7	7б	H	Ph	4-Tol	SnCl ₂ ·2H ₂ O, HCl, EtOH, –20°C, 14 сут	–	10в (16)
8	7б	H	Ph	4-Tol	H ₂ (<i>p</i> 5–7 атм), Pd/C, EtOH, 4 ч	Трудноразделимая смесь продуктов	
9	7в	H	Ph	4-CO ₂ Et-C ₆ H ₄	SnCl ₂ ·2H ₂ O, HCl, EtOH, –20°C, 14 сут	–	10в (25)
10	7в	H	Ph	4-CO ₂ Et-C ₆ H ₄	H ₂ (<i>p</i> 5–7 атм), Pd/C, EtOH, 4 ч	Трудноразделимая смесь продуктов	
11	5а	Me	Ph	4-Tol	SnCl ₂ ·2H ₂ O, HCl, EtOH, –20°C, 14 сут	–	10а (21)
12	5а	Me	Ph	4-Tol	H ₂ (<i>p</i> 5–7 атм), Pd/C, EtOH, 4 ч	2а (37)	–
13	8а	Ph	Ph	Ph	SnCl ₂ ·2H ₂ O, HCl, EtOH, –20°C, 14 сут	Нет реакции	
14	8а	Ph	Ph	Ph	H ₂ (<i>p</i> 5–7 атм), Pd/C, EtOH, 4 ч	2е (53)	–
15	8б	Ph	Ph	4-Tol	SnCl ₂ ·2H ₂ O, HCl, EtOH, –20°C, 14 сут	Нет реакции	
16	8б	Ph	Ph	4-Tol	H ₂ (<i>p</i> 5–7 атм), Pd/C, EtOH, 4 ч	2е (42)	–
17	8г	Ph	4-Tol	Ph	H ₂ (<i>p</i> 5–7 атм), Pd/C, EtOH, 4 ч	2ж (45)	–
18	8д	Ph	Me	4-Tol	H ₂ (<i>p</i> 5–7 атм), Pd/C, EtOH, 4 ч	2з (48)	–
19	8е	Ph	Me	4-Tol	H ₂ (<i>p</i> 5–7 атм), Pd/C, EtOH, 4 ч	2з (40)	–

аминопиразол **2е** (оп. № 14, 16), причем его выход из 4-фенилазопиразола **8а** был выше, чем из толилсодержащего аналога **8б**. Гидрирование 4-фенилазопиразолов **8г–е** также позволило получить 4-аминопиразолы **2ж, з** (оп. № 17–19).

Таким образом, восстановление 4-арилазо-3-трифторметилпиразолов **5а**, **7а–в**, **8а, б, г, е** наиболее эффективно проводить водородом под давлением 5–7 атм в присутствии Pd/C в этаноле при комнатной температуре в течение 4 ч (табл. 3). Средние препаративные выходы (37–53%) 4-аминопиразолов **2а, в, е–з** в этих реакциях обусловлены сложностью их отделения от образующихся

ариламинов. Однако такой метод позволяет получить амины, которые невозможно было получить из нитропиразолов [27].

В результате выполненного исследования нами показано, что восстановление 1-метил-4-нитрозо-3-(трифторметил)-5-фенилпиразола цинком в уксусной кислоте приводит к образованию целевого амина в смеси с бисазо- и бисазоксипиразолами, соотношение которых зависит от температуры и времени проведения реакции. Оптимальными же условиями синтеза 4-амино-3-трифторметилпиразолов является каталитическое гидрирование 4-нитропиразолов в этаноле под давлением

(*p* 10 атм) при 50°C в течение 5–6 ч. Для получения 4-амино-3-трифторметилпиразолов можно использовать аналогичное восстановление 4-арил-азо-3-трифторметилпиразолов, которое хотя и протекает с меньшим выходом, но позволяет получить амины, которые невозможно синтезировать из 4-нитрозозамещенных прекурсоров. Разработка эффективного способа синтеза 4-амино-3-трифторметилпиразолов делает их доступными реагентами для дальнейших химических модификаций с целью создания на их основе новых биоактивных веществ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на Фурье-спектрометре PerkinElmer Spectrum Two в интервале 4000–400 см⁻¹ с помощью приставки нарушенного полного внутреннего отражения с алмазным кристаллом. Спектры ЯМР ¹H и ¹⁹F регистрировали на спектрометре Bruker Avance^{III} 500 (рабочие частоты 500 и 470 МГц соответственно) или Bruker DRX-400 (рабочие частоты 400 и 376 МГц соответственно). Спектры ЯМР ¹³C записаны на спектрометре Bruker Avance^{III} 500 (125 МГц). Внутренний стандарт – Me₄Si (для спектров ЯМР ¹H и ¹³C) и C₆F₆ (для спектров ЯМР ¹⁹F, δ_F –162.9 м. д.). Анализ реакционных смесей выполнен на газовом хроматографе/масс-спектрометре Agilent GC 7890A MSD 5975C inert XL EI/CI с кварцевой капиллярной колонкой HP-5MS и квадрупольным масс-спектрометрическим детектором. Элементный анализ (С, Н, N) выполняли с помощью элементного анализатора PerkinElmer PE 2400 серия II CHN-O EA 1108. Температуры плавления определяли в открытых капиллярах на аппарате Stuart SMP30. Для колоночной хроматографии использовали силикагель 60 (0.063–0.2 мм) фирмы «Macherey-Nagel».

Исходные 1-метил-4-нитрозо-3-(трифторметил)-5-фенилпиразол **1a** [27] и 2-арилгидразоно-1,3-дикетоны **6a–e** [39] синтезировали по известным методикам.

4,4'-(Диазенил)бис[1-метил-3-(трифторметил)-5-фенил-1H-пиразол] (3a). Смесь цинковой пыли (65 мг, 1 ммоль) и нитрозопиразола **1a** (85 мг, 0.33 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (4 мл) перемешивали в течение 8 ч при комнат-

ной температуре. Реакционную массу выливали на лед, осадок отфильтровывали и промывали гексаном. Выход 95 мг (50%), желтый порошок, т. пл. 167–168 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м. д. (смесь *цис/транс*-изомеров, 23:77): 3.64 с (3H, CH₃-*транс*), 3.84 с (3H, CH₃-*цис*), 6.90–6.91 м, 7.32–7.38 и 7.40–7.48 м (10H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 38.03 (CH₃-*цис*), 38.06 (CH₃-*транс*), 118.20 к (CF₃-*цис*, *J* 265.0 Гц), 120.80 к (CF₃-*транс*, *J* 269.0 Гц), 127.00, 127.17, 128.14, 128.40, 128.98, 129.58, 129.65, 130.30, 132.40 к (CF₃C-*цис*, *J* 38.6 Гц), 132.58 к (CF₃C-*транс*, *J* 38.9 Гц), 134.98, 143.05. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ_F, м. д.: 99.36 (CF₃-*цис*), 100.65 (CF₃-*цис*). Найдено, %: С 55.18; Н 3.32; N 17.66. C₂₂H₁₆F₆N₆. Вычислено, %: С 55.23; Н 3.37; N 17.57.

Восстановление 4-нитрозопиразолов 1a–д или смеси соединений 3a и 4a (общая методика). Раствор 1 ммоль 4-нитрозопиразола **1a–д** или смеси соединений **3a** и **4a** в 10 мл EtOH гидрировали в присутствии 5% Pd/C (10 ммоль%) в стальном автоклаве при давлении водорода 10 атм и температуре 50°C в течение 6 ч. Твердые примеси отфильтровывали, растворитель отгоняли. Остаток перекристаллизовывали из гексана. Физико-химические характеристики соединений **2a–д** соответствуют ранее опубликованным данным [27].

1-Метил-4-[(4-метилфенил)дiazенил]-3-(трифторметил)-5-фенил-1H-пиразол (5a). Смесь 1-метил-4-нитрозо-3-(трифторметил)-5-фенилпиразола **1a** (255 мг, 1 ммоль) и *n*-толуидина (107 мг, 1 ммоль) нагревали в уксусной кислоте при 50°C в течение 6 ч. После охлаждения реакционную массу выливали на лед, осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход 254 мг (74%), оранжевый порошок, т. пл. 104–105°C. Спектральные характеристики соединения соответствуют ранее опубликованным данным [27].

Синтез 4-арилгидразоно-3-трифторметилпиразолов 7a–в, 8a, б, г–е (общая методика). Смесь 2-арилгидразоно-1,3-дикетона **6a–e** (2 ммоль), гидразингидрата (64 мг, 2 ммоль) или фенилгидразина (216 мг, 2 ммоль) в этаноле (15 мл) нагревали при 80°C в течение 12 ч, затем реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и отгоняли

растворитель. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – хлороформ) и затем перекристаллизацией из этанола.

3-(Трифторметил)-5-фенил-4-(фенилдиазенил)-1H-пиразол (7а). Выход 512 мг (81%), желтый порошок, т. пл. 209–210°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3235 (NH), 3122, 3075, 3045 (CH); 1605, 1568, 1488, 1472 (C=C, C=N); 1183–1131 (CF). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 7.55–7.63 м, 7.76–7.78 м и 7.96–7.98 м (10H, Ph), 14.50 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 121.29 к (CF₃, J 268.0 Гц), 122.00, 127.01, 128.59, 128.90, 129.46, 129.87, 131.24, 131.42 к (CF₃C, J 39.3 Гц), 132.99, 143.37, 152.23. Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6): δ_{F} 101.42 м. д. Найдено, %: С 60.75; Н 3.44; N 17.68. C₁₆H₁₁F₃N₄. Вычислено, %: С 60.76; Н 3.51; N 17.71.

4-[(4-Метилфенил)диазенил]-3-(трифторметил)-5-фенил-1H-пиразол (7б). Выход 574 мг (87%), оранжевый порошок, т. пл. 226–227°C. Спектральные характеристики соединения соответствуют ранее опубликованным данным [40].

3-(Трифторметил)-5-фенил-4-[(4-этоксикарбонилфенил)диазенил]-1H-пиразол (7в). Выход 644 мг (83%), оранжевый порошок, т. пл. 192–193°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3281 (NH), 3123, 3034, 2990, 2948 (CH); 1682(C=O), 1604, 1583, 1565, 1473 (C=C, C=N); 1178–1115 (CF). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.35 т (3H, CH₂CH₃, J 7.1 Гц), 4.36 к (2H, CH₂CH₃, J 7.1 Гц), 7.58–7.64 м (3H, Ph), 7.86 д (2H, C₆H₄CO₂Et, J 8.5 Гц), 7.97–7.99 м (2H, Ph), 8.15 д (2H, C₆H₄CO₂Et, J 8.5 Гц), 14.62 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 14.04 (CH₃), 60.98 (OCH₂), 121.20 к (CF₃, J 268.0 Гц), 122.11, 126.81, 128.77, 128.92, 130.07, 130.48, 131.34 к (CF₃C, J 37.7 Гц), 131.49, 133.05, 144.41, 154.78, 165.03. Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6): δ_{F} 101.19 м. д. Найдено, %: С 58.77; Н 3.79; N 14.23. C₁₉H₁₅F₃N₄O₂. Вычислено, %: С 58.76; Н 3.89; N 14.43.

1,5-Дифенил-3-(трифторметил)-4-(фенилдиазенил)-1H-пиразол (8а). Выход 666 мг (85%), желтый порошок, т. пл. 155–156°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3059 (CH); 1595, 1503, 1482, 1446 (C=C, C=N); 1188–1120 (CF). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃) δ , м. д.: 7.35–7.39 м, 7.41–7.46 м, 7.96–7.98 м (15H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃) δ_{C} , м. д.: 121.10 к

(CF₃, J 269.1 Гц), 122.71, 125.44, 127.52, 128.29, 128.70, 129.00, 129.21, 129.49, 130.86, 131.06, 133.80 к (CF₃C, J 39.0 Гц), 135.42, 138.79, 143.21, 152.83. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl₃): δ_{F} 99.48 м. д. Найдено, %: С 67.16; Н 3.75; N 14.26. C₂₂H₁₅F₃N₄. Вычислено, %: С 67.34; Н 3.85; N 14.28.

1,5-Дифенил-4-[(4-метилфенил)диазенил]-3-(трифторметил)-1H-пиразол (8б). Выход 698 мг, оранжевый порошок, т. пл. 178–179°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3068, 3031, 2921, 2861 (CH); 1597, 1503, 1477, 1448 (C=C, C=N); 1193–1123 (CF). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м. д. (смесь *цис/транс*-изомеров, 94:6): 2.21 с (3H, CH_{3-транс}), 2.41 с (3H, CH_{3-цис}); 6.40–6.42 м, 6.57–6.59 м, 6.82–6.84 м, 7.09–7.16 м, 7.24–7.26 м, 7.32–7.41 м, 7.67–7.70 м (13H, 2Ph + C₆H₄). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ_{C} , м. д.: 21.50 (CH₃), 121.12 к (CF₃, J 269.1 Гц), 122.68, 125.42, 127.58, 128.24, 128.63, 129.17, 129.38, 129.63, 130.84, 133.75 к (CF₃C, J 38.9 Гц), 135.46, 138.83, 141.66, 142.81, 150.98. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl₃), δ_{F} , м. д.: 99.57 (CF_{3-цис}), 100.28 (CF_{3-транс}). Найдено, %: С 67.95; Н 4.15; N 13.57. C₂₃H₁₇F₃N₄. Вычислено, %: С 67.97; Н 4.22; N 13.79.

5-[4-(Метилфенил)]-3-(трифторметил)-1-фенил-4-(фенилдиазенил)-1H-пиразол (8г). Выход 446 мг (55%), желтый порошок, т. пл. 141–142°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3088, 3060, 3035, 2930 (CH); 1593, 1508, 1496, 1445 (C=C, C=N); 1183–1111 (CF). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м. д. (смесь *цис/транс*-изомеров, 81:19): 2.30 с (3H, CH_{3-транс}), 2.39 с (3H, CH_{3-цис}), 6.92 д (2H, CH₃C₆H₄, J 7.0 Гц, *транс*), 7.03 д (2H, CH₃C₆H₄, J 7.0 Гц, *цис*), 7.18 д (2H, CH₃C₆H₄, J 7.2 Гц, *цис*), 7.28 д (2H, CH₃C₆H₄, J 7.2 Гц, *цис*); 7.13–7.15 м, 7.34–7.39 м, 7.43–7.48 м, 7.78–7.80 м (10H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ_{C} , м. д.: 21.42 (CH₃), 121.11 к (CF₃, J 269.1 Гц), 122.69, 124.46, 125.46, 128.62, 128.97, 129.03, 129.18, 130.72, 130.95, 133.57 к (CF₃C, J 39.1 Гц), 135.31, 138.91, 139.67, 143.61, 152.87. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl₃), δ_{F} , м. д.: 99.41 (CF_{3-цис}), 100.31 (CF_{3-транс}). Найдено, %: С 67.88; Н 4.15; N 13.79. C₂₃H₁₇F₃N₄. Вычислено, %: С 67.97; Н 4.22; N 13.79.

5-Метил-1-фенил-4-(фенилдиазенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол (8д). Выход 383 мг (58%), оранжевый порошок, т. пл. 64–65°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3065, 3046, 2937 (CH); 1596,

1556, 1540, 1504, 1494, (C=C, C=N); 1177–1119 (CF). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (смесь *цис/транс*-изомеров, 91:9): 2.59 с (3H, CH_3 -*транс*), 2.66 с (3H, CH_3 -*цис*); 7.05–7.07 м, 7.22–7.24 м, 7.37–7.39 м, 7.43–7.57 м, 7.87–7.89 м (10H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 12.22 (CH_3), 121.18 к (CF_3 , J 269.5 Гц), 122.42, 125.50, 129.03, 129.29, 129.47, 130.84, 134.74, 136.86, 137.40 к (CF_3C , J 38.1 Гц), 138.15, 152.97. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ_{F} , м. д.: 100.10 (CF_3 -*цис*), 100.21 (CF_3 -*транс*). Найдено, %: С 61.80; Н 4.02; N 16.87. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4$. Вычислено, %: С 61.82; Н 3.97; N 16.96.

5-Метил-4-[(4-метилфенил)диазенил]-1-фенил-3-(трифторметил)-1H-пиразол (8e). Выход 481 мг (70%), желтый порошок, т. пл. 92–93°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3066, 3038, 2990, 2929 (CH); 1600, 1505, 1493, 1454 (C=C, C=N); 1182–1129 (C—F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.43 с и 2.46 с (6H, CH_3), 7.30 д (2H, C_6H_4 , J 8.3 Гц), 7.50–7.53 м (5H, Ph), 7.78 д (2H, C_6H_4 , J 8.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ_{C} , м. д.: 12.21, 21.47, 121.21 к (CF_3 , J 269.5 Гц), 122.40, 125.50, 129.23, 129.45, 129.68, 134.76, 136.52, 137.32 к (CF_3C , J 38.1 Гц), 138.21, 141.40, 151.11. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3): δ_{F} 99.48 м. д. Найдено, %: С 62.90; Н 4.42; N 16.29. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4$. Вычислено, %: С 62.79; Н 4.39; N 16.27.

Восстановление 4-арилазопиразолов 7a–в, 8a, б, г–е. а. Раствор 1 ммоль 4-арилазопиразола **7** или **8** в 10 мл EtOH гидрировали в присутствии 5% Pd/C (10 ммол%) в стальном автоклаве при давлении водорода 5–7 атм и комнатной температуре в течение 4 ч. Твердые примеси отфильтровывали, растворитель отгоняли. Очистку проводили путем переосаждения водой из этанола.

б. Хлорид олова(II) дигидрат (90 мг, 4 ммоль) растворяли в концентрированной HCl (1 мл), затем охлаждали до 0°C и добавляли соответствующий 4-арилазопиразол **7** или **8** (1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и оставляли при –20°C до образования осадка. Получившийся продукт отфильтровывали и промывали гексаном.

в. Смесь цинковой пыли (195 мг, 3 ммоль) и 4-арилазопиразола **7** или **8** (1 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (7 мл) перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную мас-

су выливали на лед и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой отделяли, сушили Na_2SO_4 и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – CHCl_3).

4-Амино-1-метил-3-(трифторметил)-5-фенил-1H-пиразол (2a). Выход 89 мг (37%, по методу *a* из соединения **5a**), белый порошок, т. пл. 123–124°C (т. пл. 123–125°C [27]). Спектральные характеристики соединения соответствуют ранее опубликованным данным [27].

4-Амино-3-(трифторметил)-5-фенил-1H-пиразол (2в). Выход 57 мг (25%, по методу *b* из соединения **7a**), 107 мг (47%, по методу *a* из соединения **7a**), белый порошок, т. пл. 123–124°C (т. пл. 123–125°C [27]). Спектральные характеристики соединения соответствуют ранее опубликованным данным [27].

4-Амино-1,5-дифенил-3-(трифторметил)-1H-пиразол (2e). Выход 321 мг (53%, по методу *a* из соединения **8a**), 254 мг (42%, по методу *a* из соединения **8b**), белый порошок, т. пл. 89–90°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3425, 3351, 3222, 3066 (NH, NH_2), 1619, 1598, 1562 (C=N, C=C), 1183–1057 (CF). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 3.08 уш. с (2H, NH_2); 7.20–7.25 м, 7.27–7.30 м, 7.35–7.41 м (10H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 122.20 к (CF_3 , J 268.7 Гц), 124.67, 126.94, 127.75, 128.61 (2C), 128.90, 129.12, 129.28, 129.61, 131.46 к (CF_3C , J 36.7 Гц), 139.34. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ_{F} 100.41 м. д. Найдено, %: С 63.42; Н 3.95; N 13.94. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3$. Вычислено, %: С 63.36; Н 3.99; N 13.86.

4-Амино-5-(4-метилфенил)-3-(трифторметил)-1-фенил-1H-пиразол (2ж). Выход 285 мг (45%, по методу *a* из соединения **8g**), белый порошок, т. пл. 68–69°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3381, 3210, 3079, 2927 (NH, NH_2), 1615, 1597, 1580 (C=N, C=C), 1165–1054 (CF). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м. д.: 2.36 с (3H, CH_3), 3.32 с (2H, NH_2), 7.09 д (2H, C_6H_4 , J 7.9 Гц), 7.19 д (2H, C_6H_4 , J 7.9 Гц); 7.23–7.26 м и 7.27–7.30 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 21.30 (CH_3), 122.23 к (CF_3 , J 268.7 Гц), 124.66, 125.43, 126.77, 127.66, 128.87, 129.13, 129.78, 129.83, 131.41 к (CF_3C , J 36.7 Гц), 138.64, 139.43. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3): δ_{F} 100.40 м. д. Найдено, %: С 64.22; Н 4.45; N 13.24. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3$. Вычислено, %: С 64.35; Н 4.45; N 13.24.

4-Амино-5-метил-3-(трифторметил)-1-фенил-1*H*-пиразол (2з). Выход 231 мг (48%, по методу *a* из соединения **8д**), 193 мг (40%, по методу *a* из соединения **8е**), светло-желтое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3385, 3220, 3077, 2925 (NH, NH₂), 1612, 1595, 1585 (C=N, C=C), 1167–1055 (CF). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 2.23 с (3H, CH₃), 3.08 с (2H, NH₂); 7.40–7.43 м и 7.46–7.50 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 9.86 (CH₃), 122.22 к (CF₃, *J* 268.7 Гц), 124.85, 125.49, 127.50, 128.33, 129.20, 132.06 к (CF₃C, *J* 36.2 Гц), 139.15. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃): δ _F 100.45 м. д. Найдено, %: C 54.72; H 4.21; N 14.52. C₁₁H₁₀F₃N₃. Вычислено, %: C 54.77; H 4.18; N 17.42.

1-Метил-3-(трифторметил)-5-фенил-1*H*-пиразол-4-аммонийхлорид (10а). Выход 58 мг (21%, по методу *b* из соединения **5а**), бесцветные кристаллы, т. пл. 135°C (возг.) {т. пл. 135°C (возг.) [27]}. Спектральные характеристики соединения соответствуют ранее опубликованным данным [27].

3-(Трифторметил)-5-фенил-1*H*-пиразол-4-аммонийхлорид (10в). Выход 114 мг (38%, по методу *b* из соединения **7а**), 48 мг (16%, по методу *b* из соединения **7б**), 75 мг (25%, по методу *b* из соединения **7в**), бесцветные кристаллы, т. пл. 165°C (возг.) {т. пл. 165°C (возг.) [27]}. Спектральные характеристики соединения соответствуют ранее опубликованным данным [27].

Рентгеноструктурный анализ монокристаллов соединений **3а** и **4а**, полученных кристаллизацией из толуола, выполнен на дифрактометре Xcalibur Sapphire3, оборудованном CCD-детектором [MoK_α, 0.71073 Å, ω-сканирование, графитовый монохроматор, 295(2) К]. Структуры расшифрованы прямыми методами и уточнены полноматричным МНК в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Все атомы водорода уточнены в изотропном приближении в модели *наездника*. Расчеты проведены по комплексу программ SHELXS [41] (**3а**) или SHELXT [42] (**4а**) и SHELXL [43] с использованием приложения OLEX2 [44].

Кристаллографические данные соединения **3а**: C₂₂H₁₆F₆N₆O, *M* 494.41, пространственная группа *P*2₁/*c*, моноклинная сингония, *a* 6.4184(6), *b* 16.2485(11), *c* 10.4154(9) Å, β 91.257(8)°, *V* 1085.95(16) Å³, *Z* 2, μ(MoK_α) 0.133 мм⁻¹, *d*_{выч}

1.512 г/см³. Всего собрано отражений 7227 (6.828° ≤ 2θ ≤ 61.942°), из них независимых 2910 (*R*_{int} 0.0390, *R*_{sigma} 0.0449). *R*₁ фактор 0.0585 [*I* > 2σ(*I*)] и *wR*₂ 0.1868 (для всех данных). Полные кристаллографические параметры соединения **3а** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 2183294).

Кристаллографические данные соединения **4а**: C₂₂H₁₆F₆N₆, *M* 478.41, пространственная группа *P*2₁/*c*, моноклинная сингония, *a* 13.689(2), *b* 17.6895(16), *c* 9.7383(19) Å, β 107.839(19)°, *V* 2244.8(6) Å³, *Z* 4, μ(MoK_α) 0.123 мм⁻¹, *d*_{выч} 1.416 г/см³. Всего собрано отражений 17566 (7.586° ≤ 2θ ≤ 56.566°), из них независимых 5506 (*R*_{int} 0.0670, *R*_{sigma} 0.0884). *R*₁ фактор 0.0563 [*I* > 2σ(*I*)] и *wR*₂ 0.2259 (для всех данных). Полные кристаллографические параметры соединения **4а** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 2183015).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Елькина Наталья Андреевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7365-8108>

Агафонова Наталья Анатольевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5372-7372>

Щегольков Евгений Вадимович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6611-2855>

Бургарт Янина Валерьевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6061-2410>

Первова Марина Геннадьевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4620-5418>

Салоутин Виктор Иванович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1976-7861>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 20-33-90204) с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pérez-Fernández R., Goya P., Elguero J. // *Arkivoc*. 2014. P. 233. doi 10.3998/ark.5550190.p008.131
2. Pizzuti L., Barschak A., Stefanello F., Farias M., Lencina C., Roesch-Ely M., Cunico W., Moura S., Pereira C. // *Curr. Org. Chem.* 2014. Vol. 18. P. 115. doi 10.2174/13852728113179990029
3. Küçükgülzel Ş.G., Şenkardeş S. // *Eur. J. Med. Chem.* 2015. Vol. 97. P. 786. doi 10.1016/j.ejmech.2014.11.059
4. Havrylyuk D., Roman O., Lesyk R. // *Eur. J. Med. Chem.* 2016. Vol. 113. P. 145. doi 10.1016/j.ejmech.2016.02.030
5. Ansari A., Ali A., Asif M., Shamsuzzaman S. // *New J. Chem.* 2017. Vol. 41. P. 16. doi 10.1039/C6NJ03181A
6. Chan B.K., Estrada A.A., Chen H., Atherall J., Baker-Glenn C., Beresford A., Burdick D.J., Chambers M., Dominguez S.L., Drummond J., Gill A., Kleinheinz T., Le Pichon C.E., Medhurst A.D., Liu X., Moffat J.G., Nash K., Searce-Levie K., Sheng Z., Shore D.G., Van de Poël H., Zhang S., Zhu H., Sweeney Z.K. // *ACS Med. Chem. Lett.* 2013. Vol. 4. P. 85. doi 10.1021/ml3003007
7. Wang T., Banerjee D., Bohnert T., Chao J., Enyedy I., Fontenot J., Guertin K., Jones H., Lin E.Y., Marcotte D., Talreja T., Van Vloten K. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015. Vol. 25. P. 2985. doi 10.1016/j.bmcl.2015.05.028
8. Frearson J.A., Brand S., McElroy S.P., Cleghorn L.A.T., Smid O., Stojanovski L., Price H.P., Guther M.L.S., Torrie L.S., Robinson D.A., Hallyburton I., Mpanhanga C.P., Brannigan J.A., Wilkinson A.J., Hodgkinson M., Hui R., Qiu W., Raimi O.G., van Aalten D.M.F., Brenk R., Gilbert I.H., Read K.D., Fairlamb A.H., Ferguson M.A.J., Smith D.F., Wyatt P.G. // *Nature*. 2010. Vol. 464. P. 728. doi 10.1038/nature08893
9. Squires M.S., Feltell R.E., Wallis N.G., Lewis E.J., Smith D.-M., Cross D.M., Lyons J.F., Thompson N.T. // *Mol. Cancer Ther.* 2009. Vol. 8. P. 324. doi 10.1158/1535-7163.MCT-08-0890
10. El-Mekawy R.E. // *J. Heterocycl. Chem.* 2017. Vol. 54. P. 2367. doi 10.1002/jhet.2828
11. Mohamed K.S., Fadda A.A. // *Heterocycles*. 2015. Vol. 91. P. 1937. doi 10.3987/COM-15-13304
12. Degorce S.L., Boyd S., Curwen J.O., Ducray R., Halsall C.T., Jones C.D., Lach F., Lenz E.M., Pass M., Pass S., Trigwell C. // *J. Med. Chem.* 2016. Vol. 59. P. 4859. doi 10.1021/acs.jmedchem.6b00203
13. Mustazza C., Borioni A., Rodomonte A.L., Bartolomei M., Antoniella E., Di Martino P., Valvo L., Sestili I., Costantini E., Gaudiano M.C. // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2014. Vol. 96. P. 170. doi 10.1016/j.jpba.2014.03.038
14. Ko Y., Wang S.-A., Ogasawara Y., Ruszczycky M.W., Liu H. // *Org. Lett.* 2017. Vol. 19. P. 1426. doi 10.1021/acs.orglett.7b00355
15. Lee W., Ortwine D.F., Bergeron P., Lau K., Lin L., Malek S., Nonomiya J., Pei Z., Robarge K.D., Schmidt S., Sideris S., Lyssikatos J.P. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013. Vol. 23. P. 5097. doi 10.1016/j.bmcl.2013.07.027
16. Montgomery J.I., Smith J.F., Tomaras A.P., Zaniewski R., McPherson C.J., McAllister L.A., Hartman-Neumann S., Arcari J.T., Lescoe M., Gutierrez J., Yuan Y., Limberakis C., Miller A.A. // *J. Antibiot.* 2015. Vol. 68. P. 361. doi 10.1038/ja.2014.163
17. Le Corre L., Tak-Tak L., Guillard A., Prestat G., Gravier-Pelletier C., Busca P. // *Org. Biomol. Chem.* 2015. Vol. 13. P. 409. doi 10.1039/C4OB01951B
18. Arkhipov A.V., Arkhipov V.V., Cossy J., Kovtunen V.O., Mykhailiuk P.K. // *Org. Lett.* 2016. Vol. 18. P. 3406. doi 10.1021/acs.orglett.6b01565
19. Khalil K.D., Al-Matar H.M. // *Molecules*. 2012. Vol. 17. P. 12225. doi 10.3390/molecules171012225
20. Devegowda V.N., Kim J.H., Han K.-C., Yang E.G., Choo H., Pae A.N., Nam G., Il Choi K. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010. Vol. 20. P. 1630. doi 10.1016/j.bmcl.2010.01.029
21. Farnum D.G., Vates P. // *J. Am. Chem. Soc.* 1962. Vol. 84. P. 1399. doi 10.1021/ja00867a013
22. Rollas S., Ergenc N., Oral B., Kaymakcioglu B.K., Ozaltin E.A. // *J. Fac. Pharm. Istanbul Univ.* 2005. Vol. 38. P. 71.
23. Moszczynski-Petkowski R., Bojarski L., Majer J., Wiczorek M., Dubiel K., Lamparska-Przybysz M. *Pat. WO 2014024125 (2014)*.
24. Deeb A., Yassine F., Aouf N., Shehta W. // *Int. J. Chem. Tech Res.* 2014. Vol. 6. P. 719.
25. Kaur K., Kumar V., Gupta G.K. // *J. Fluor. Chem.* 2015. Vol. 178. P. 306. doi 10.1016/j.jfluchem.2015.08.015
26. Sloop J.C., Holder C., Henary M. // *Eur. J. Org. Chem.* 2015. P. 3405. doi 10.1002/ejoc.201500258
27. Burgart Y.V., Agafonova N.A., Shchegolkov E. V., Krasnykh O.P., Kushch S.O., Evstigneeva N.P., Gerasimova N.A., Maslova V.V., Triandaflova G.A., Solodnikov S.Y., Ulitko M.V., Makhaeva G.F., Rudakova E.V., Borisevich S.S., Zilberberg N.V., Kungurov N.V., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. // *Eur. J. Med. Chem.* 2020. Vol. 208. 112768. doi 10.1016/j.ejmech.2020.112768
28. Maspéro A., Giovenzana G.B., Monticelli D., Tagliapietra S., Palmisano G., Penoni A. // *J. Fluor. Chem.* 2012. Vol. 139. P. 53. doi 10.1016/j.jfluchem.2012.04.003
29. Schmitt E., Panossian A., Vors J.-P., Funke C., Lui N., Pazenok S., Leroux F.R. // *Chem. Eur. J.* 2016. Vol. 22. P. 11239. doi 10.1002/chem.201601621
30. Siebeneicher H., Cleve A., Rehwinkel H., Neuhaus R., Heisler I., Müller T., Bauser M., Buchmann B. //

- ChemMedChem. 2016. Vol. 11. P. 2261. doi 10.1002/cmdc.201600276
31. Li Y.-L., Fevig J.M., Cacciola J., Buriak J., Rossi K.A., Jona J., Knabb R.M., Luettgen J.M., Wong P.C., Bai S.A., Wexler R.R., Lam P.Y.S. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006. Vol. 16. P. 5176. doi 10.1016/j.bmcl.2006.07.002
32. Худина О.Г., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Кравченко М.А. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2010. С. 1917; *Khudina O.G., Burgart Y.V., Saloutin V.I., Kravchenko M.A.* // *Russ. Chem. Bull.* 2010. Vol. 59. P. 1967. doi 10.1007/s11172-010-0341-7
33. Агафонова Н.А., Бургарт Я.В., Герасимова Н.А., Евстигнеева Н.П., Салоутин В.И. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2021. С. 1135; *Agafonova N.A., Burgart Y.V., Gerasimova N.A., Evstigneeva N.P., Saloutin V.I.* // *Russ. Chem. Bull.* 2021. Vol. 70. P. 1135. doi 10.1007/s11172-021-3195-2
34. Щегольков Е.В., Бургарт Я.В., Худина О.Г., Салоутин В.И., Чуахин О.Н. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2004. С. 2478; *Shchegol'kov E.V., Burgart Y.V., Khudina O.G., Saloutin V.I., Chupakhin O.N.* // *Russ. Chem. Bull.* 2004. Vol. 53. P. 2584. doi 10.1007/s11172-005-0158-y
35. *Khudina O.G., Shchegol'kov E.V., Burgart Y.V., Kodess M.I., Kazheva O.N., Chekhlov A.N., Shilov G.V., Dyachenko O.A., Saloutin V.I., Chupakhin O.N.* // *J. Fluor. Chem.* 2005. Vol. 126. P. 1230. doi 10.1016/j.jfluchem.2005.06.001
36. Политанская Л.В., Селиванова Г.А., Пантелеева Е.В., Третьяков Е.В., Платонов В.Е., Никульшин П.В., Виноградов А.С., Зонов Я.В., Карпов В.М., Меженкова Т.В., Васильев А.В., Колдобский А.Б., Шилова О.С., Морозова С.М., Бургарт Я.В., Щегольков Е.В., Салоутин В.И., Соколо В.Б., Аксиненко А.Ю., Ненайденко В.Г., Москалик М.Ю., Астахова В.В., Шаинян Б.А., Таболин А.А., Иоффе С.Л., Музалевский В.М., Баленкова Е.С., Шастин А.В., Тютюнов А.А., Бойко В.Э., Игумнов С.М., Дильман А.Д., Адонин Н.Ю., Бардин В.В., Масоуд С.М., Воробьева Д.В., Осипов С.Н., Носова Э.В., Липунова Г.Н., Чарушин В.Н., Прима Д.О., Макаров А.Г., Зибарев А.В., Трофимов Б.А., Собенина Л.Н., Беляева К.В., Сосновских В.Я., Обыденнов Д.Л., Усачев С.А. // *Усп. хим.* 2019. Т. 88. С. 425; *Politanskaya L.V., Selivanova G.A., Panteleeva E.V., Tretyakov E.V., Platonov V.E., Nikul'shin P.V., Vinogradov A.S., Zonov Y.V., Karpov V.M., Mezhenkova T.V., Vasilyev A.V., Koldobskii A.B., Shilova O.S., Morozova S.M., Burgart Y.V., Shchegolkov E.V., Saloutin V.I., Sokolov V.B., Aksinenko A.Y., Nenajdenko V.G., Moskalik M.Y., Astakhova V.V., Shainyan B.A., Tabolin A.A., Ioffe S.L., Muzalevskiy V.M., Balenkova E.S., Shastin A.V., Tyutyunov A.A., Boiko V.E., Igumnov S.M., Dilman A.D., Adonin N.Y., Bardin V.V., Masoud S.M., Vorobyeva D. V., Osipov S.N., Nosova E.V., Lipunova G.N., Charushin V.N., Prima D.O., Makarov A.G., Zibarev A.V., Trofimov B.A., Sobenina L.N., Belyaeva K.V., Sosnovskikh V.Y., Obydenov D.L., Usachev S.A.* // *Russ. Chem. Rev.* 2019. Vol. 88. P. 425. doi 10.1070/RCR4871
37. Худина О.Г., Иванова А.Е., Бургарт Я.В., Герасимова Н.А., Евстигнеева Н.П., Салоутин В.И. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2021. С. 1124; *Khudina O.G., Ivanova A.E., Burgart Y. V., Gerasimova N.A., Evstigneeva N.P., Saloutin V.I.* // *Russ. Chem. Bull.* 2021 Vol. 70. P. 1124. doi 10.1007/s11172-021-3193-4
38. The chemistry of nitro and nitroso groups / Ed. H. Feuer. New York: Interscience Publ., 1969. Pt 1.
39. *Makhaeva G.F., Lushchekina S.V., Boltneva N.P., Serebryakova O.G., Kovaleva N.V., Rudakova E.V., Elkina N.A., Shchegolkov E.V., Burgart Y.V., Stupina T.S., Terentiev A.A., Radchenko E.V., Palyulin V.A., Saloutin V.I., Bachurin S.O., Richardson R.J.* // *Eur. J. Med. Chem.* 2021. Vol. 218. 113385. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113385
40. *Ivanova A.E., Burgart Y.V., Saloutin V.I.* // *Mendeleev Commun.* 2016. Vol. 26. P. 106. doi 10.1016/j.mencom.2016.03.006
41. *Sheldrick G.M.* // *Acta Crystallogr. (A).* 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
42. *Sheldrick G.M.* // *Acta Crystallogr. (A).* 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053273314026370
43. *Sheldrick G.M.* // *Acta Crystallogr. (C).* 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
44. *Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H.* // *J. Appl. Crystallogr.* 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726

Reduction of Trifluoromethyl-Containing 4-Nitroso- and 4-Arylazopyrazoles As Method for 4-Amino-3-Trifluoromethylpyrazoles Synthesis

N. A. Elkina^a, A. N. Perminova^a, N. A. Agafonova^a, E. V. Shchegolkov^a, Ya. V. Burgart^a, M. G. Pervova^a, M. A. Samorukova^a, and V. I. Saloutin^{a,*}

^a Postovsky Institute of Organic Synthesis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, 620990 Russia
*e-mail: saloutin@ios.uran.ru

Received July 14, 2022; revised August 5, 2022; accepted August 8, 2022

The reduction processes of 4-nitroso-3-trifluoromethylpyrazoles under the various conditions were investigated. It was found that their reduction by zinc in acetic acid led to 4-aminopyrazole with a mixture of 4-bisazo- and 4-bisazoxy-pyrazoles. The optimal conditions for the synthesis of 4-amino-3-trifluoromethylpyrazoles were hydrogenation of 4-nitrosopyrazoles under pressure (p 10 atm) in the presence of Pd/C catalyst at 50°C in ethanol for 5–6 h. The possibility of using 4-arylazopyrazoles as starting reagents in catalytic hydrogenation reactions to obtain 4-aminopyrazoles was shown.

Keywords: 4-nitroso-3-trifluoromethylpyrazoles, 4-arylazo-3-trifluoromethylpyrazoles, 4-amino-3-trifluoromethylpyrazoles, reduction

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЭТИЛ-3-(4-ОКСО-4Н-ХРОМЕН-3-ИЛ)ПРОП-2-ЕНОАТА С 1,2-БИНУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ

© 2022 г. Р. П. Кустин^а, Н. М. Чернов^{а,*}, Р. В. Шутов^а, И. П. Яковлев^а

^а Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
ул. проф. Попова, 14, лит. А, Санкт-Петербург, 197376 Россия

*e-mail: nikita.chernov@pharminnotech.com

Поступило в редакцию 16 июня 2022 г.

После доработки 14 июля 2022 г.

Принято к печати 21 июля 2022 г.

Взаимодействие этил 3-(4-оксо-4Н-хромен-3-ил)проп-2-еноата и его замещенных в бензольном цикле с 1,2-бинуклеофильными реагентами (гидразин, фенилгидразин, гидроксилламин) приводит к ряду новых производных пиразола и изоксазола. Синтез протекает в мягких условиях (этанол, комнатная температура) с высокими выходами (71–99%).

Ключевые слова: 4Н-хромен-4-он, гидразин, гидроксилламин, пиразол, изоксазол, реакция ANRORC

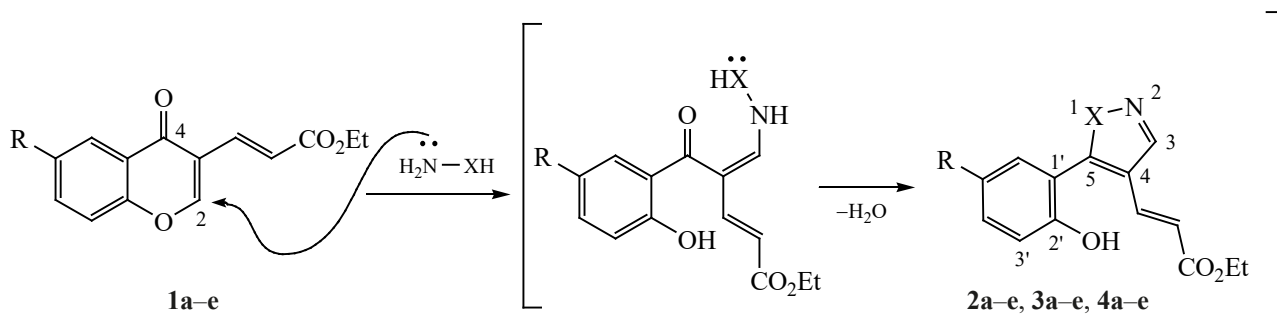
DOI: 10.31857/S0044460X22090037, **EDN:** JMXVOX

Хроменоны известны своими реакциями с нуклеофильными реагентами, часто сопровождающимися раскрытием пиранового цикла, а в реакциях с бинуклеофильными реагентами – образованием новых гетероциклических систем [1–8]. Особенно ценны в этом отношении 4-оксо-4Н-хромен-3-карбальдегиды, три электрофильных центра которых способствуют формированию разнообразных гетероциклов [9–13]. Существенная проблема – образование смесей продуктов реакций из-за близкой реакционной способности этих центров [14, 15]. Решить проблему региоселективности во многом позволяет введение в реакции электронодефицитных производных 3-винил-4Н-хромен-4-она. Они выступают как эффективные и разнонаправленные структурные блоки в реакциях с 1,3-N,N- и N,C-нуклеофилами, приводя к производным 5Н-хромено[4,3-*d*]-пиримидина [16], 5Н-хромено[4,3-*b*]пиридина, 2Н,5Н-пирано[3,2-*c*]хромена [17], 5-(2-гидроксibenzoил)пиридин-2(1Н)-она [18] и к другим гетероциклическим системам [19].

С целью дальнейшего исследования электронодефицитных производных 3-винил-4Н-хромен-4-она нами изучена их реакционная способность с 1,2-бинуклеофилами: гидразином, фенилгидразином, гидроксилламином. Реакция этил-3-(4-оксо-4Н-хромен-3-ил)проп-2-еноатов **1a–e** с простейшим представителем 1,2-бинуклеофильных реагентов – гидразином (схема 1) протекала в мягких условиях (этанол, комнатная температура) с небольшим (20 мол%) избытком гидразина и приводила к производным пиразола **2a–e** с высокими выходами (81–99 %, табл. 1).

По-видимому, сначала нуклеофильной атаке подвергается положение 2 хромена, сопровождающееся раскрытием пиранового цикла. Затем в результате внутримолекулярной атаки по атому C⁴ замыкается новый гетероцикл. В реакциях винилпроизводных 4Н-хромен-4-она с 1,3-бинуклеофильными реагентами [16, 17] наблюдалось последующее присоединение по Михаэлю фенольного гидроксила к винильному фрагменту, в результате чего возникала трициклическая система. Однако в

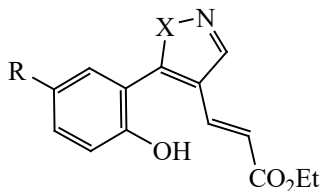
Схема 1.



R = H (а), F (б), Cl (в), Br (г), Me (д), MeO (е), X = NH (2), O (3), NPh (4).

проведенных нами реакциях повторного замыкания пиранового цикла не происходило. Добиться образования трициклической системы не удалось как в условиях кислотного (кипячение в уксусной кислоте), так и основного (кипячение в спирте с

Таблица 1. Выходы и температуры плавления соединений 2–4



№	R	X	Выход, %	Т. пл., °С
2а	H	NH	81	182–184
2б	F	NH	91	205–206
2в	Cl	NH	84	178–179
2г	Br	NH	99	134–135
2д	Me	NH	96	114–115
2е	MeO	NH	83	142–143
3а	H	O	84	95–97
3б	F	O	78	145–147
3в	Cl	O	71	172–173
3г	Br	O	90	169–170
3д	Me	O	83	111–113
3е	MeO	O	80	140–143
4а	H	NPh	86	205–206
4б	F	NPh	99	181–183
4в	Cl	NPh	90	202–204
4г	Br	NPh	97	202–203
4д	Me	NPh	80	177–179
4е	MeO	NPh	76	110–111

добавкой триэтиламина) катализа. Вероятная причина такого поведения – иная геометрия пятичленного цикла и, как следствие, – большее расстояние между группой OH и винильным фрагментом.

В аналогичных условиях протекала реакция этил-3-(4-оксо-4H-хромен-3-ил)проп-2-еноатов 1а–е с 1,2-N,O-бинуклеофилом – гидросиламином. Производные изоксазола 3а–е получены с выходами 71–91% (схема 1). В реакции соединений 1а–е с фенилгидразином получены соответствующие производные N-фенилпиразола 4а–е с выходами 76–97%. Варьирование заместителей R в хромоновом фрагменте мало отражается на выходе продуктов реакций. Скорость реакции также не имеет выраженной зависимости от электронной природы заместителей; во всех случаях полная конверсия (контроль с помощью ТСХ) исходных соединений 1а–е достигалась за 1–4 ч. Для доказательства индивидуальности соединений также использовали метод ТСХ

Строение полученных 1,2-азолов 2–4 доказано с помощью спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C . Характерный признак раскрытия пиранового цикла – синглет фенольного гидроксила, проявляющийся в слабом поле в спектрах ЯМР ^1H соединений 2–4 (9.38–10.83 м. д.) из-за влияния 1,2-азольного цикла, а также синглет протона H³ 1,2-азолов в области 8.16–8.21 (2а–е), 9.20–9.24 (3а–е) и 8.35–8.38 м. д. (4а–е). Экзоциклическая двойная связь сохраняет *транс*-конфигурацию в ходе реакции [$^3\text{J}(\text{CH}=\text{CH})$ 15.8–16.1 Гц].

В спектрах ЯМР ^{13}C исчезает характерный

слабополюный сигнал атома углерода C⁴ хроменовой системы (174.54–174.88 м. д. [16]) и появляются два сигнала атомов C³ и C⁵ 1,2-азольной системы в области 130–145 м. д. В спектрах N-замещенных пиразолов **2a–e** сигналы азольных атомов углерода уширены, вероятно, вследствие прототропной таутомерии. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **3a–e** и **4a–e** данный эффект отсутствует.

Таким образом, с высокими выходами в мягких условиях были получены производные пиразола, N-фенилпиразола и изоксазола в реакциях бинуклеофилов с замещенными в бензольном цикле этил-3-(4-оксо-4Н-хромен-3-ил)проп-2-еноатами, выступающими в роли эквивалентов β-дикарбонильных соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C в ДМСО-*d*₆ записаны на спектрометре Bruker Avance III (400 и 100 МГц соответственно) с использованием остаточного сигнала дейтерированного растворителя как внутреннего стандарта. Масс-спектры высокого разрешения с ионизацией электрораспылением (ESI) получены на спектрометре Bruker micrOTOF. Для тонкослойной хроматографии использовали пластины Silica gel 60 F254 (Merck), элюент – этилацетат, проявление в УФ свете. Температуры плавления определяли капиллярным методом и не корректировали.

Исходные акрилаты **1a–e** получали конденсацией Кнёвенагеля из 4-оксо-4Н-хромен-3-карбальдегида и его замещенных. Растворы гидроксилamina и фенилгидразина в этаноле получали из соответствующих гидрохлоридов.

Взаимодействие соединений 1a–e с 1,2-бинуклеофильными реагентами (общая методика). К раствору 2.4 ммоль нуклеофильного реагента (гидразин гидрат, гидроксилamin, фенилгидразин) в этаноле (10 мл) прибавляли 2 ммоль соединения **1a–e**. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 1–4 ч. Протекание реакции контролировали с помощью ТСХ. По окончании синтеза реакционную массу выливали в 100 мл 0.1 н. соляной кислоты, отфильтровывали осадок, промывали его водой и сушили на воздухе.

Этил-(2E)-3-[5-(2-гидроксифенил)-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноат (2a). Выход 81%, т. пл. 182–184°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.20

т (3H, CH₃CH₂O, J 7.0), 4.11 к (2H, CH₃CH₂O, J 7.0), 6.27 д (1H, CH=CH, J 15.8), 6.93 м (1H, H^{5'}), 7.00 д (1H, H^{3'}, J 7.5), 7.22 д. д (1H, H^{6'}, J 1.8, 7.5), 7.30 м (1H, H^{4'}), 7.44 д (1H, CH=CH, J 15.8), 8.16 с (1H, H³), 9.92 уш. с (1H, OH), 13.10 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 14.70, 60.02, 114.58, 115.56, 116.47, 117.45, 119.62, 130.81, 131.46, 134.43, 137.04, 144.01, 155.50, 167.24. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 259.1079 [M + H]⁺ (вычислено для C₁₄H₁₄N₂O₃: 259.1077).

Этил-(2E)-3-[5-(2-гидрокси-5-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноат (2б). Выход 95%, т. пл. 205–206°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.21 т (3H, CH₃CH₂O, J 7.3), 4.12 к (2H, CH₃CH₂O, J 7.3), 6.27 д (1H, CH=CH, J 16.1), 6.97 д. д (1H, H^{3'}, J 4.9, 8.6), 7.07 д.д (1H, H^{6'}, J 3.3, 9.0), 7.15 псевдо-т. д (1H, H^{4'}, J_{HH} 3.3, 8.6, J_{HF} 8.6), 7.45 д (1H, CH=CH, J 16.1), 8.21 с (1H, H³), 9.89 уш. с (1H, OH), 13.15 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д. (J, Гц): 14.70, 60.05, 114.96, 115.84, 116.94, 117.34 д (²J_{CF} 22.9), 117.41 д (²J_{CF} 24.1), 118.57, 134.67, 136.88, 143.08, 151.82, 155.51 д (¹J_{CF} 234.9), 167.19. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 277.0995 [M + H]⁺ (вычислено для C₁₄H₁₃FN₂O₃: 277.0983).

Этил-(2E)-3-[5-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноат (2в). Выход 84%, т. пл. 178–179°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.21 т (3H, CH₃CH₂O, J 7.0), 4.11 к (2H, CH₃CH₂O, J 7.0), 6.26 д (1H, CH=CH, J 16.1), 7.01 д (1H, H^{3'}, J 8.8), 7.25 д (1H, H^{6'}, J 2.5), 7.35 д. д (1H, H^{4'}, J 2.5, 8.8), 7.42 д (1H, CH=CH, J 16.1), 8.21 с (1H, H³), 10.22 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 14.70, 60.07, 114.97, 115.89, 118.10, 119.71, 122.95, 130.32, 130.63, 134.94, 136.79, 143.25, 154.46, 167.17. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 293.0683 [M + H]⁺ (вычислено для C₁₄H₁₃ClN₂O₃: 293.0687).

Этил-(2E)-3-[5-(5-бром-2-гидроксифенил)-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноат (2г). Выход 99%, т. пл. 134–135°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.21 т (3H, CH₃CH₂O, J 7.2), 4.11 к (2H, CH₃CH₂O, J 7.2), 6.26 д (1H, CH=CH, J 16.0), 6.96 д (1H, H^{3'}, J 8.8), 7.37 д (1H, H^{6'}, J 2.5), 7.40–7.47 м (2H, CH=CH, H^{4'}), 8.21 уш. с (1H, H³), 10.24 уш. с (1H, OH), 13.09 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 14.70, 60.07, 110.41, 112.24, 114.97, 115.89, 118.59, 118.83, 133.20, 133.44, 136.86, 144.17, 154.89, 167.17. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 337.0167 [M + H]⁺ (вычислено для C₁₄H₁₃BrN₂O₃: 337.0182).

Этил-(2E)-3-[5-(2-гидрокси-5-метилфенил)-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноат (2д). Выход 96%, т. пл. 114–115°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.21 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.0), 2.25 с (3H, CH_3), 4.11 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.0), 6.25 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, *J* 16.1), 6.89 д (1H, H^3 , *J* 8.3), 7.02 с (1H, H^6), 7.10 д (1H, H^4 , *J* 8.3), 7.44 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, *J* 16.1), 8.12 уш. с (1H, H^3), 9.66 уш. с (1H, OH), 13.12 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.70, 20.40, 59.99, 114.44, 115.22, 115.55, 116.36, 122.77, 128.10, 131.37, 131.64, 137.16, 138.66, 153.20, 167.26. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 273.1252 [*M* + *H*]⁺ (вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: 273.1234).

Этил-(2E)-3-[5-(2-гидрокси-5-метоксифенил)-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноат (2е). Выход 83%, т. пл. 142–143°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.20 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.0), 3.72 с (3H, CH_3O), 4.12 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.0), 6.29 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, *J* 15.8), 6.81 д (1H, H^6 , *J* 2.8), 6.91 д. д (1H, H^4 , *J* 2.8, 9.0), 6.96 д (1H, H^3 , *J* 9.0), 7.51 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, *J* 15.8), 8.19 с (1H, H^3), 9.09 уш. с (2H, OH, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.68, 55.92, 60.03, 114.78, 115.67, 116.09, 116.47, 117.29, 117.65, 135.82, 137.08, 143.45, 149.27, 152.42, 167.23. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 289.1192 [*M* + *H*]⁺ (вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$: 289.1183).

Этил-(2E)-3-[5-(2-гидроксифенил)-1,2-оксазол-4-ил]проп-2-еноат (3а). Выход 84%, т. пл. 95–97°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.23 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.3), 4.16 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.3), 6.55 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, *J* 16.1), 6.99 м (1H, H^5), 7.07 д (1H, H^3 , *J* 8.0), 7.41–7.45 м (2H, H^4 , H^6), 7.50 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, *J* 15.8), 9.22 с (1H, H^3), 10.46 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.61, 60.51, 113.81, 113.92, 117.06, 119.36, 119.98, 130.89, 133.12, 133.48, 150.03, 155.53, 166.48, 166.70. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 260.0898 [*M* + *H*]⁺ (вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_4$: 260.0917).

Этил-(2E)-3-[5-(2-гидрокси-5-фторфенил)-1,2-оксазол-4-ил]проп-2-еноат (3б). Выход 78%, т. пл. 145–147°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.23 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.0), 4.16 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.0), 6.57 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, *J* 15.9), 7.06 д. д (1H, H^3 , *J* 4.3, 8.5), 7.28–7.33 м (2H, H^4 , H^6), 7.50 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, *J* 15.9), 9.24 с (1H, H^3), 10.50 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д. (*J*, Гц): 14.59, 60.55, 114.29, 114.35 д ($^3J_{\text{CF}}$ 9.8), 116.66 д ($^2J_{\text{CF}}$ 24.2),

118.32 д ($^3J_{\text{CF}}$ 8.1), 119.80, 119.82 д ($^2J_{\text{CF}}$ 22.9), 133.19, 150.15, 151.94, 155.52 д ($^1J_{\text{CF}}$ 235.6), 165.14, 166.42. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 278.0812 [*M* + *H*]⁺ (вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FNO}_4$: 278.0823).

Этил-(2E)-3-[5-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-1,2-оксазол-4-ил]проп-2-еноат (3в). Выход 71%, т. пл. 172–173°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.23 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.3), 4.16 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.3), 6.57 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, *J* 16.1), 7.08 д (1H, H^3 , *J* 8.5), 7.45–7.49 м (3H, H^4 , H^6 , $\text{CH}=\text{CH}$), 9.25 с (1H, H^3), 10.82 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.60, 60.57, 114.39, 115.39, 118.82, 119.87, 123.43, 129.97, 132.75, 133.08, 150.14, 154.51, 164.91, 166.41. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 294.0522 [*M* + *H*]⁺ (вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNO}_4$: 294.0528).

Этил-(2E)-3-[5-(5-бром-2-гидроксифенил)-1,2-оксазол-4-ил]проп-2-еноат (3г). Выход 90%, т. пл. 169–170°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.23 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.0), 4.16 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.0), 6.57 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, *J* 16.1), 7.03 д (1H, H^3 , *J* 9.3), 7.47 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, *J* 16.1), 7.57–7.60 м (2H, H^4 , H^6), 9.24 с (1H, H^3), 10.83 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.60, 60.57, 110.74, 114.38, 115.95, 119.26, 119.86, 132.75, 133.07, 135.59, 150.12, 154.93, 164.83, 166.41. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 338.0004 [*M* + *H*]⁺ (вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrNO}_4$: 338.0022).

Этил-(2E)-3-[5-(2-гидрокси-5-метилфенил)-1,2-оксазол-4-ил]проп-2-еноат (3д). Выход 73%, т. пл. 111–113°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.22 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.0), 2.25 с (3H, CH_3), 4.15 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.0), 6.53 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, *J* 16.1), 6.96 д (1H, H^3 , *J* 8.9), 7.22 м (2H, H^4 , H^6), 7.51 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, *J* 16.1), 9.20 с (1H, H^3), 10.20 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.58, 20.28, 60.48, 113.53, 113.71, 116.96, 119.16, 128.70, 130.73, 133.64 (2C), 150.02, 153.25, 166.50, 166.78. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 274.1061 [*M* + *H*]⁺ (вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4$: 274.1074).

Этил-(2E)-3-[5-(2-гидрокси-5-метоксифенил)-1,2-оксазол-4-ил]проп-2-еноат (3е). Выход 80%, т. пл. 140–143°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.23 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.0), 3.73 с (3H, CH_3O), 4.15 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.0), 6.54 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, *J* 16.1), 6.96 д (1H, H^6 , *J* 3.0), 7.00 д (1H, H^3 , *J* 9.0), 7.06 д. д (1H, H^4 , *J* 3.0, 9.0), 7.52 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, *J* 16.1), 9.21 с (1H, H^3), 9.97 с (1H, OH). Спектр ЯМР

^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.62, 56.04, 60.52, 113.87, 113.91, 114.56, 118.11, 119.36, 119.61, 133.58, 149.33, 150.05, 152.57, 166.37, 166.49. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 290.1013 $[M + H]^+$ (вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_5$: 290.1023).

Этил-(2E)-3-[5-(2-гидроксифенил)-1-фенил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноат (4a). Выход 86%, т. пл. 205–206°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.20 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0), 4.11 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0), 6.39 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, J 16.0), 6.88–6.92 м (2H, H^3 , H^5), 7.10 д.д (1H, H^6 , J 1.5, 7.5), 7.19 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, J 16.0), 7.25–7.35 м (6H, H^4 , Ph), 8.36 с (1H, H^3), 9.86 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.66, 60.20, 115.95, 116.47, 118.62, 119.76, 123.97 (2C), 127.83, 129.13, 129.27 (2C), 131.74, 132.12, 135.61, 139.69, 140.15, 140.96, 155.93, 166.99. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 335.1387 $[M + H]^+$ (вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$: 335.1390).

Этил-(2E)-3-[5-(2-гидрокси-5-фторфенил)-1-фенил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноат (4б). Выход 99%, т. пл. 181–183°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.21 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0), 4.12 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0), 6.42 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, J 15.8), 6.89 д.д (1H, H^3 , J 4.8, 9.0), 7.04 д.д (1H, H^6 , J 3.0, 8.8), 7.15–7.21 м (2H, $\text{CH}=\text{CH}$, H^4), 7.28–7.40 м (5H, Ph), 8.38 с (1H, H^3), 9.88 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д. (J , Гц): 14.65, 60.26, 116.28, 116.77 д ($^3J_{\text{CF}}$ 8.1), 117.48 д ($^3J_{\text{CF}}$ 7.4), 118.20 д ($^2J_{\text{CF}}$ 24.2), 118.31 д ($^2J_{\text{CF}}$ 22.2), 118.77, 124.14 (2C), 128.04, 129.34 (2C), 135.24, 139.61, 139.67, 139.94, 152.44, 155.36 д ($^1J_{\text{CF}}$ 235.6), 166.95. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 353.1281 $[M + H]^+$ (вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_3$: 353.1296).

Этил-(2E)-3-[5-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-1-фенил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноат (4в). Выход 90%, т. пл. 202–204°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.21 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0), 4.12 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0), 6.42 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, J 15.8), 6.91 д (1H, H^3 , J 8.8), 7.16 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, J 15.8), 7.22 д (1H, H^6 , J 2.5), 7.27–7.40 м (6H, H^4 , Ph), 8.38 с (1H, H^3), 10.23 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.66, 60.28, 116.36, 117.75, 118.09, 118.82, 122.97, 124.12 (2C), 128.09, 129.38 (2C), 131.30, 131.52, 135.14, 139.37, 139.70, 139.93, 155.05, 166.94. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 369.1002 $[M + H]^+$ (вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$: 369.1000).

Этил-(2E)-3-[5-(5-бром-2-гидроксифенил)-1-фенил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноат (4г). Выход 97%, т. пл. 202–203°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.21 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0), 4.12 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0), 6.42 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, J 15.9), 6.87 д (1H, H^3 , J 8.8), 7.16 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, J 15.9), 7.27–7.40 м (6H, H^6 , Ph), 7.47 д.д (1H, H^4 , J 2.5, 8.8), 8.38 с (1H, H^3), 10.21 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.66, 60.28, 110.37, 116.34, 118.31, 118.57, 118.82, 124.12 (2C), 128.09, 129.38 (2C), 134.06, 134.38, 135.13, 139.29, 139.70, 139.93, 155.48, 166.93. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 413.0491 $[M + H]^+$ (вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3$: 413.0495).

Этил-(2E)-3-[5-(2-гидрокси-5-метилфенил)-1-фенил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноат (4д). Выход 80%, т. пл. 77–79°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.21 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0), 2.18 с (3H, CH_3) 4.11 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0), 6.39 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, J 15.9), 6.81 д (1H, H^3 , J 8.3), 6.90 с (1H, H^6), 7.11 д (1H, H^4 , J 8.3), 7.18 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, J 15.9), 7.28–7.37 м (5H, Ph), 8.35 с (1H, H^3), 9.61 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.66, 20.38, 60.20, 115.67, 115.77, 116.33, 118.62, 123.86 (2C), 127.78, 128.30, 129.26 (2C), 132.01, 132.26, 135.66, 139.59, 140.19, 141.12, 153.72, 167.03. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 349.1556 $[M + H]^+$ (вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$: 349.1547).

Этил-(2E)-3-[5-(2-гидрокси-5-метоксифенил)-1-фенил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноат (4е). Выход 76%, т. пл. 110–111°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.21 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1), 3.62 с (3H, CH_3O) 4.12 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1), 6.40 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, J 15.9), 6.66 д (1H, H^6 , J 2.9), 6.83 д (1H, H^3 , J 8.9), 6.91 д.д (1H, H^4 , J 2.9, 8.9), 7.22 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, J 15.9), 7.28–7.38 м (5H, Ph), 8.35 с (1H, H^3), 9.38 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.67, 55.94, 60.22, 115.87, 116.25, 116.72, 116.82, 117.29, 118.61, 124.08 (2C), 127.88, 129.28 (2C), 135.64, 139.58, 140.11, 140.76, 149.74, 152.32, 167.02. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 365.1489 $[M + H]^+$ (вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$: 365.1496).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кустин Роман Петрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6595-4057>

Чернов Никита Максимович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1278-8109>

Шутов Роман Вадимович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7288-0225>

Яковлев Игорь Павлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3502-4881>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Синтетическая часть работы выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения России (№ АААА-А20-120121790030-8). Анализ соединений выполнен с использованием оборудования Аналитического центра Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения России при финансовой поддержке Министерства образования и науки России (проект № 075-15-2021-685).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Badran A.S., Ibrahim M.A., Ahmed A.* // Synth. Commun. 2021. Vol. 51. N 12. P. 1868. doi 10.1080/00397911.2021.1910961
2. *Ibrahim M.A., Alnamer Y.A.* // J. Heterocycl. Chem. 2019. Vol. 56. N 9. P. 2341. doi 10.1002/jhet.3620
3. *Ibrahim M.A., El-Kazak A.M.* // J. Heterocycl. Chem. 2019. Vol. 56. N 3. P. 1075. doi 10.1002/jhet.3495
4. *Langer P.* // Synlett. 2022. Vol. 33. N 03. P. 207. doi 10.1055/s-0040-1719830
5. *Ramadan S.K., El-Helw E.A.E.* // J. Chem. Res. 2018. Vol. 42. N 6. P. 332. doi 10.3184/174751918X15295796734379
6. *Ziarani G.M., Mofatehnia P., Mohajer F., Moradi R.* // Heterocycles. 2020. Vol. 100. N 7. P. 993. doi 10.3987/REV-20-926
7. *Santos C.M.M., Silva V.L.M., Silva A.M.S.* // Molecules. 2017. Vol. 22. N 10. P. 1665. doi 10.3390/molecules22101665
8. *Ibrahim M.A., Ali T.E., El-Kazak A.M., Mohamed A.M.* // J. Heterocycl. Chem. 2015. Vol. 52. N 3. P. 815. doi 10.1002/jhet.2195
9. *Reddy G.J., Latha D., Thirupathaiah C., Rao K.S.* // Heterocycl. Commun. 2003. Vol. 9. N 4. P. 391. doi 10.1515/HC.2003.9.4.391
10. *Sepay N., Dey S.P.* // J. Heterocycl. Chem. 2014. Vol. 51. N S1. P. E1. doi 10.1002/jhet.2001
11. *Alizadeh A., Rezaieyehraad R.* // J. Sulfur Chem. 2022. Vol. 43. N 3. P. 264. doi 10.1080/17415993.2021.2007920
12. *Abass M., Abdel-Megid M., Hassan M.* // Synthetic Comm. 2007. Vol. 37. N 2. P. 329. doi 10.1080/00397910601033930
13. *Korzhenko K.S., Osipov D.V., Osyanin V.A., Klimochkin Y.N.* // SynOpen. 2019. Vol. 3. P. 164. doi 10.1055/s-0039-1690339
14. *Petersen U., Heitzer H.* // Lieb. Ann. Chem. 1976. N 9. P. 1663. doi 10.1002/jlac.197619760914
15. *Plaskon A.S., Grygorenko O.O., Ryabukhin S.V.* // Tetrahedron. 2012. Vol. 68. N 13. P. 2743. doi 10.1016/j.tet.2012.01.077
16. *Chernov N.M., Shutov R.V., Potapova A.E., Yakovlev I.P.* // Synthesis. 2020. Vol. 52. N 01. P. 40. doi 10.1055/s-0039-1690723.
17. *Chernov N.M., Shutov R.V., Sipkina N.Yu., Krivchun M.N., Yakovlev I.P.* // ChemPlusChem. 2021. Vol. 86. N 9. P. 1256. doi 10.1002/cplu.202100296.
18. *Chand K., Prasad S., Tiwari R.K., Shirazi A.N., Kumar S., Parang K., Sharma S.K.* // Bioorg. Chem. 2014. Vol. 53. P 75. doi 10.1016/j.bioorg.2014.02.001
19. *Sosnovskikh V.Y.* // SynOpen. 2021. Vol. 5. P. 255. doi 10.1055/a-1589-9556

Reactions of Ethyl 3-(4-Oxo-4H-chromen-3-yl)prop-2-enoates with 1,2-Binucleophiles

R. P. Kustin^a, N. M. Chernov^{a,*}, R. V. Shutov^a, and I. P. Yakovlev^a

^a St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, St. Petersburg, 197376 Russia

*e-mail: nikita.chernov@pharminnotech.com

Received June 16, 2022; revised July 14, 2022; accepted July 21, 2022

Reactions of ethyl 3-(4-oxo-4H-chromen-3-yl)prop-2-enoates with 1,2-binucleophilic agents (hydrazine, phenylhydrazine, hydroxylamine) leads to the formation of some new pyrazole and isoxazole derivatives. The reactions proceed under mild conditions (ethanol, room temperature) to form the title products with high yields (71–99%).

Keywords: 4H-chromen-4-one, hydrazine, hydroxylamine, pyrazole, isoxazole, ANRORC reaction

СИНТЕЗ И АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ СВОЙСТВА 4-АРИЛИДЕН-1-[ω -(ДИАЛКИЛАМИНО)АЛКИЛ]- 2-ФЕНИЛ-4,5-ДИГИДРО-1(*H*)-ИМИДАЗОЛ-5-ОНОВ

© 2022 г. В. О. Топузян^a, А. А. Оганесян^a, С. Р. Тосунян^{a,*}, Р. А. Тамазян^a,
А. Г. Айвазян^a, А. Т. Макичян^{a,b}

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

^b Российско-Армянский университет, Ереван, 0051 Армения

*e-mail: syuzitos@mail.ru

Поступило в редакцию 29 апреля 2022 г.

После доработки 10 июня 2022 г.

Принято к печати 13 июня 2022 г.

Предложен метод синтеза 4-арилиден-1-[ω -(диалкиламино)алкил]-2-фенил-4,5-дигидро-1(*H*)-имидазол-5-онов из N,N-[ω -(диалкиламино)алкил]амидов N'-бензоил- α,β -дегидроаминокислот с применением в качестве конденсирующих агентов триметилхлорсилана и гексаметилдисилазана. Полученные соединения в реакциях с алкилгалогенидами и кислотами превращаются в соответствующие аммониевые соли. Производные имидазол-5-она и их четвертичные аммониевые соли обладают антихолинэстеразной активностью по отношению как к ацетилхолинэстеразе, так и к бутирилхолинэстеразе, и специфичностью к бутирилхолинэстеразе.

Ключевые слова: имидазол-5-он, антихолинэстеразные свойства, ацетилхолинэстераза, бутирилхолинэстераза, амиды N-бензоил- α,β -дегидроаминокислот, гетероциклизация

DOI: 10.31857/S00444460X22090049, EDN: JNDNKG

Производные имидазол-5-она проявляют антибактериальные [1], противогрибковые [2], противосудорожные [3], противовоспалительные [4], противоопухолевые [5] и анальгетические свойства [6]. Некоторые из них ингибируют циклооксигеназу-2 [7], ацетилхолин- и бутирилхолинэстеразу [8], а также некоторые изоформы карбоангидраз [9]. Разработаны варианты синтеза 4-арилиденимидазол-5-онов [10]. Один из них – дегидратация амидов N-ацил- α,β -дегидроаминокислот в присутствии ZnCl₂ [11], CsCO₃ [12], POCl₃ [13], триметилхлорсилана [14], 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазана [15], бис(триметилсилил)ацетамида [16]. 4-Арилиденимидазол-5-оны можно получить при кипячении амидов N-ацил- α,β -дегидроаминокислот в пиридине [17], в этаноле в присутствии

карбоната калия [18], в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия [19].

Нами синтезированы 4-арилиден-1-[ω -(диалкиламино)алкил]-2-фенил-4,5-дигидро-1(*H*)-имидазол-5-оны и их четвертичные аммониевые соли, изучены их антихолинэстеразные свойства. Для синтеза имидазолонов применяли гетероциклизацию N-[ω -(диалкиламино)алкил]амидов N'-замещенных α,β -дегидроаминокислот. На примере N-[2-(диметиламино)этил]амида N'-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина **1** исследована возможность синтеза соответствующего 4-бензилиден-1-[2-(диметиламино)этил]-2-фенил-4,5-дигидро-1(*H*)-имидазол-5-она **12** с применением в качестве конденсирующих агентов триметилхлорсилана или 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазана

Таблица 1. Зависимость выхода (4*Z*)-4-бензилиден-1-[2-(диметиламино)этил]-2-фенил-4,5-дигидро-1(*H*)-имидазол-5-она **12** от условий проведения синтеза из соединения **1**

№ опыта	Дегидратирующий агент или ГМДС	Конвекционное нагревание, ч	Микроволновое облучение		Выход соединения 12 , %
			Вт	мин	
1	Me ₃ ClSi ^a	2			46
2	Me ₃ ClSi ^б	0.5			23
3	Me ₃ ClSi ^б	1			45.8
4	Me ₃ ClSi ^б	2			62.6
5	Me ₃ ClSi ^б		120	4	36.5
6	Me ₃ ClSi ^б		120	7.5	49.6
7	Me ₃ ClSi ^б		360	2.5	86.2
8	ГМДС ^в	2			31.3

^a Соотношение амид **1**–Me₃ClSi 1:3, наблюдается образование оксазолана **23**.

^б Соотношение амид **1**–Me₃ClSi 1:1.2.

^в Соотношение амид **1**–ГМДС 1:2.

(ГМДС) в условиях как микроволнового облучения, так и конвекционного нагревания (табл. 1). В результате кипячения в среде ДМФА смеси соединения **1** и Me₃ClSi при соотношении реагентов 1:3 уже через 30 мин образуется (по данным ТСХ) примесь 4-бензилиден-2-фенилоксазол-5(4*H*)-она **23**, а продукт реакции **12** получен с выходом 46% (оп. № 1, табл. 1). Образование оксазолана **23** при гетероциклизации амидов N-замещенных α,β-дегидроаминокислот с Me₃ClSi наблюдалось ранее [20]. По-видимому, это связано с образованием свободного хлористого водорода в реакции с Me₃ClSi. Поэтому соотношение реагентов **1** и Me₃ClSi мы изменили до 1:1.2 и ожидали, что выделившийся в результате силилирования соединения **1** хлористый водород будет связываться третичной аминогруппой аминоконида **1**. Реакция за 30 мин приводила к образованию соединения **12** с выходом 23% (оп. № 2, табл. 1), а образования оксазолана **23** не наблюдалось. С увеличением длительности кипячения выход соединения **12** возрастает (оп. № 3, 4, табл. 1).

В условиях микроволнового облучения (4 мин, 120 Вт) соединение **12** получено с выходом 36% (оп. № 5, табл. 1). С увеличением продолжительности или мощности облучения получены лучшие результаты (оп. № 6, 7, табл.1): при облучении реакционной смеси мощностью 360 Вт в течение 2.5 мин имидазолон **12** получен с выходом 86%. Применение ГМДС в качестве конденсирующего

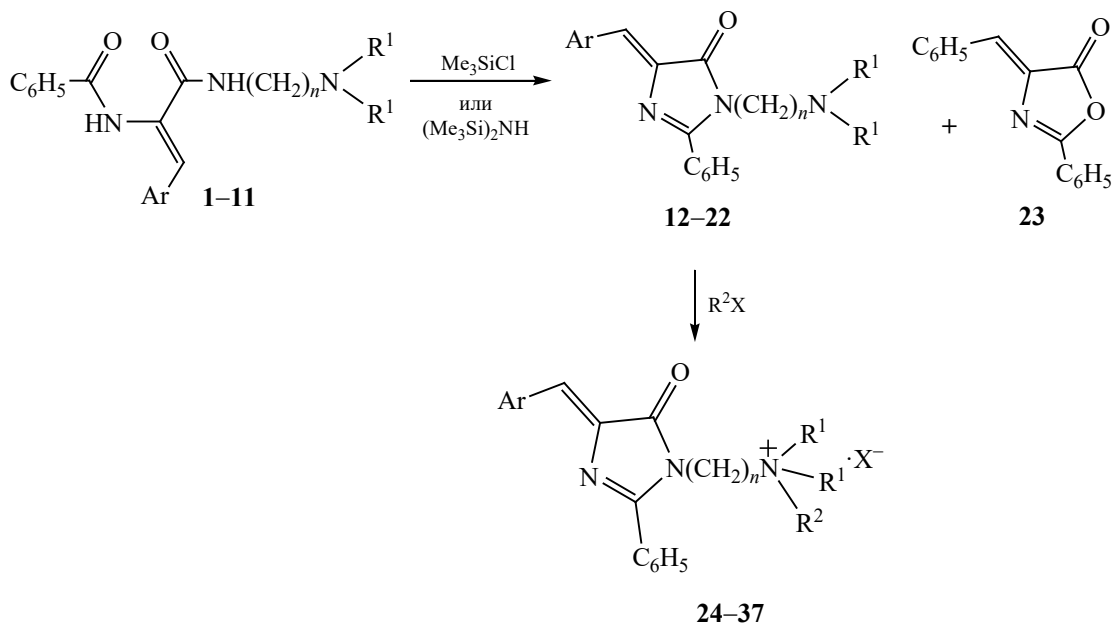
агента в условиях кипячения реакционной смеси в ДМФА (2 ч) приводит к имидазолону **12** (оп. № 8, табл. 1) со сравнительно низким выходом. Исходя из полученных данных, имидазоланы **13–22** синтезировали из аминоконидов **2–11** в ДМФА при соотношении амид–Me₃ClSi 1:1.2 в условиях кипячения или микроволнового облучения реакционной смеси (схема 1, табл. 2). Синтез имидазолонов **12–22** с применением Me₃ClSi в условиях микроволнового облучения ускоряется в среднем от 18 до 60 раз.

1-Аминоалкил-5-имидазоланы **12–22** в реакциях с алкилгалогенидами и кислотами превраща-

Таблица 2. Выходы 1-[ω-(диалкиламино)алкил]имидазол-5-онов **13–22** в зависимости от времени синтеза

№	Выход, %	
	кипячение, ч	облучение, 360 Вт (мин)
13	71.4 (1.5)	74.4 (4.5)
14	64.2 (2.5)	67.9 (4)
15	78.7 (2)	83.9 (2)
16	75.3 (2)	75.0 (2.5)
17	73.7 (1.5)	66.2 (5)
18	74.5 (2)	87.7 (4.5)
19	75.8 (3)	73.2 (5)
20	76.6 (2.5)	78.6 (6)
21	85.5 (3)	85.7 (6)
22	63.5 (2)	79.3 (7)

Схема 1.



1, 12, Ar = C₆H₅, n = 2, R¹ = Me; **2, 13**, Ar = C₆H₅, n = 2, R¹ = Et; **3, 14**, Ar = C₆H₅, n = 2, N(R¹)₂ = пирролидин-1-ил; **4, 15**, Ar = C₆H₅, n = 2, N(R¹)₂ = морфолин-4-ил; **5, 16**, Ar = C₆H₅, n = 3, R¹ = Me; **6, 17**, Ar = C₆H₄Br-4, n = 2, R¹ = Me; **7, 18**, Ar = C₆H₄Br-4, n = 2, R¹ = Et; **8, 19**, Ar = C₆H₄Br-4, n = 3, R¹ = Me; **9, 20**, Ar = C₆H₄OCH₃-4, n = 2, R¹ = Me; **10, 21**, Ar = C₆H₄OCH₃-4, n = 2, R¹ = Et; **11, 22**, Ar = C₆H₄OCH₃-4, n = 3, R¹ = Me; **24**, Ar = C₆H₅, n = 2, R¹ = R² = Me, X = I; **25**, Ar = C₆H₅, n = 2, R¹ = Et, R² = Me, X = I; **26**, Ar = C₆H₅, n = 2, N(R¹)₂ = пирролидин-1-ил, R² = Me, X = I; **27**, Ar = C₆H₅, n = 2, N(R¹)₂ = морфолин-4-ил, R² = Me, X = I; **28**, Ar = C₆H₅, n = 3, R¹ = R² = Me, X = I; **29**, Ar = C₆H₄Br-4, n = 2, R¹ = R² = Me, X = I; **30**, Ar = C₆H₄Br-4, n = 3, R¹ = R² = Me, X = I; **31**, Ar = C₆H₄OCH₃-4, n = 2, R¹ = R² = Me, X = I; **32**, Ar = C₆H₄OCH₃-4, n = 2, R¹ = Et, R² = Me, X = I; **33**, Ar = C₆H₄OCH₃-4, n = 3, R¹ = R² = Me, X = I; **34**, Ar = C₆H₄Br-4, n = 2, R¹ = Me, R² = CH₂COOCH₃, X = Br; **35**, Ar = C₆H₄Br-4, n = 2, R¹ = Me, R² = CH₂COC₆H₅, X = Br; **36**, Ar = C₆H₄Br-4, n = 2, R¹ = Me, R² = CH₂COC₆H₄NO₂-4, X = Br; **37**, Ar = C₆H₅, n = 2, R¹ = Et, R² = H, X = Cl.

ются в соответствующие аммониевые соли **24–37**. Строение соединений **12–36** подтверждено данными ЯМР ¹H и ИК спектроскопии.

В результате рентгеноструктурного исследования 1-[2-(диметиламино)этил]-4-(*n*-метоксифенилиден)-2-фенил-4,5-дигидро-1(*H*)-имидазол-5-она **20** и гидрохлорида 4-бензилиден-1-[2-(диэтиламино)этил]-2-фенил-4,5-дигидро-1(*H*)-имидазол-5-она **37** установлено, что молекулы имеют *Z*-конфигурацию (рис. 1, 2, табл. 3). В структуре соли **37** анион хлора связан с молекулой водородной связью N⁹–H⁹…Cl¹, длина донорно-акцепторной связи составляет 3.010(2) Å. В трехмерной упаковке молекул обеих структур межмолекулярные взаимодействия в основном обусловлены ван-дер-ваальсовыми силами. По данным конформационных расчетов, в обеих структурах все циклические

фрагменты плоские, максимальное отклонение атомов не превышает 0.018 Å. Анализ карт разностных Фурье-синтезов электронной плотности и среднеквадратичные смещения анизотропных атомов, полученные при расшифровке структуры **20**, показали, что атомы (диметиламино)этильной группы распределены в двух разных, но близких позициях. Дальнейшие расчеты проводили с учетом неупорядоченности с расщеплением вышеуказанной группы по двум позициям. После уточнения структуры заселенность неупорядоченных атомов составила 0.734 и 0.266.

Антихолинэстеразные свойства соединений **12–37** определяли по отношению как к ацетилхолинэстеразе (AChE), так и к бутирилхолинэстеразе (BuChE). Результаты показывают, что наиболее сильный ингибитор AChE – соединение **34**

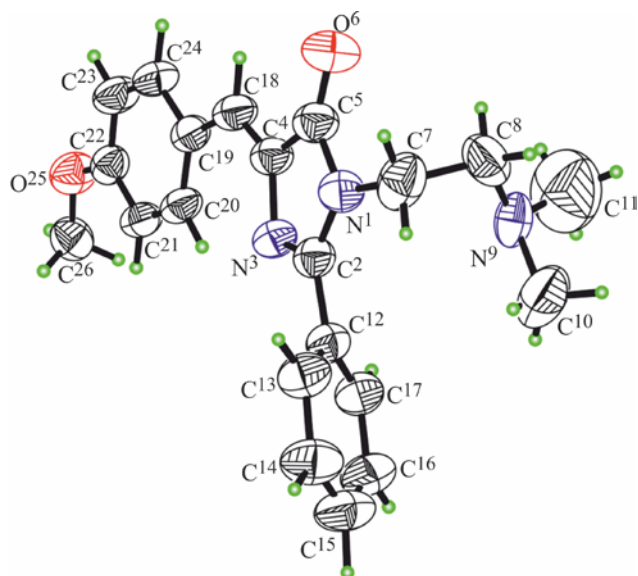


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **20** в кристалле. Эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены с 50%-ной вероятностью.

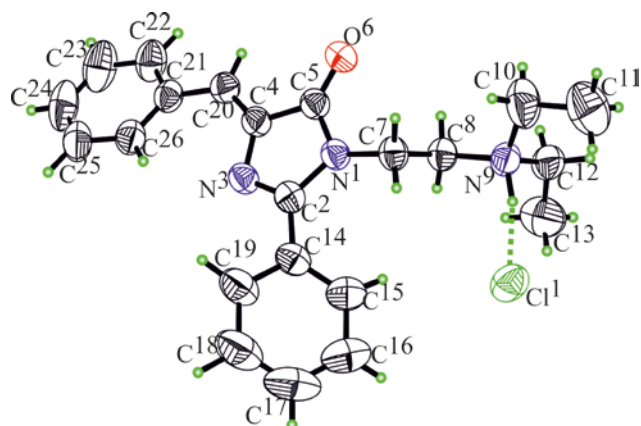


Рис. 2. Общий вид молекулы соединения **37** в кристалле. Эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены с 50%-ной вероятностью. Водородная связь показана пунктиром.

Таблица 3. Основные кристаллографические характеристики и экспериментальные данные для соединений **20** и **37**

Параметр	20	37
Формула	$C_{21}H_{23}N_3O_2$	$[C_{22}H_{26}N_3O]^+Cl^-$
<i>M</i>	349.42	383.91
Сингония	Моноклинная	Моноклинная
Пространственная группа	$P2_1/c$	$P2_1/n$
<i>a</i> , Å	16.083(3),	13.698(3),
<i>b</i> , Å	5.9772(12),	9.6996(19),
<i>c</i> , Å	21.117(4)	15.670(3)
β, град	111.14(3)	95.52(3)
<i>V</i> , Å ³	1893.4(7)	2072.3(7)
<i>Z</i>	4	4
<i>d</i> _{выч} , г/см ³	1.226	1.230
μ(МоК _α), мм ⁻¹	0.080	0.200
<i>F</i> (000)	744	816
Размер кристалла, мм	0.16×0.20×0.34	0.20×0.28×0.34
Температура, К	293	293
Излучение, Å	0.71073	0.71073
θ _{мин} , θ _{макс} , град	1.4, 30.0	1.9, 30.0
Область сканирования	$0 \leq h \leq 22; 0 \leq k \leq 8; -29 \leq l \leq 27$	$0 \leq h \leq 19; 0 \leq k \leq 13; -22 \leq l \leq 21$
Число измеренных отражений	5683	6261
Число наблюдаемых отражений с [<i>I</i> > 2.0σ(<i>I</i>)]	2292	3324
<i>R</i> , w <i>R</i> ₂ , <i>S</i>	0.0666, 0.1592, 1.00	0.0690, 0.2211, 1.02

Таблица 4. Антихолинэстеразные свойства 1-[ω -(диалкиламино)алкил]имидазол-5-онов **12–14, 16, 17, 19–21** и их четвертичных аммониевых солей **24–26, 28, 29, 30–32, 34, 37**

Соединение	IC ₅₀ , ммоль/л		А/Б
	AChE (А)	BuChE (Б)	
12	0.15	0.00011	1364
13	0.10	0.0000077	12987
14	0.093	0.000013	7154
16	0.204	0.00048	425
17	0.056	0.01	5.6
19	0.053	0.0091	5.8
20	0.09	0.031	2.9
21	0.04	0.02	2.0
24	0.21	0.000073	2877
25	0.097	0.000054	1796
26	0.11	0.000022	5000
28	0.26	0.00088	295
29	0.045	0.01	4.5
30	0.09	0.02	4.5
31	0.03	0.017	1.8
32	0.033	0.021	1.6
34	0.021	0.0011	19
37	0.11	0.0000128	8594

(табл. 4). Сравнительно высокое антихолинэстеразное свойство и самую высокую селективность (12987:1) в отношении BuChE проявляет 4-бензил-иден-1-[2-(диэтиламино)этил]-2-фенил-4,5-дигидро-1(*H*)-имидазол-5-он **13**, все остальные исследованные соединения проявляют специфичность по отношению к BuChE.

Расчитанные фармакокинетические характеристики на онлайн платформе SwissAdme [21] показывают, что соединение **13** пассивно проходит через гематоэнцефалический барьер и имеет высокий показатель всасываемости в желудочно-кишечном тракте. Соединение **13** соответствует критериям Липинского [22], по шкале Abbot (ABS) [23] показатель биодоступности равен 0.55. Его липофильность – $\lg P_{o/w}$ 3.94.

Оценку токсичности определяли на основе четырех категорий: мутагенность, онкогенность, раздражающий и репродуктивный эффект. Соединение **13** оказывает умеренный раздражающий эффект, остальные показатели отрицательные.

Результаты молекулярного докинга с использованием программных пакетов AutoDockVina и

AutoDockTools свидетельствуют о том, что соединение **13** взаимодействует с активными центрами AChE и BuChE. По пространственно-энергетическим характеристикам, его специфичность к BuChE измеряется константой связывания 2×10^6 моль⁻¹, а специфичность к AChE на порядок меньше (3×10^5 моль⁻¹). По данным конформационного анализа, соединение **13** взаимодействует с аминокислотными остатками, формирующими участки активных центров AChE (рис. 3) и BuChE (рис. 4), преимущественно по гидрофобному типу. Результаты докинга в ацетилхолинэстеразу показали взаимодействие соединения **13** с TRP286, TYR72, TYR341, LEU76 и LEU289, а в бутирилхолинэстеразу – взаимодействия с TRP82, TYR332, HIS438, ALA328, TRP430, LEU268, PHE329, TRP231, GLY115, GLY116.

Таким образом, показана пригодность триметилхлорсилана для синтеза 4-арил-иден-1-[ω -(диалкиламино)алкил]-2-фенил-4,5-дигидро-1(*H*)-имидазол-5-онов из N-[ω -(диалкиламино)алкил]-амидов N'-замещенных α, β -дегидроаминокислот. Полученные соединения проявляют антихолинэс-

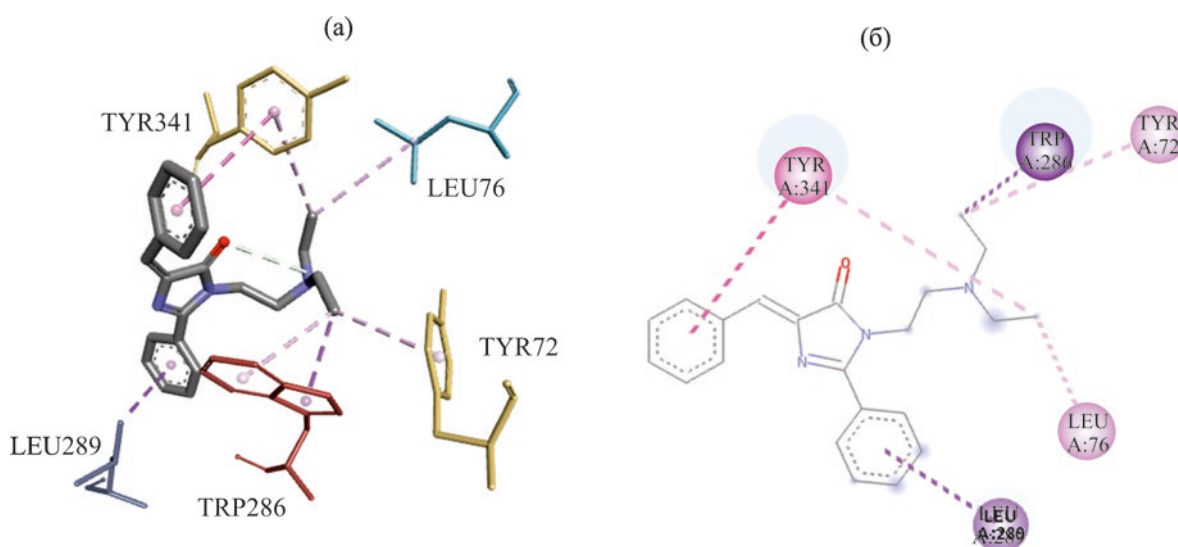


Рис. 3. Комплексообразование в активном центре AChE (а) и 2D карта комплексообразования (б).

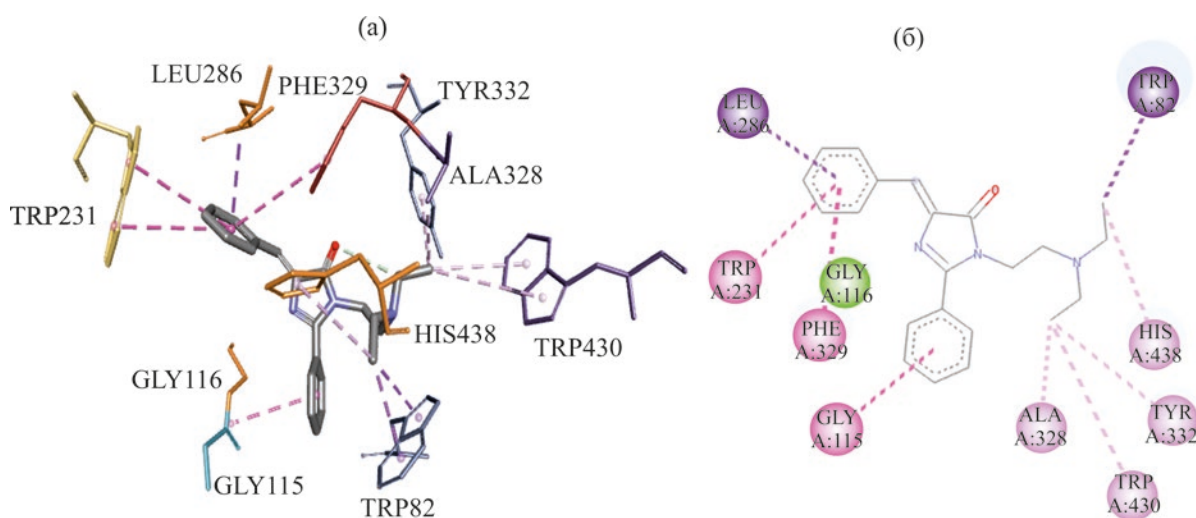


Рис. 4. Комплексообразование в активном центре BuChE (а) и 2D карта комплексообразования (б).

терзные свойства по отношению как к ацетил-, так и к бутирилхолинэстеразе.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные аминокислоты N-замещенных- α,β -дегидроаминокислот **1–11** получали по методу [24]. Реакции в условиях микроволнового облучения проводили в бытовой микроволновой печи в герметичном контейнере из тефлона.

ИК спектры снимали на приборе Nicolet Avatar 330 FT-IR в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H –

на спектрометре Mercury-300 Varian (300 МГц) в ДМСО- d_6 . Для ТСХ использовали пластины силифол UV-254, элюент – бензол–метанол, 5:1 (А), и пропан-1-ол–вода (Б), проявитель – УФ облучение и пары иода.

Дифракционные измерения проводили при комнатной температуре на автодифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 (графитовый монохроматор, MoK_α -излучение, $\theta/2\theta$ -сканирование). При обработке экспериментальных данных из-за относительно высокого коэффициента поглощения (табл. 3) соединения **37** поправка на поглоще-

ние рентгеновских лучей произведена по методу пси-скана [25]. Структуры расшифрованы прямым методом. Координаты атомов водорода частично определены из разностных синтезов Фурье и уточнены независимо. В структурах соединений **20**, **37** координаты атомов водорода для метильных и этильных групп определены по геометрическим расчетам и уточнены по модели *наездника* [длина связей C–H 0.96–0.97 Å, $U_{iso}(H) = 1.2–1.5U_{eq}(C)$]. Структуры уточнены полноматричным МНК в анизотропном приближении для не водородных атомов и в изотропном – для атомов водорода. Все расчеты проводили с использованием комплекса программ SHELXTL [26]. Кристаллографические данные депонированы в Кембриджском центре кристаллографических данных, номера депозитов для соединения **20** – CCDC 1914388, для соединения **37** – CCDC 1914380.

Общая методика синтеза соединений 12–22.

К раствору 0.8 ммоль соответствующего N-[ω-(диалкиламино)алкил]амида N'-бензоил-α,β-дегидроаминокислоты **1–11** добавляли 1.5 мл ДМФА (микроволновое облучение) или 7 мл ДМФА (конвекционное нагревание) и 0.96 ммоль Me₃ClSi. Полученную смесь кипятили 1–3 ч или облучали в микроволновой печи 2–7 мин, затем разбавляли водным раствором K₂CO₃ до pH ~8. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе, затем перекристаллизовывали из этанола. Полученные светло- и темно-желтые вещества растворяются в ацетоне, этаноле, этилацетате, не растворяются в воде.

Побочный продукт реакции **23** выделяли при добавлении к реакционной смеси водного раствора HCl, отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 10%.

(4Z)-4-Бензилиден-1-[2-(диметиламино)этил]-2-фенил-4,5-дигидро-1(H)-имидазол-5-он (12). Т. пл. 108–110°C, R_f 0.70. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1644 (C=C), 1711 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.05 с (6H, NMe₂), 2.33 т (2H, NCH₂, J 6.5), 3.82 т (2H, NCH₂, J 6.5), 7.08 с (1H, =CH), 7.34–7.43 м (3H, C₆H₅), 7.52–7.58 м (3H, C₆H₅), 7.81–7.86 м (2H, C₆H₅), 8.19–8.24 м (2H, C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 44.8, 56.6, 126.8, 127.9, 127.9, 128.1, 129.3, 129.7, 130.4, 131.9, 134.0, 138.6, 162.2, 170.2. Найдено, %: C 75.03; H 6.41; N 13.39. C₂₀H₂₁N₃O. Вычислено, %: C 75.21; H 6.63; N 13.16.

(4Z)-4-Бензилиден-1-[2-(диэтиламино)этил]-2-фенил-4,5-дигидро-1(H)-имидазол-5-он (13).

Т. пл. 72–74°C, R_f 0.42. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1639 (C=C), 1705 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 0.82 т (6H, NCH₂CH₃, J 7.1), 2.35 к (4H, NCH₂CH₃, J 7.1), 2.46 т (2H, NCH₂, J 6.5), 3.80 т (2H, NCH₂, J 6.5), 7.08 с (1H, =CH), 7.32–7.43 м (3H, C₆H₅), 7.50–7.60 м (3H, C₆H₅), 7.85–7.89 м (2H, C₆H₅), 8.19–8.24 м (2H, C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 11.4, 46.5, 50.3, 126.6, 127.9, 128.0, 128.1, 129.3, 129.7, 130.4, 131.9, 134.0, 138.6, 162.4, 170.3. Найдено, %: C 75.69; H 7.42; N 12.50. C₂₂H₂₅N₃O. Вычислено, %: C 76.05; H 7.25; N 12.09.

(4Z)-4-Бензилиден-1-[2-(пирролидин-1-ил)этил]-2-фенил-4,5-дигидро-1(H)-имидазол-5-он (14).

Т. пл. 87–89°C, R_f 0.67. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1640 (C=C), 1707 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.61–1.66 м (4H, NCH₂CH₂), 2.29–2.35 м [4H, N(CH₂)₂], 2.53 т (2H, NCH₂, J 6.5), 3.85 т (2H, NCH₂, J 6.5), 7.08 с (1H, =CH), 7.32–7.43 м (3H_{Ar}), 7.51–7.58 м (3H_{Ar}), 7.82–7.87 м (2H_{Ar}), 8.20–8.24 м (2H_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 22.9; 53.3; 53.4; 126.8; 126.8; 127.9; 128; 128; 128; 129; 129.7; 130.4; 132; 134; 138.6; 162.3; 170.2. Найдено, %: C 76.13; H 6.54; N 12.60. C₂₂H₂₃N₃O. Вычислено, %: C 76.49; H 6.71; N 12.16.

(4Z)-4-Бензилиден-1-[2-(морфолин-4-ил)этил]-2-фенил-4,5-дигидро-1(H)-имидазол-5-он (15).

Т. пл. 115–117°C, R_f 0.81. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1632 (C=C), 1716 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.22–2.27 м [4H, N(CH₂)₂], 2.38 т (2H, NCH₂, J 6.3), 3.39–3.44 м [4H, O(CH₂)₂], 3.88 т (2H, NCH₂, J 6.3), 7.09 с (1H, =CH), 7.32–7.44 м (3H, C₆H₅), 7.52–7.60 м (3H, C₆H₅), 7.84–7.89 м (2H, C₆H₅), 8.20–8.25 м (2H, C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 53.0; 56.0; 65.7; 126.8; 127.8; 127.9; 127.9; 128.1; 129.3; 129.7; 130.5; 131.9; 133.9; 138.5; 162.2; 170.3. Найдено, %: C 73.41; H 6.59; N 11.48. C₂₂H₂₃N₃O₂. Вычислено, %: C 73.11; H 6.41; N 11.63.

(4Z)-4-Бензилиден-1-[3-(диметиламино)пропил]-2-фенил-4,5-дигидро-1(H)-имидазол-5-он (16).

Т. пл. 75–78°C, R_f 0.42. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1644 (C=C), 1707 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.58–1.69 м (2H, NCH₂CH₂), 2.05 с (6H, NMe₂), 2.18 т (2H, NCH₂, J 6.6), 3.76–3.83 м (2H, NCH₂), 7.08 с (1H, =CH), 7.33–7.43 м (3H, C₆H₅), 7.52–7.59 м (3H, C₆H₅), 7.81–7.86 м (2H, C₆H₅), 8.19–8.23 м (2H, C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.:

26.2, 44.7, 55.9, 126.8, 126.85, 127.9, 128.2, 129.4, 129.5, 130.6, 131.9, 134.1, 138.6, 162.1, 170.3. Найдено, %: С 75.91; Н 7.17; N 12.43. $C_{21}H_{23}N_3O$. Вычислено, %: С 75.65; Н 6.95; N 12.60.

(4Z)-4-(4-Бромбензилиден)-1-[2-(диметиламино)этил]-2-фенил-4,5-дигидро-1(H)-имидазол-5-он (17). Т. пл. 99–101°C, R_f 0.66. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1647 (C=C), 1715 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.05 с (6H, NMe_2), 2.32 т (2H, NCH_2 , J 6.5), 3.83 т (2H, NCH_2 , J 6.5), 7.06 с (1H, =CH), 7.51–7.59 м (5H_{Ar}), 7.81–7.85 м (2H, C_6H_5), 8.13–8.18 м (2H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 44.8, 56.6, 123.5, 125.3, 127.9, 128.1, 129.5, 130.5, 131.1, 133.1, 133.4, 139.0, 162.7, 170.1. Найден, %: С 60.05; Н 5.44; N 10.73. $C_{20}H_{20}BrN_3O$. Вычислено, %: С 60.31; Н 5.06; N 10.55.

(4Z)-4-(4-Бромбензилиден)-1-[2-(диэтиламино)этил]-2-фенил-4,5-дигидро-1(H)-имидазол-5-он (18). Т. пл. 134–136°C, R_f 0.78. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1644 (C=C), 1707 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.81 т (6H, NCH_2CH_3 , J 7.1), 2.34 к (4H, NCH_2CH_3 , J 7.1), 2.46 т (2H, NCH_2 , J 6.5), 3.80 т (2H, NCH_2 , J 6.5), 7.04 с (1H, =CH), 7.51–7.59 м (5H_{Ar}), 7.84–7.88 м (2H, C_6H_5), 8.13–8.18 м (2H, C_6H_4Br). Найдено, %: С 61.23; Н 5.51; N 9.60. $C_{22}H_{24}BrN_3O$. Вычислено, %: С 61.98; Н 5.67; N 9.86.

(4Z)-4-(4-Бромбензилиден)-1-[3-(диметиламино)пропил]-2-фенил-4,5-дигидро-1(H)-имидазол-5-он (19). Т. пл. 103–106°C, R_f 0.40. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1640 (C=C), 1711 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.58–1.68 м (2H, NCH_2CH_2), 2.05 с (6H, NMe_2), 2.18 т (2H, NCH_2 , J 6.5), 3.77–3.83 м (2H, NCH_2), 7.05 с (1H, =CH), 7.51–7.60 м (5H_{Ar}), 7.81–7.85 м (2H_{Ar}), 8.13–8.17 м (2H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 26.1; 44.6; 55.8; 123.5; 125.2; 127.9; 128.1; 129.3; 130.7; 131.1; 133.1; 133.3; 139.0; 162.5; 170.1. Найдено, %: С 61.41; Н 5.56; N 9.87. $C_{21}H_{22}BrN_3O$. Вычислено, %: С 61.17; Н 5.38; N 10.19.

(4Z)-1-[2-(Диметиламино)этил]-4-(4-метоксибензилиден)-2-фенил-4,5-дигидро-1(H)-имидазол-5-он (20). Т. пл. 108–111°C, R_f 0.71. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1637 (C=C), 1705 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.06 с (6H, NMe_2), 2.32 т (2H, NCH_2 , J 6.6), 3.81 т (2H, NCH_2 , J 6.6), 3.85 с (3H, OMe), 6.90–6.95 м (2H) и 8.17–8.22 м (2H,

C_6H_4O), 7.05 с (1H, =CH), 7.51–7.58 м (3H, C_6H_5), 7.79–7.85 м (2H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 44.8, 54.6, 54.6, 56.7, 113.6, 126.9, 127.1, 127.1, 127.8, 128.0, 129.9, 130.2, 133.8, 136.7, 160.6, 170.1. Найдено, %: С 71.37; Н 6.42; N 12.16. $C_{21}H_{23}N_3O_2$. Вычислено, %: С 72.18; Н 6.63; N 12.03.

(4Z)-1-[2-(Диэтиламино)этил]-4-(4-метоксибензилиден)-2-фенил-4,5-дигидро-1(H)-имидазол-5-он (21). Т. пл. 138–140°C, R_f 0.66. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1640 (C=C), 1703 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.82 т (6H, CH_3 , J 6.90), 2.35 к (4H, CH_2 , J 7.32), 2.47 т (2H, NCH_2 , J 6.79), 3.78 т (2H, NCH_2 , J 6.7), 3.85 с (3H, CH_3O), 6.90–6.95 м (2H, C_6H_4) 7.04 с (1H, C=CH), 7.47–7.58 м (3H, C_6H_5), 7.80–7.87 м (2H, C_6H_5), 8.16–8.22 м (2H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 11.4, 46.6, 50.4, 54.6, 113.6, 126.9, 126.9, 128, 130, 130.2, 133.8, 136.8, 160.6, 160.9, 170.2. Найдено, %: С 73.49; Н 7.52; N 11.41. $C_{23}H_{27}N_3O_2$. Вычислено, %: С 73.18; Н 7.21; N 11.13.

(4Z)-1-[3-(Диметиламино)пропил]-4-(4-метоксибензилиден)-2-фенил-4,5-дигидро-1(H)-имидазол-5-он (22). Т. пл. 112–114°C, R_f 0.45. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1640 (C=C), 1705 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.58–1.68 м (2H, NCH_2CH_2), 2.05 с (6H, NMe_2), 2.17 т (2H, NCH_2 , J 6.6), 3.75–3.82 м (2H, NCH_2), 3.85 с (3H, OMe), 6.90–6.96 м (2H) и 8.17–8.22 м (2H, C_6H_4O), 7.05 с (1H, =CH), 7.51–7.58 м (3H) и 7.79–7.84 м (2H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 26.3; 44.6; 54.6; 55.9; 113.6; 126.9; 127.0; 127.05; 127.8; 128.1; 129.7; 130.3; 133.8; 136.7; 160.5; 160.7; 170.1. Найдено, %: С 72.96; Н 6.61; N 11.73. $C_{22}H_{25}N_3O_2$. Вычислено, %: С 72.70; Н 6.93; N 11.56.

Кватернизация имидазолонов 12–22. К раствору 0.86 ммоль имидазолона 12–22 в 10 мл ацетона добавляли 1.3 ммоль иодистого метила, метилбромацетата, фенолбромацетата или (*n*-нитрофенил)бромацетата. Полученную смесь оставляли на 24 ч при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили на воздухе, затем перекристаллизовывали из этанола. Соединения 24–37 растворяются в воде, нерастворимы в ацетоне.

2-[(4Z)-4-Бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]-N,N,N-триметилэтанаминий иодид (24). Выход 89%, т. пл.

275–277°C, R_f 0.78. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1632 (C=C), 1703 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.29 с (9H, NMe_3), 3.73–3.80 м (2H, NCH_2), 4.15–4.22 м (2H, NCH_2), 7.17 с (1H, =CH), 7.36–7.46 м (3H_{Ar}), 7.63–7.68 м (3H_{Ar}), 7.91–7.97 м (2H_{Ar}), 8.22–8.27 м (2H_{Ar}). Найдено, %: C 54.35; H 5.44; I 27.69; N 8.89. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{IN}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 54.67; H 5.24; I 27.51; N 9.11.

2-[(4Z)-4-Бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]-N-метил-N,N-диэтилэтанаминийиодид (25). Выход 71.4%, т. пл. 157–160°C, R_f 0.76. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1637 (C=C), 1700 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.28 т (6H, CH_2CH_3 , J 7.1), 3.13 с (3H, NMe), 3.47–3.60 м (6H, NCH_2), 4.12–4.19 м (2H, NCH_2), 7.17 с (1H, =CH), 7.36–7.46 м (3H_{Ar}), 7.63–7.69 м (3H_{Ar}), 7.91–7.97 м (2H_{Ar}), 8.22–8.27 м (2H_{Ar}). Найдено, %: C 56.15; H 5.35; I 26.18; N 8.36. $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{IN}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 56.45; H 5.77; I 25.93; N 8.59.

1-{2-[(4Z)-4-Бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]этил}-1-метилпирролидинийиодид (26). Выход 71.5%, т. пл. 195–198°C, R_f 0.78. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1644 (C=C), 1707 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.13–2.26 м (4H, NCH_2CH_2), 3.22 с (3H, NMe), 3.63–3.85 м (6H, NCH_2), 4.17–4.24 м (2H, NCH_2), 7.17 с (1H, =CH), 7.36–7.46 м (3H_{Ar}), 7.63–7.69 м (3H_{Ar}), 7.91–7.98 м (2H_{Ar}), 8.22–8.27 м (2H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: Найдено, %: C 56.29; H 5.54; I 25.78; N 8.42. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{IN}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 56.68; H 5.38; I 26.04; N 8.62.

4-{2-[(4Z)-4-Бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]этил}-4-метилморфолинийиодид (27). Выход 59.6%, т. пл. 250–253°C, R_f 0.80. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1640 (C=C), 1705 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.37 с (3H, NMe), 3.61–3.73 м (4H, CH_2 , $\text{C}_4\text{H}_8\text{NO}$), 3.85–4.04 м (6H, NCH_2 , $\text{C}_4\text{H}_8\text{NO}$), 4.19–4.26 м (2H, NCH_2), 7.17 с (1H, =CH), 7.36–7.47 м (3H_{Ar}), 7.64–7.69 м (3H_{Ar}), 7.92–7.98 м (2H_{Ar}), 8.22–8.27 м (2H_{Ar}). Найдено, %: C 55.13; H 5.44; I 25.53; N, 8.61. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{IN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 54.88; H 5.21; I 25.21; N 8.35.

3-[(4Z)-4-Бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]-N,N,N-триметилпропан-1-аминийиодид (28). Выход 78.6%, т. пл. 141–143°C, R_f 0.78. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1640 (C=C), 1695 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц):

2.06–2.17 м (2H, NCH_2CH_2), 3.16 с (9H, NMe_3), 3.49–3.57 м (2H, NCH_2), 3.83 т (2H, NCH_2 , J 6.8), 7.14 с (1H, =CH), 7.35–7.46 м (3H_{Ar}), 7.61–7.66 м (3H_{Ar}), 7.87–7.93 м (2H_{Ar}), 8.22–8.27 м (2H_{Ar}). Найдено, %: C 55.75; H 5.32; I 26.44; N 8.57. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{IN}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 55.59; H 5.51; I 26.70; N 8.84.

2-[(4Z)-4-Бромбензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]-N,N,N-триметилэтанаминийиодид (29). Выход 92.5%, т. пл. 267–270°C, R_f 0.79. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1642 (C=C), 1707 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.28 с (9H, NMe_3), 3.72–3.79 м (2H, NCH_2), 4.13–4.22 м (2H, NCH_2), 7.14 с (1H, =CH), 7.55–7.59 м (2H) и 8.16–8.21 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.63–7.68 м (3H) и 7.90–7.95 м (2H, C_6H_5). Найдено, %: C 47.11; H 4.35; Br 14.45; I 23.69; N 7.58. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{BrIN}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 46.69; H 4.29; Br 14.79; I 23.49; N 7.78.

3-[(4Z)-4-Бромбензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]-N,N,N-триметилпропан-1-аминийиодид (30). Выход 95%, т. пл. 192–195°C, R_f 0.76. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1640 (C=C), 1696 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.05–2.16 м (2H, CH_2), 3.15 м (9H, NMe_3), 3.49–3.56 м (2H, NCH_2), 3.83 т (2H, J 6.8, NCH_2), 7.11 с (1H, =CH), 7.54–7.59 м (2H) и 8.16–8.21 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.62–7.66 м (3H_{Ar}), 7.86–7.91 м (2H_{Ar}). Найдено, %: C 48.05; H 4.29; Br 14.11; I 23.15; N 7.35. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{BrIN}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 47.67; H 4.55; Br 14.42; I 22.90; N 7.58.

2-[(4Z)-4-Метоксибензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]-N,N,N-триметилэтанаминийиодид (31). Выход 95%, т. пл. 268–271°C, R_f 0.76. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1640 (C=C), 1696 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.28 с (9H, NMe_3), 3.71–3.78 м (2H, NCH_2), 3.87 с (3H, OCH_3), 4.13–4.21 м (2H, NCH_2), 6.94–6.99 м (2H) и 8.20–8.25 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$), 7.14 с (1H, =CH), 7.61–7.66 м (3H, C_6H_5), 7.89–7.94 м (2H, C_6H_5). Найдено, %: C 54.15; H 5.33; I 25.57; N 8.55. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{IN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 53.78; H 5.13; I 25.83; N 8.29.

2-[(4Z)-4-Метоксибензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]-N-метил-N,N-диэтилэтанаминийиодид (32). Выход 70.7%, т. пл. 200–203°C, R_f 0.78. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1640 (C=C); 1690 (CO-цикл). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.28 т (6H, CH_2CH_3 , J 7.1), 3.11 с (3H, NMe),

3.46–3.55 м (6H, NCH₂), 3.87 с (3H, OCH₃), 4.10–4.17 м (2H, NCH₂), 6.94–6.99 м и 8.20–8.25 м (4H, C₆H₄), 7.14 с (1H, =CH), 7.62–7.66 м и 7.88–7.93 м (5H, C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: Найдено, %: С 55.91; Н 6.25; I 24.02; N 7.65. C₂₄H₃₀IN₃O₂. Вычислено, %: С 56.29; Н 6.05; I 23.79; N 7.88.

3-[(4Z)-4-Метоксибензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]-N,N,N-триметилпропан-1-аминийодид (33). Выход 90.5%, т. пл. 147–150°C, R_f 0.78. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1640 (C=C), 1687 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.05–2.17 м (2H, NCH₂CH₂), 3.16 с (9H, NMe₃), 3.49–3.57 м (2H, NCH₂), 3.82 т (2H, NCH₂, J 6.7), 3.86 с (3H, OCH₃), 6.92–6.98 м (2H) и 8.19–8.25 м (2H, C₆H₄), 7.10 с (1H, =CH), 7.59–7.66 м (3H) и 7.85–7.90 м (2H, C₆H₅). Найдено, %: С 54.43; Н 5.37; I 24.87; N 8.15. C₂₃H₂₈IN₃O₂. Вычислено, %: С 54.66; Н 5.58; I 25.11; N 8.31.

N-{2-[(4Z)-4-(4-Бромбензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дегидро-1H-имидазол-1-ил]этил}-N,N-диметил-2-метокси-2-оксоэтанаминийбромид (34). Выход 80%, т. пл. 197–200°C, R_f 0.62. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1640 (C=C), 1715 (C=O цикл), 1755 (C=O, сл. эфир). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.47 с (6H, NMe₂), 3.81 с (3H, OCH₃), 3.96–4.03 м (2H, NCH₂), 4.20–4.27 м (2H, NCH₂), 4.86 с (2H, NCH₂), 7.14 с (1H, =CH), 7.54–7.59 м (2H) и 8.16–8.21 м (2H, C₆H₄), 7.62–7.67 м (3H) и 7.91–7.97 м (2H, C₆H₅). Найдено, %: С 50.31; Н 4.75; Br 29.17; N 7.53. C₂₃H₂₅Br₂N₃O₃. Вычислено, %: С 50.11; Н 4.57; Br 28.99; N 7.62.

N-{2-[(4Z)-4-(4-Бромбензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дегидро-1H-имидазол-1-ил]этил}-N,N-диметил-2-оксо-2-фенилэтанаминийбромид (35). Выход 90.3%, т. пл. 230–232°C, R_f 0.62. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1640 (C=C), 1685 (PhC=O), 1707 (C=O цикл). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.52 с (6H, NMe₃), 4.03–4.09 м (2H, NCH₂), 4.25–4.32 м (2H, NCH₂), 5.73 с (2H, NCH₂), 7.08 с (1H, =CH), 7.52–7.60 м (7H_{Ar}), 7.64–7.70 м (1H_{Ar}), 7.89–7.94 м (2H_{Ar}), 8.00–8.05 м (2H_{Ar}), 8.13–8.17 м (2H_{Ar}). Найдено, %: С 56.55; Н 4.24; Br 27.01; N 7.37. C₂₈H₂₇Br₂N₃O₃. Вычислено, %: С 56.30; Н 4.56; Br 26.75; N 7.03.

N-{2-[(4Z)-4-(4-Бромбензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дегидро-1H-имидазол-1-ил]этил}-N,N-диметил-2-оксо-2-(4-нитрофенил)этанаминийбромид (36). Выход 87.5%, т. пл. 199–201°C,

R_f 0.62. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1632 (C=C), 1690 (CH₂C=O), 1707 (C=O цикл). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.54 с (6H, NMe₃), 4.03–4.10 м (2H, NCH₂), 4.28–4.35 м (2H, NCH₂), 5.95 с (2H, NCH₂), 7.08 с (1H, =CH), 7.53–7.61 м (5H_{Ar}), 7.90–7.95 м (2H, C₆H₅), 8.12–8.17 м (2H, C₆H₄), 8.28–8.33 м (2H, C₆H₄Br), 8.35–8.39 м (2H, C₆H₄Br). Найдено, %: С 52.17; Н 4.44; Br 24.56; N 8.45. C₂₈H₂₆Br₂N₄O₄. Вычислено, %: С 52.36; Н 4.08; Br 24.88; N 8.72.

2-[(4Z)-4-Бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]-N,N-диэтилэтанаминий хлорид (37). К раствору 0.86 ммоль имидазолонна **13** в 10 мл ацетона добавляли 0.86 ммоль эфирного раствора хлористого водорода и оставляли на сутки при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакуум-эксикаторе. Выход 60%, т. пл. 249–253°C, R_f 0.74.

Определение антихолинэстеразных свойств соединений 12–14, 16, 17, 19–21, 24–26, 28, 29, 30–32, 34, 37. Антихолинэстеразные свойства синтезированных соединений определяли с применением метода, описанного в работе [27]. В исследованиях применяли эритроцитарную AChE и плазменную BuChE человека. Измерения проводили в термостатируемой ячейке спектрофотометра Specord UV-Vis при 412 нм. В 2.5 мл реакционной среды находились реагенты: дистиллированная вода – 1.25 мл, 0.1 М. фосфатный буфер – 1 мл (рН 7.6±0.1), 5,5'-дитиобис(2-нитробензойная кислота) (DTNB) – 0.02 мл (0.005 моль), ацетилтиохолин – 0.005 мл (0.005 моль), соответствующий фермент – 0.01 мл и исследуемое вещество – 0.02 мл (0.01 моль в ДМСО). Для контрольных опытов раствор с ферментом и DTNB инкубировали 10 мин при 25°C, измеряли поглощение, после чего добавляли ацетилтиохолин. Смесь инкубировали 20 мин при 25°C и повторно измеряли поглощение раствора. Тестовые опыты проводили аналогично в присутствии исследуемого соединения. Ингибирующую активность соединения (%) определяли по формуле (1).

$$\text{Ингибирование} = \frac{\text{Конт} - \text{Тест}}{\text{Конт}} \times 100, \quad (1)$$

где Конт – поглощение в контроле, Тест – поглощение в опыте через 20 мин.

Трехмерная молекулярная модель была построена по программе ChemOffice, версия 13.0 [28]. Минимизацию и стабилизацию полученной 3D структуры проводили с использованием силовых полей MM2 [29]. Молекулярная модель исследуемого соединения сохранена в форматах *.PDB и *.SMILES. Молекулярные модели AChE и BuChE взяты из базы данных RCSB [30].

Докинг проводили с использованием программных пакетов AutoDockVina и AutoDockTools [31] и методики «слепой способ». Статистическая достоверность результатов докинга обеспечена 5-кратной повторяемостью 20 начальных конформаций с объемом пространственного поиска, не превышающего 27000 Å³. Значение континуума исчислений равно 500.

Конформационный анализ проводили с использованием программы Discovery Studio Visualizer v19.1.0.18287 [32]. Физико-химические и фармакокинетические параметры исследуемых соединений определяли с использованием онлайн платформы SwissADME [21].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Топузьян Виген Оникович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1721-1993>

Оганесян Армен Арамович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0879-6800>

Тосунян Сюзанна Рудиковна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6641-4420>

Айвазян Армен Григорьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3224-0549>

Макичян Ани Тиграновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0615-2542>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Shah R.A., Patel P.S., Trivedi D.K., Vyas P.J. // *Der Pharma Chemica*. 2010. Vol. 2. P. 117.
- Solankee A., Patel R. // *Arch. Appl. Res.* 2013. Vol. 5. P. 287.
- Mohamed M.S., Mahmoud R.K., Sayed A.I., El-Araby M.E. // *Open J. Med. Chem.* 2012. Vol. 2. P. 24. doi 10.4236/ojmc.2012.22004
- El-Araby M., Omar A., Hassanein H.H., El-Helby A-Gh.H., Abdel-Rahman A.A. // *Molecules*. 2012. Vol. 17. P. 12262. doi 10.3390/molecules171012262
- Ajeesh Kumar A.K., Bodke Y.D., Gowda A.N., Sambasivam G., Bhat K.G. // *J. Heterocycl. Chem.* 2017. Vol. 54. P. 1904. doi 10.1002/jhet.2786C
- Abdellatif Kh.R.A., Fadaly W.A.A. // *Bioorg. Chem.* 2017. Vol. 72. P. 123. doi 10.1016/j.bioorg.2017.04.002
- Lamie Ph.F., Philoppes J.N., Rarova L. // *Arch. Pharm.* 2018. Vol. 351. P. 1.
- Топузьян В.О., Казоян В.М. // Докл. НАН Армении. 2018. Т. 118. С. 268.
- Awadallah F.M., Bua S., Mahmoud W.R., Nada H.H., Nocentini A., Supuran C.T. // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2018. Vol. 33. N 1. P. 629. doi 10.1080/14756366.2018.1446432
- Балеева Н.С., Баранов М.С. // ХГС. 2016. Т. 52. № 7. С. 444; Baleeva N.S., Baranov M.S. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2016. Vol. 52. P. 444. doi 10.1007/s10593-016-1909-4
- Ivashkin P.E., Lukyanov K.A., Lukyanov S., Yampolsky L.V. // *J. Org. Chem.* 2011. Vol. 76. P. 2782. doi 10.1021/jo200150b
- Frizler M., Yampolsky L.V., Baranov M.S., Stirnberg M., Gütschow M. // *Org. Biomol. Chem.* 2013. Vol. 11. N 35. P. 5913. doi 10.1039/C3OB41341A
- Kartar S.N., Jnanendra N.R. // *J. Chem. Soc.* 1931. P. 976. doi 10.1039/JR9310000976
- Топузьян В.О., Оганесян А.А., Паносян Г.А. // ЖОрХ, 2004. Т. 40. № 11. С. 1692; Топузьян В.О., Оганесян А.А., Паносян Г.А. // *Russ. J. Org. Chem.* 2004. Vol. 40. N 11. P. 1644. doi 10.1007/s11178-005-0072-7
- Топузьян В.О., Арутюнян Л.Г., Оганесян А.А. // ЖОрХ. 2007. Т. 43. № 6. С. 870; Топузьян В.О., Арутюнян Л.Г., Оганесян А.А. // *Russ. J. Org. Chem.* 2007. Vol. 43. P. 868. doi 10.1134/S1070428007060127
- Muselli M., Colombeau L., Hédouin J., Hoarau, C., Bischoff L. // *Synlett*. 2016. P. 2819. doi 10.1055/s-0035-1562524
- Lee C.-Yu, Chen Y.-C., Lin H.-C., Jhong Y., Chang C.-W., Tsai C.-H., Kao C.-L., Chien T.-C. // *Tetrahedron*. 2012. Vol. 68. N 29. P. 5898. doi 10.1016/j.tet.2012.04.102
- Ivashkin P.E., Lukyanov K.A., Lukyanov S., Yampolsky L.V. // *J. Org. Chem.* 2011. Vol. 76. P. 2782. doi 10.1021/jo200150b
- Eid M.M., Badawy M.A., Mansour A.K. // *J. Heterocycl. Chem.* 1988. Vol. 25. N 6. P.1813. doi 10.1002/jhet.5570250640
- Тосунян С.Р. // *Хим. ж. Армении*. 2013. Т. 66. № 2. С. 316.
- Daina A., Michielin O., Zoete V. // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. Article no. 42717. doi 10.1038/srep42717

22. *Lipinski C.* // *Drug Discovery Today: Technol.* 2004. Vol. 1. N 4. P. 337. doi 10.1016/j.ddtec.2004.11.007
23. *Martin Y.C.* // *J. Med. Chem.* 2005. Vol. 48. P. 3164. doi 10.1021/jm0492002
24. *Топузьян В.О., Тосунян С.Р., Чшмаритян С.Г., Пароникян Р.В.* // *Хим.-фарм. ж.* 2017. Т. 51. № 10. С. 26. doi 10.30906/0023-1134-2017-51-10-26-29; *Топузьян В.О., Тосунян С.Р., Чшмаритян С.Г., Пароникян Р.В.* // *Pharm. Chem. J.* 2018. Vol. 51. P. 877. doi 10.1007/s11094-018-1708-6
25. *North A.C.T., Phillips D.C., Mathews F.S.* // *Acta Crystallogr. (A).* 1968. Vol. 24. P. 351. doi 10.1107/S0567739468000707
26. *Sheldrick G.M.* // *Acta Crystallogr. (C).* 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
27. *Ellman G.L., Coutney K.D., Andres V., Jr., Featherstone R.M.* // *Biochem. Pharmacol.* 1961. Vol. 7. P. 88. doi 10.1016/0006-2952(61)90145-9
28. *Narayanaswamy V.K., Rissdörfer M., Odhav B.* // *Int. J. Theor. Appl. Sci.* 2013. Vol. 5. N 2. P. 43.
29. *Evans M.J., Moore J.S.* // *J. Chem. Ed.* 2011. Vol. 88. P. 764. doi 10.1021/ed100517g
30. *Goodsell D.S., Zardecki C., Costanzo L.D., Duarte J.M., Hudson B.P., Persikova I., Segura J., Shao C., Voigt M., Westbrook J. D., Burley S.K.* // *Protein Sci.* 2020. Vol. 29. P. 52. doi 10.1093/nar/gkaa1038
31. *Trott O., Olson A.J.* // *J. Comput. Chem.* 2010. Vol. 31. N 2. P. 455. doi 10.1002/jcc.21334
32. *BIOVIA D.S.* *BIOVIA Discovery Studio.* 2017. R2. A comprehensive predictive science application for the Life Sciences. San Diego, CA, USA. <https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download>

Synthesis and Anticholinesterase Activity of 4-Arylidene-1-[ω -(dialkylamino)alkyl]-2-phenyl-4,5-dihydro-1(*H*)-imidazole-5-ones

V. O. Topuzyan^a, A. A. Hovhannisyan^a, S. R. Tosunyan^{a,*}, R. A. Tamazyan^a,
A. G. Ayvazyan^a, and A. T. Makichyan^{a,b}

^a *Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry of National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Yerevan, 0014 Armenia*

^b *Russian-Armenian University, Yerevan, 0051 Armenia*

*e-mail: syuzitos@mail.ru

Received April 29, 2022; revised June 10, 2022; accepted June 13, 2022

A method for the synthesis of 1-dialkylaminoalkyl-2-phenyl-4-arylidene-5-imidazolones from *N*-benzoyl- α,β -dehydroamino acid dialkylaminoalkylamides using trimethylchlorosilane and hexamethyldisilazane as dehydrating agents was proposed. The synthesized imidazolones were converted into the corresponding ammonium salts by reacting with various alkyl halides and acids. The anticholinesterase properties of 1-dialkylaminoalkyl-2-phenyl-4-arylidene-5-imidazolones and their quaternary ammonium salts were studied. It was found that the studied substances have anticholinesterase activity and are mainly specific for BuChE.

Keywords: 5-imidazolone derivatives, anticholinesterase properties, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase, *N*-benzoyl- α,β -dehydroamino acids amides, heterocyclization

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ *in vitro* НОВЫХ ТЕТРАЗОЛСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ 2,4-ДИАМИНО-1,3,5-ТРИАЗИНА

© 2022 г. О. В. Миколайчук^{a,b,c,*}, А. В. Протас^{a,c}, Е. А. Попова^{a,c},
О. Е. Молчанов^c, Д. Н. Майстренко^c, В. А. Островский^d, Ю. Н. Павлюкова^d,
В. В. Шаройко^{a,b,c}, К. Н. Семенов^{a,b,c}

^a Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, ул. Льва Толстого 6–8, Санкт-Петербург, 197022 Россия

^b Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034 Россия

^c Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова, Санкт-Петербург, 197758 Россия

^d Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Санкт-Петербург, 190013 Россия
*e-mail: olga19940519@mail.ru

Поступило в редакцию 30 июня 2022 г.

После доработки 20 июля 2022 г.

Принято к печати 21 июля 2022 г.

Синтезированы новые тетразолсодержащие производные 2,4-диамино-1,3,5-триазины. Методом МТТ-теста исследована цитотоксическая активность полученных соединений в отношении опухолевых клеточных линий Huh-7 и HeLa. Наиболее значительную противоопухолевую активность показали 1,3,5-триазины, содержащие в качестве заместителя 5-фенилтетразол-2-илацетогидразидный фрагмент. Полученные соединения практически не проявляли цитотоксического эффекта в отношении неопухолевых клеток линии почки эмбриона человека HEK293.

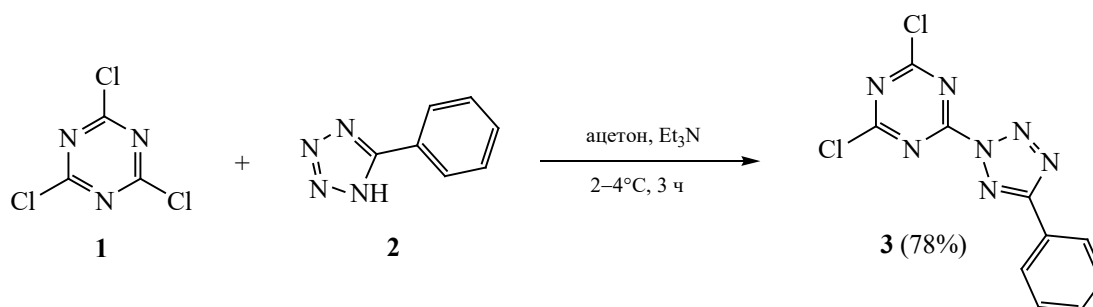
Ключевые слова: 1,3,5-триазины, тетразолы, МТТ-тест, цитотоксическая активность

DOI: 10.31857/S0044460X22090050, **EDN:** JNJDFD

1,3,5-Триазиновый цикл является фармакофорным фрагментом, который широко используется при разработке лекарственных средств различного терапевтического действия, в том числе высокоэффективных цитостатиков [1–4]. Противоопухолевая активность данных соединений может быть обусловлена действием 1,3,5-триазинов на различные биологические мишени опухолевых клеток [5–12]. Так, некоторые 2,4,6-замещенные производные 1,3,5-триазины, например, алтретамин (N²,N²,N⁴,N⁴,N⁶,N⁶-гексаметил-1,3,5-триазин-2,4,6-триамин), триэтилен-

меламин (2,4,6-триэтиленимино-1,3,5-триазин) являются алкилирующими агентами и проявляют цитостатический эффект за счет действия их метаболитов на молекулы ДНК [9]. Перспективным направлением разработки биологически активных веществ является получение гибридных молекул, содержащих в своей структуре два и более гетероциклических фрагмента. Так, введение в положения 2, 4 или 6 1,3,5-триазинового ядра некоторых пятичленных азотсодержащих гетероциклических фрагментов позволило получить вещества со значительной противоопухолевой активностью, на-

Схема 1.



пример, оказывающих ингибирующее действие на внутриклеточные протеинкиназы [2, 3, 13, 14].

Среди пятичленных азотсодержащих гетероциклов особое внимание привлекают тетразолы, уникальные свойства которых обусловлены их способностью участвовать как в кислотно-основных, ионных, координационных, так и в нековалентных взаимодействиях с образованием водородных связей (в том числе многоцентровых) с биологическими мишенями [15–21]. При этом введение тетразольного цикла в молекулу органического субстрата зачастую приводит к усилению биологической активности и пролонгированному действию лекарственного средства. Ранее нами был получен ([{5-[4,6-ди(азиридин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино}-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил-2-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил)]ацетат проявивший цитотоксическое действие в отношении клеток аденокарциномы печени человека SK-HEP-1 (IC₅₀ 22.2 мкМ.) и глиобластомы человека T 98G (IC₅₀ 44.9 мкМ.), который можно рассматривать как потенциальный цитостатик, действующий по механизму связывания с молекулой ДНК [22].

В данной работе получены и охарактеризованы производные 1,3,5-триазина, содержащие в положениях 2 и 4 гетероцикла диметиламиногруппу или метиламиногруппу, а в положении 6 – тетразольный фрагмент, соединенный с *s*-триазиновым циклом непосредственно или через линкерную группу. Исследована цитотоксическая активность полученных соединений *in vitro* в отношении опухолевых клеточных линий Huh-7 и HeLa, а также клеток линии почки эмбриона человека HEK293.

Синтез тетразолсодержащих производных 1,3,5-триазина. Для получения моно-, ди- и три-

замещенных 1,3,5-триазинов наиболее доступным и часто используемым реагентом является 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазин (цианурхлорид) **1**. Атомы хлора в положениях 2, 4 и 6 *s*-триазинового цикла цианурхлорида **1** обладают различной реакционной способностью по отношению к нуклеофилам [23]. Варьирование температурного режима реакции позволяет последовательно вводить различные заместители в триазиновое кольцо. Как правило, монозамещение хлора проводится при 0°C и ниже, дизамещение – при комнатной температуре, тризамещение осуществляется от 60°C и выше. В настоящей работе взаимодействием цианурхлорида **1** с 5-фенилтетразолом **2** в ацетоне в присутствии триэтиламина при 2–4°C получен 2,4-дихлор-6-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил)-1,3,5-триазин **3** (схема 1).

Для синтеза *трет*-бутил-[2-(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)-2H-тетразол-5-ил]карбаматов **6a** и **6b** предварительно была проведена постановка защитной Вос-группы по аминогруппе 5-амино-тетразола **4**. Далее взаимодействием *трет*-бутил-(1H-тетразол-5-ил)карбамата **5** с цианурхлоридом **1** в диоксане была получена смесь N¹- и N²-региоизомеров **6a** и **6b** соответственно (схема 2). Последующее разделение соединений **6a** и **6b** методом колоночной хроматографии позволило получить *трет*-бутил-[2-(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)-2H-тетразол-5-ил]карбамат **6b**. Для соединения **6a** были описаны отдельные сигналы из спектров ЯМР ¹H и ¹³C{H} смеси изомеров.

Взаимодействием 4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-амин **7** с хлорангидридом 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты **8** в ацетонитриле в присут-

Схема 2.

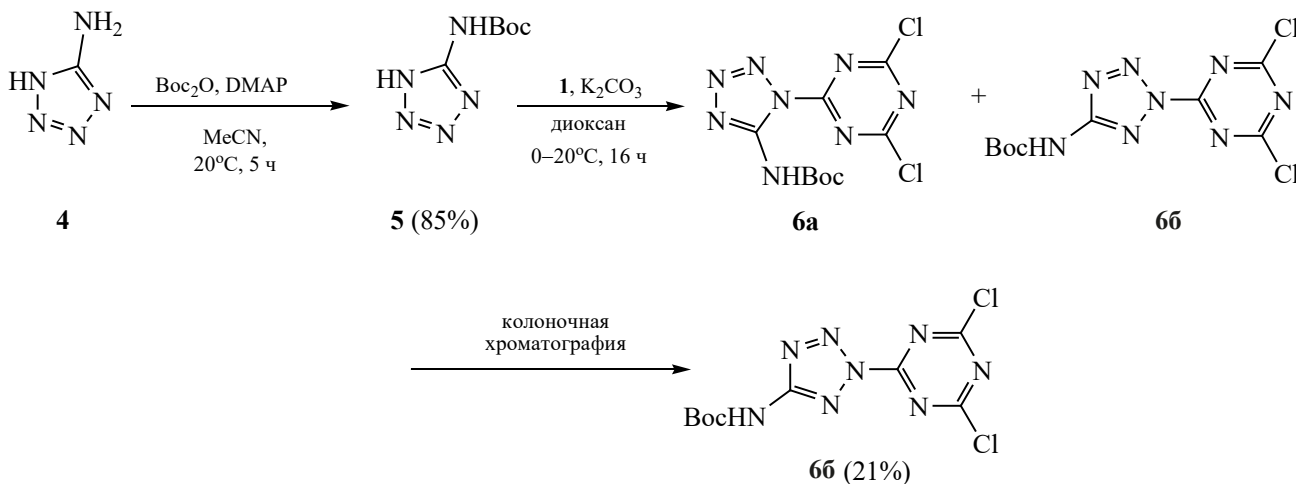
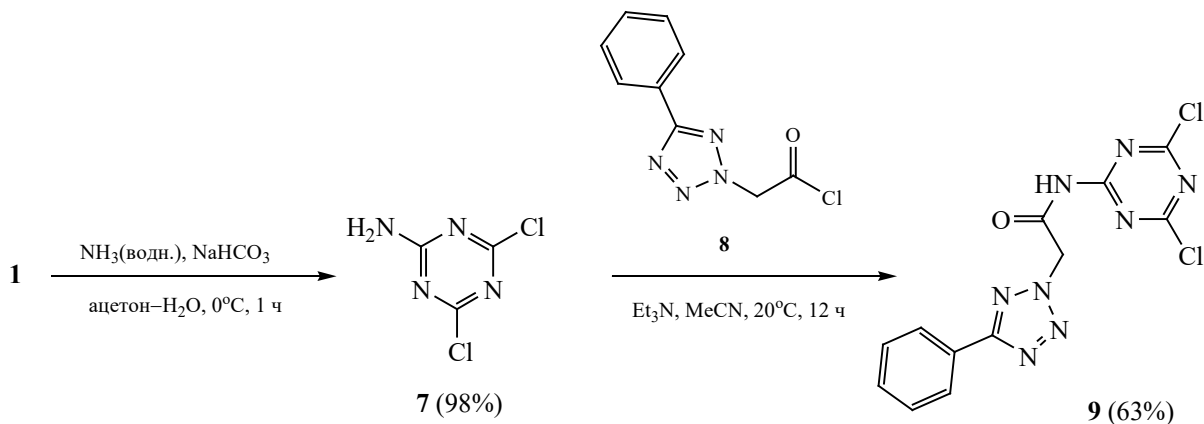


Схема 3.



ствии триэтиламина было получено соединение **9**, в котором тетразольный цикл связан с 1,3,5-триазином через линкерный ацетамидный фрагмент (схема 3).

Синтез соединения **11**, содержащего 5-фенилтетразол-2-ильный фрагмент, связанный с 2,4-дихлортриазином через линкерную ацетогидразидную группу, осуществляли посредством реакции гидразида 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты с цианурхлоридом **1** в диоксане в присутствии K_2CO_3 (схема 4).

Далее из полученных тетразолсодержащих 2,4-дихлор-1,3,5-триазинов **3**, **66**, **9**, **11** реакцией

с диметиламином, который образуется *in situ* при действии NaOH на диметиламина гидрохлорид, были синтезированы соединения **12–16** (схема 5, табл. 1). Так, при действии эквимольного количества диметиламина на соединения **3** и **11** в водном ацетоне при 25°C получены производные 1,3,5-триазина **12** и **15** соответственно, содержащие одну диметиламиногруппу в триазиновом цикле. В случае использования 2-кратного избытка диметиламина по отношению к соединениям **66**, **9** и **11** при 40°C образуются соединения **13**, **14** и **16** соответственно, содержащие две диметиламиногруппы в триазиновом цикле. Взаимодействием соединения

Схема 4.

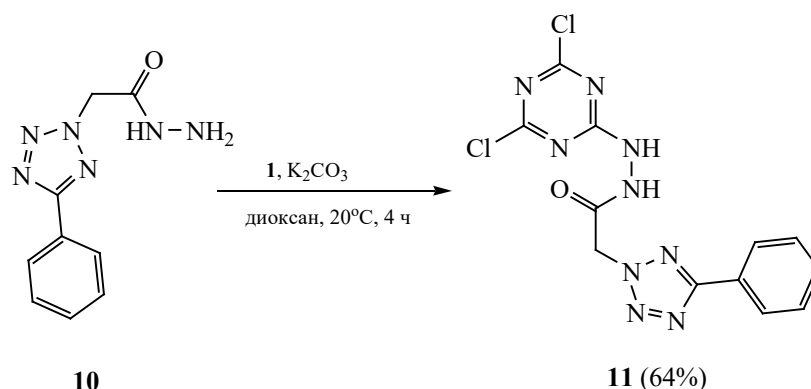
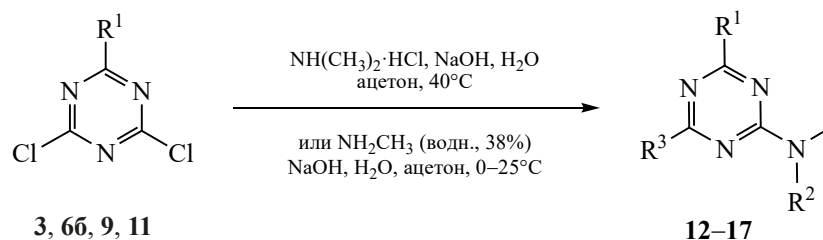


Схема 5.



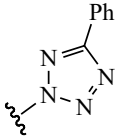
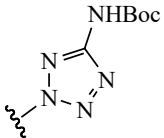
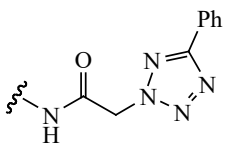
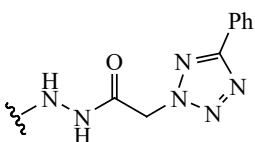
11 с водным раствором метиламина также было получено соединение **17**, содержащее в положениях 2 и 4 *s*-триазинового цикла NHCH_3 -группу.

Полученные соединения были охарактеризованы методами спектроскопии ЯМР ^1H и $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$, масс-спектрометрии и элементного C,H,N-анализа. В спектрах ЯМР $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ 2,4-дихлор-1,3,5-триазинов **3**, **66**, **9** и **11** наблюдаются сигналы атомов углерода триазинового цикла при 154.2–166.4 м. д., а также проявляются сигналы атомов углерода 2,5-дизамещенного тетразольного цикла при 160.8–164.7 м. д. В спектрах ЯМР ^1H соединений **12–16** присутствуют сигналы протонов $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ -групп. Так, в спектрах ЯМР ^1H соединений **12** и **13** наблюдаются синглеты при 3.18 и 3.19 м. д. соответственно, и сигналы при 2.55–3.09 м. д. в случае соединений **14–16**. В спектре ЯМР ^1H соединения **17** сигнал протонов двух NHCH_3 -групп проявился синглетом при 3.58 м. д.

Исследование цитотоксической активности *in vitro* тетразолсодержащих произво-

дных 1,3,5-триазина. В данной работе методом МТТ-теста исследована цитотоксическая активность соединений **12–17** в отношении опухолевых клеточных линий Huh-7 и HeLa, а также неопухолевой клеточной линии почки эмбриона человека HEK293. Было установлено, что соединения **12–17** *in vitro* проявляют невысокую цитотоксическую активность в отношении исследуемых клеточных линий. Наиболее значительную цитотоксическую активность показали соединения **15** и **17** в отношении клеток линии Huh-7. При инкубации клеточной линии Huh-7 в течение 48 ч с соединением **15** (с 25.0 мкМ.) и с соединением **17** (с 0.4 мкМ.) выживаемость клеток составляла (64 ± 6) и $(41 \pm 8)\%$ соответственно. Соединения **12–17** не проявили или показали незначительную цитотоксическую активность в отношении клеток линии HEK293. Максимальный цитотоксический эффект в отношении клеток данной линии проявил тетразолсодержащий 1,3,5-триазин **17**. При инкубации клеточной линии HEK293 в течение

Таблица 1. Выходы соединений 12–17

№	R ¹	R ²	R ³	Выход, %
12		CH ₃	Cl	86
13		CH ₃	N(CH ₃) ₂	49
14		CH ₃	N(CH ₃) ₂	54
15		CH ₃	Cl	44
16			N(CH ₃) ₂	76
17			NHCH ₃	77

48 ч с соединением **17** (с 100.0 мкМ.) выживаемость клеток составляла (70±3)%.

Таким образом, синтезированы и охарактеризованы новые тетразолсодержащие производные 2,4-диамино-1,3,5-триазина. Наиболее значительный цитотоксический эффект в отношении клеточной линии Huh-7 проявил 1,3,5-триазин, содержащий в качестве заместителей метиламиногруппу в положениях 2, 4 и 5-фенилтетразол-2-илацетогидразидный фрагмент в положении 6. Стоит отметить низкую цитотоксическую активность полученных соединений в отношении клеточной линии почки эмбриона человека HEK293.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Хлорангидрид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты **8** и гидразид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты **10** получали согласно методикам, описанным в работах [24, 25] соответственно. Характеристики соединений **8**, **10** соответствовали литературным данным.

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C{¹H} зарегистрированы на приборе Bruker Avance III 400 (400.13 и 100.61 МГц соответственно) в CDCl₃ и ДМСО-*d*₆

при 25°C. Масс-спектральный анализ выполнен на приборе Bruker Daltonik GmbH MaXis (Германия). Элементный анализ (C, H, N) был проведен на анализаторе EuroVector EA 3028 HT CHNSO (Италия). Температуру плавления определяли на приборе марки ПТП SMP 10 (Германия) со скоростью нагрева 1 град/мин в интервале плавления. Исследования методом ТСХ проводили на пластинах с силикагелем 60 Merck F₂₅₄ (Германия).

2,4-Дихлор-6-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил)-1,3,5-триазин (3). К раствору цианурхлорида (4.34 ммоль) в 120 мл ацетона добавляли раствор 5-фенилтетразола (4.77 ммоль) в 20 мл ацетона и триэтиламин (4.77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 2–4°C. По окончании времени выдержки выпавший в осадок продукт отфильтровывали и сушили в токе воздуха. Полученный продукт использовали для дальнейшего синтеза без дополнительной очистки. Выход 0.99 г (78%), желтые кристаллы, т. пл. 192–195°C (разл.) [26]. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 7.53–7.75 м (3H, CH_{Ph}), 8.10–8.41 м (2H, CH_{Ph}). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 126.8 (CH_{Ph}), 127.3 (CH_{Ph}), 129.9 (CH_{Ph}), 131.6 (CH_{Ph}), 162.4 (C_{триазин}), 164.7 (CN₄), 166.8 (C_{триазин}). Найдено, %:

C 40.76; H 1.86; N 33.29. C₁₀H₅Cl₂N₇. Вычислено, %: C 40.84; H 1.71; N 33.34.

трет-Бутил-(1*H*-тетразол-5-ил)карбамат (5). К раствору 5-аминотетразола (71 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) при перемешивании прибавляли раствор ди-трет-бутилдикарбоната (71 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) и затем 4-(диметиламино)пиридин (71 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре при перемешивании в течение 3 ч. По окончании времени выдержки реакционную массу упаривали при пониженном давлении. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (хлорформ–метанол, 9.5:0.5). Выход 11.2 г (85%), желтые кристаллы, т. пл. 151–153°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 1.49 уш. с (9H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 28.3 (CH₃), 82.1 (C), 151.1 (CN₄), 152.6 (C=O). Найдено, %: C 38.98; H 5.87; N 37.90. C₆H₁₁N₅O₂. Вычислено, %: C 38.92; H 5.99; N 37.82.

трет-Бутил-[2-(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)-1*H*-тетразол-5-ил]карбамат (6а) и трет-бутил-[2-(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)-2*H*-тетразол-5-ил]карбамат (6б). К раствору трет-бутил-(1*H*-тетразол-5-ил)карбамата **5** (11.2 ммоль) в 40 мл диоксана добавляли K₂CO₃ (22.6 ммоль). В полученную суспензию при охлаждении до 0°C по каплям вводили раствор цианурхлорида (11.3 ммоль) в диоксане. Полученную реакционную массу нагревали до комнатной температуры и выдерживали в течение 16 ч. По окончании времени выдержки отфильтровывали осадок, промывали его водой и сушили в токе воздуха. Разделение региоизомеров **6а** и **6б** проводили методом колоночной хроматографии (хлорформ–метанол, 9.5:0.5).

трет-Бутил-[2-(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)-1*H*-тетразол-5-ил]карбамат (6а). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 1.48 уш. с (9H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 30.7 (CH₃), 68.2 (C), 151.7 (CN₄), 154.4 (C=O), 161.1 (C_{триазин}).

трет-Бутил-[2-(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)-2*H*-тетразол-5-ил]карбамат (6б). Выход 0.78 г (21%), желтые кристаллы, т. пл. 171–173°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 1.46 уш. с (9H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 28.7 (CH₃), 66.8 (C), 150.2 (C=O), 160.8 (C_{триазин}),

163.1 (CN₄). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 364.0234 [*M* – H][–]. Найдено, %: C 32.54; H 3.10; N 33.69. C₉H₁₀Cl₂N₈O₂. Вычислено, %: C 32.45; H 3.03; N 33.64; O 9.61.

4,6-Дихлор-1,3,5-триазин-2-амин (7). К раствору цианурхлорида (5.42 ммоль) в 20 мл ацетона добавляли 10 мл 28%-ного водного раствора аммиака (5.42 ммоль). Реакционную массу выдерживали при 0°C в течение 1 ч. По окончании времени выдержки выпавший в осадок продукт отфильтровывали и сушили в токе воздуха. Продукт использовали для последующего синтеза без дополнительной очистки. Выход 0.88 г (98%), белые кристаллы, т. пл. 145–148°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 8.56 с (2H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 167.4 (C_{триазин}), 169.6 (C_{триазин}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 164.9729 [*M* + H]⁺.

N-(4,6-Дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)-2-(5-фенил-2*H*-тетразол-2-ил)ацетамид (9). К раствору 4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-амина (4.85 ммоль) в 120 мл ацетонитрила добавляли хлорангидрид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты (5.33 ммоль). Полученную суспензию при комнатной температуре перемешивали в течение 12 ч. По окончании времени выдержки растворитель отгоняли при пониженном давлении. Очистку продукта проводили методом колоночной хроматографии (хлорформ–метанол, 9:1). Выход 1.08 г (63%), белые кристаллы, т. пл. 185–187°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 5.49 с (2H, CH₂), 7.59–7.56 м (3H, CH_{Ar}), 7.88 уш. с (1H, NH), 8.09–8.07 м (2H, CH_{Ph}). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 55.1 (CH₂), 126.8 (CH_{Ph}), 127.4 (CH_{Ph}), 129.7 (CH_{Ph}), 131.0 (CH_{Ar}), 164.4 (CN₄), 166.5 (C_{триазин}), 166.5 (C=O), 169.7 (C_{триазин}). Найдено, %: C 41.01; H 2.41; N 31.87. C₁₂H₈Cl₂N₈O. Вычислено, %: C 41.05; H 2.30; N 31.91.

N'-(4,6-Дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)-2-(5-фенил-2*H*-тетразол-2-ил)ацетогидразид (11). К цианурхлориду (6.0 ммоль) в диоксане (25 мл) добавляли гидразид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты **10** (6.0 ммоль) и K₂CO₃ (9.0 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при перемешивании при комнатной температуре 4 ч. После фильтрации и отгона растворителя при пониженном давлении был выделен продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (хлорформ–метанол,

9:1). Выход 1.58 г (76%), белые кристаллы, т. пл. 214–216°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 5.69 с (2H, CH_2), 7.55 м (3H, CH_{Ph}), 8.06 м (2H, CH_{Ph}), 10.82 с (1H, NH), 11.22 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 54.2 (CH_2), 126.8 (CH_{Ph}), 127.2 (CH_{Ph}), 129.8 (CH_{Ph}), 131.1 (CH_{Ph}), 164.3 (CN_4), 164.7 (C=O), 168.4 ($\text{C}_{\text{триазин}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 366.0387 [$M + \text{H}$] $^+$.

Общая методика синтеза соединений 12–16.

Диметиламина гидрохлорид (10 ммоль) растворяли в водном растворе 10 мл NaOH (20 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор прибавляли к раствору соответствующего 2,4-дихлор-6-замещенного 1,3,5-триазина **3**, **6**, **9** или **11** (5 ммоль) в ацетоне. При получении соединений **12** и **15** в реакцию вводили 5 ммоль диметиламина гидрохлорида и 10 ммоль NaOH. Реакционную смесь выдерживали при перемешивании при комнатной температуре в течение 12 ч. По окончании времени выдержки продукт либо выпадал в осадок (соединение **12**) или был получен после фильтрации с последующим отгоном растворителя при пониженном давлении (соединения **13–16**). Очистку соединений **13–16** проводили методом колоночной хроматографии (хлорформ–метанол, 9.5:0.5 для соединений **13** и **14** или хлорформ–метанол, 9:1 для соединений **15** и **16**).

4-Хлор-N,N-диметил-6-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил)-1,3,5-триазин-2-амин (12). Выход 1.3 г (86%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 229–231°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.19 уш. с. (6H, CH_3), 7.62 м (3H, CH_{Ph}), 7.92–7.86 м (2H, CH_{Ph}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 36.4 (CH_3), 127.2 (CH_{Ph}), 128.5 (CH_{Ph}), 129.8 (CH_{Ar}), 131.3 (CH_{Ph}), 164.2 (CN_4), 168.7 (C=O), 170.8 ($\text{C}_{\text{триазин}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 302.1680 [M] $^+$. Найдено, %: C 47.49; H 3.51; Cl 11.55; N, 37.12. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_8$. Вычислено, %: C 47.61; H 3.66; Cl 11.71; N 37.02.

трет-Бутил-{2-[4,6-бис(диметиламино)-1,3,5-триазин-2-ил]-2H-тетразол-5-ил}карбамат (13). Выход 0.43 г (49%), желтые кристаллы, т. пл. 220–222°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.27 уш. с (9H, CH_3), 3.18 с (12H, CH_3), 10.28 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 29.7 (CH_3), 37.0 [$\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 158.5 (C=O), 159.6 ($\text{C}_{\text{триазин}}$), 162.8 (CN_4). Найдено, %: C 44.50; H 6.28; N 40.02.

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_{10}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 44.56; H 6.33; N 39.98.

N-[4,6-Бис(диметиламино)-1,3,5-триазин-2-ил]-2-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил)ацетамид (14). Выход 0.99 г (54%), белые кристаллы, т. пл. 259–261°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.55 с (6H, CH_3), 2.56 с (6H, CH_3), 5.93 с (2H, CH_2), 7.65–7.45 м (3H, CH_{Ph}), 8.17–7.96 м (2H, CH_{Ph}), 10.45 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 35.8 (CH_3), 36.4 (CH_3), 54.5 (CH_2), 126.7 (CH_{Ph}), 126.7 (CH_{Ph}), 129.8 (CH_{Ph}), 131.0 (CH_{Ph}), 164.4 (CN_4), 164.9 ($\text{C}_{\text{триазин}}$), 170.4 (C=O). Найдено, %: C 52.26; H 5.38; N 37.98. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_{10}\text{O}$. Вычислено, %: C 52.16; H 5.47; N 38.02.

N'-[4-Хлор-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин-2-ил]-2-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил)ацетогидразид (15). Выход 0.82 г (44%), белые кристаллы, т. пл. 232–234°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.05 с (3H, CH_3), 3.06 с (3H, CH_3), 5.65 с (2H, CH_2), 7.57 м (3H, CH_{Ph}), 8.05 м (2H, CH_{Ar}), 9.77 с (1H, NH), 10.56 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 36.0 (CH_3), 53.5 (CH_2), 126.3 (CH_{Ph}), 126.7 (CH_{Ph}), 129.3 (CH_{Ph}), 130.7 (CH_{Ph}), 163.9 ($\text{C}_{\text{триазин}}$), 164.6 (CN_4), 166.2 ($\text{C}_{\text{триазин}}$), 168.2 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 302.1680 [M] $^+$.

N'-[4,6-Бис(диметиламино)-1,3,5-триазин-2-ил]-2-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил)ацетогидразид (16). Выход 1.35 г (76%), белые кристаллы, т. пл. 206–208°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 3.03 с (6H, CH_3), 3.06 с (6H, CH_3), 5.42 с (2H, CH_2), 7.41 м (3H, CH_{Ar}), 8.04 м (2H, CH_{Ar}), 8.88 с (1H, NH), 9.97 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 35.3 (CH_3), 53.1 (CH_2), 126.1 (CH_{Ph}), 128.2 (CH_{Ph}), 128.3 (CH_{Ph}), 129.8 (CH_{Ph}), 163.2 (CN_4), 165.0 ($\text{C}_{\text{триазин}}$), 166.4 ($\text{C}_{\text{триазин}}$), 169.1 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 384.2010 [$M + \text{H}$] $^+$.

N'-[4,6-Бис(метиламино)-1,3,5-триазин-2-ил]-2-(5-фенил-1H-тетразол-1-ил)ацетогидразид (17). Раствор N'-(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)-2-(5-фенил-1H-тетразол-1-ил)ацетогидразида (1.2 ммоль) в 50 мл ацетона прибавляли к раствору метиламина (1 ммоль) в 10 мл 20%-ного раствора NaOH при охлаждении. Реакционную смесь выдерживали при перемешивании при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Очистку продукта проводили методом колоночной хроматогра-

фии (хлорформ–метанол, 7:3). Выход 0.3 г (77%), белые кристаллы, т. пл. 245–247°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.58 с (6H, CH_3), 5.64 уш. с (2H, CH_2), 7.57 м (3H, CH_{Ph}), 8.06 м (2H, CH_{Ph}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 27.6 (CH_3), 53.8 (CH_2), 126.8 (CH_{Ph}), 127.1 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ph}), 131.2 (CH_{Ph}), 164.5 (CN_4), 164.8 ($\text{C}_{\text{Триазин}}$), 166.7 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 356.1699 [$M + \text{H}$] $^+$.

Изучение цитотоксичности. МТТ-Анализ (колориметрический тест с использованием 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолийбромида проводили на клеточных линиях HeLa и Huh-7. В качестве контрольной линии использовалась клеточная линия НЕК293 согласно методике [27]. Клетки в концентрации 5×10^4 М. на лунку помещали в 96-луночный планшет и инкубировали в течение 12 ч в среде DMEM-F12 с добавлением 10% термически инактивированной фетальной бычьей сыворотки, 1% L-глутамин, 50 Ед·мл $^{-1}$ пенициллина и 50 мкг·мл $^{-1}$ стрептомицина. После культивирования в лунки добавляли свежую среду DMEM-F12, содержащую различные концентрации соединений **12–17**. Далее планшет инкубировали при 37°C в увлажненной атмосфере CO_2 -инкубатора в присутствии 20% O_2 , 5% CO_2 . Через 48 ч в лунки добавляли 0.1 мл DMEM-F12 и 0.03 мл МТТ-реагента (0.5 мг/мл) и продолжали инкубировать в течение 1 ч, после чего удаляли супернатант. Образовавшиеся при восстановлении МТТ жизнеспособными клетками кристаллы формазана растворяли в 0.1 мл ДМСО и измеряли оптическую плотность на планшетном спектрофотометре BioRad×Marx (США) при λ 540 нм, вычитая фоновую оптическую плотность при λ 690 нм.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Николайчук Ольга Владиславовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0463-7725>

Протас Александра Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1920-9360>

Попова Елена Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0507-2647>

Молчанов Олег Евгеньевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3882-1720>

Островский Владимир Аронович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3725-5077>

Шаройко Владимир Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3717-0471>

Семенов Константин Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2239-2044>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы работы выражают благодарность ресурсным центрам Санкт-Петербургского государственного университета «Магнитно-резонансные методы исследования», «Методы анализа состава вещества» и «Термогравиметрические и калориметрические методы исследования».

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации (государственное задание по теме «Создание и оценка противоопухолевой активности конъюгатов неанелированных 1,3,5-триазинил-тетразолов с молекулами адресной доставки к мишеням клеток опухоли микроокружения»).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Singh S., Mandal M.K., Masih A., Saha A., Ghosh S.K., Bhat H.R., Singh U.P. // Arch. Pharm. 2021. Vol. 354. N 6. Art. no. 2000363. doi 10.1002/ardp.202000363
2. Singla P., Luxami V., Paul K. // Eur. J. Med. Chem. 2015. Vol. 102. P. 39. doi 10.1016/j.ejmech.2015.07.037
3. Cascioferro S., Parrino B., Spanò V., Carbone A., Montalbano A., Barraja P., Diana P., Cirrincione G. // Eur. J. Med. Chem. 2017. Vol. 142. P. 523. doi 10.1016/j.ejmech.2017.09.035
4. Shah D.R., Modh R.P., Chikhaliya K.H. // Future Med. Chem. 2014. Vol. 6. N 4. P. 463. doi 10.4155/fmc.13.212
5. Sonawane R.P., Sikervar V., Sasmal S. // Compr. Heterocycl. Chem. 2022. Vol. 9. P. 181. doi 10.1016/B978-0-12-818655-8.00018-4
6. Maliszewski D., Drozdowska D. // Pharmaceuticals. 2022. Vol. 15. N 2. P. 221. doi 10.3390/ph15020221
7. Hiebel M.-A., Suzenet F. // Progr. Heterocycl. Chem. 2021. Vol. 33. P. 441. doi 10.1016/B978-0-323-98410-2.00014-X

8. *Hu J., Zhang Y., Tang N., Lu Y., Guo P., Huang Z.* // *Bioorg. Med. Chem.* 2021. Vol. 32. Art. no. 115997. doi 10.1016/j.bmc.2021.115997
9. *Pratt W.B., Ruddon R.W.* *The anticancer drugs.* New York: Oxford University Press, 1979. 323 p.
10. *Krętownski R., Drozdowska D., Kolesińska B., Kamiński Z., Frączyk J., Cechowska-Pasko M.* // *Invest. New Drugs.* 2019. Vol. 37. N 5. P. 984. doi 10.1007/s10637-018-0712-8
11. *Rageot D., Bohnacker T., Melone A., Langlois J.-B., Borsari C., Hillmann P., Sele A.M., Beaufils F., Zvelebil M., Hebeisen P., Löscher W., Burke J., Doriano Fabbro D., Wymann M.P.* // *J. Med. Chem.* 2018. Vol. 61. N 22. P. 10084. doi 10.1021/acs.jmedchem.8b01262
12. *Beaufils F., Cmiljanovic N., Cmiljanovic V., Bohnacker T., Melone A., Marone R., Jackson E., Zhang X., Sele A., Borsari C., Mestan J., Hebeisen P., Hillmann P., Giese B., Zvelebil M., Fabbro D., Williams R.L., Rageot D., Wymann M.P.* // *J. Med. Chem.* 2017. Vol. 60. N 17. P. 7524. doi 10.1021/acs.jmedchem.7b00930
13. *Prasher P., Sharma M., Aljabali A.A.A., Gupta G., Negi P., Kapoor D.N., Singh I., Zacconi F.C., Pinto T.J.A., da Silva M.W., Bakshi H.A., Chellappan D.K., Tambuwala M.M., Dua K.* // *Drug Dev. Res.* 2020. Vol. 81. N 7. P. 837. doi 10.1002/ddr.21704
14. *Guo H., Diao Q.-P.* // *Curr. Top. Med. Chem.* 2020. Vol. 20. N 16. P. 1481. doi 10.2174/1568026620666200310122741
15. *Попова Е.А., Трифонов Р.Е., Островский В.А.* // *Усп. хим.* 2019. № 6. С. 644; *Popova E.A., Trifonov R.E., Ostrovskii V.A.* // *Russ. Chem. Rev.* 2019. Vol. 88. P. 644. doi 10.1070/RCR4864
16. *Островский В.А., Трифонов Р.Е., Попова Е.А.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2012. Т. 61. С. 765; *Ostrovskii V.A., Trifonov R.E., Popova E.A.* // *Russ. Chem. Bull.* 2012. Vol. 61. N 4. P. 768. doi 10.1007/s11172-012-0108-4
17. *Ostrovskii V.A., Popova E.A., Trifonov R.E.* // *Compr. Heterocycl. Chem.* 2022. P. 182. doi 10.1016/B978-0-12-818655-8.00131-1
18. *Herr R.J.* // *Bioorg. Med. Chem.* 2002. Vol. 10. N 11. P. 3379. doi 10.1016/S0968-0896(02)00239-0
19. *Popova E.A., Protas A.V., Trifonov R.E.* // *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* 2017. Vol. 17. N 14. P. 1856. doi 10.2174/1871520617666170327143148
20. *Ostrovskii V.A., Popova E.A., Trifonov R.E.* // *Adv. Heterocycl. Chem.* 2017. Vol. 123. P. 1. doi 10.1016/bs.aihch.2016.12.003
21. *Попова Е.А., Трифонов Р.Е.* // *Усп. хим.* 2015. Т. 84. С. 891; *Popova E.A., Trifonov R.E.* // *Russ. Chem. Rev.* 2015. Vol. 84. N 9. P. 891. doi 10.1070/RCR4527
22. *Миколайчук О.В., Шаройко В.В., Попова Е.А., Протас А.В., Фонин А.В., Ануфриков Ю.А., Малкова А.М., Шманёва Н.Т., Островский В.А., Семенов К.Н.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2022. № 5. С. 1050; *Mikolaichuk O.V., Sharoyko V.V., Popova E.A., Protas A.V., Fonin A.V., Anufrikov Y.A., Malkova A.M., Shmaneva N.T., Ostrovskii V.A., Semenov K.N.* // *Russ. Chem. Bull.* 2022. Vol. 71. N 5. P. 1050. doi 10.1007/s11172-022-3507-1
23. *Blotny G.* // *Tetrahedron.* 2006. Vol. 62. N 41. P. 9507. doi 10.1016/j.tet.2006.07.039
24. *Островский В.А., Данагулян Г.Г., Нестерова О.М., Павлюкова Ю.Н., Толстяков В.В., Зарубина О.С., Слепухин П.А., Есаулкова Я.Л., Мuryлева А.А., Зарубаев В.В., Трифонов Р.Е.* // *ХГС.* 2021. № 4. С. 448; *Ostrovskii V.A., Danagulyan G.G., Nesterova O.M., Pavlyukova Y.N., Tolstyakov V.V., Zarubina O.S., Slepukhin P.A., Esaulkova Y.L., Muryleva A.A., Zarubaev V.V., Trifonov R.E.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2021. Vol. 57. N 4. P. 448. doi 10.1007/s10593-021-02922-6
25. *Путис С.М., Зубарев В.Ю., Поплавский В.С., Островский В.А.* // *ХГС.* 2001. Т. 37. С. 759; *Putis S.M., Zubarev V.Y., Poplavskii V.S., Ostrovskii V.A.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2001. N 6. P. 759. doi 10.1023/A:1011909127876
26. *Верещачин Л.И., Верховина О.Н., Покатилов Ф.А., Пройдаков А.Г., Кижняев В.Н.* // *ХГС.* 2010. № 4. С. 206; *Vereshchagin L.I., Verkhovina O.N., Pokatilov F.A., Proidakov A.G., Kizhnyayev V.N.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2010. Vol. 46. N 2. P. 206. doi 10.1007/s10593-010-0493-2
27. *Mikolaichuk O.V., Popova E.A., Protas A.V., Rakiyev I.T., Nerukh D.A., Petrov A.V., Charykov N.A., Ageev S.V., Tochilnikov G.V., Zmitrichenko I.G., Stukov A.N., Semenov K.N., Sharoyko V.V.* // *J. Mol. Liq.* 2022. Vol. 356. Art. no. 119043. doi 10.1016/j.molliq.2022.119043

Synthesis and *in vitro* Study of Cytotoxic Activity of New Tetrazole-Containing 2,4-Diamino-1,3,5-Triazine Derivatives

O. V. Mykolaichuk^{a,b,c,*}, A. V. Protas^{a,c}, E. A. Popova^{a,c}, O. E. Molchanov^c, D. N. Maistrenko^c, V. A. Ostrovskii^d, Yu. N. Pavlyukova^d, V. V. Sharoyko^{a,b,c}, and K. N. Semenov^{a,b,c}

^a I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, 197022 Russia

^b St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia

^c A. M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, 197758 Russia

^d St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), St. Petersburg, 190013 Russia

*e-mail: olga19940519@mail.ru

Received June 30, 2022; revised July 20, 2022; accepted July 21, 2022

New tetrazole-containing derivatives of 2,4-diamino-1,3,5-triazine were synthesized. The cytotoxic activity of the obtained compounds against Huh-7 and HeLa tumor cell lines was studied by the MTT test. The most significant antitumor activity was shown by 1,3,5-triazines containing a 5-phenyltetrazol-2-ylacetohydrazide fragment. The resulting compounds showed practically no cytotoxic effect on non-tumor cells of the human embryonic kidney line HEK293.

Keywords: 1,3,5-triazines, tetrazoles, MTT test, cytotoxic activity

СИНТЕЗ, ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 4-АРИЛ-4-ОКСО-2-[2-(ФУРАН-2-ИЛКАРБОНИЛ)-ГИДРАЗНИЛИДЕН]БУТАНОВЫХ КИСЛОТ

© 2022 г. С. Н. Игидов^{a,b}, А. Ю. Турышев^a, Р. Р. Махмудова^c, Д. А. Шипиловских^d, Н. М. Игидов^a, С. А. Шипиловских^{c,e,*}

^a Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения России, ул. Полевая 2, Пермь, 614990 Россия

^b ООО «Мерк», Москва, 115054 Россия

^c Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, 614990 Россия

^d Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Пермь, 614990 Россия

^e Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101 Россия

*e-mail: s.shipilovskikh@metalab.ifmo.ru

Поступило в редакцию 24 июня 2022 г.

После доработки 24 июня 2022 г.

Принято к печати 25 июля 2022 г.

4-Арил-4-оксо-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]бутановые кислоты образуются при взаимодействии 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот с фуран-2-карбогидразидом. Синтезированные кислоты в присутствии пропионового ангидрида претерпевают внутримолекулярную циклизацию с образованием соответствующих N'-[5-арил-2-оксофуран-3(2H)-илиден]фуран-2-карбогидразидов. Полученные соединения обладают выраженной анальгетической активностью, низкой токсичностью и, согласно классификации токсичности препаратов, относятся к V классу практически нетоксичных соединений.

Ключевые слова: 2,4-диоксобутановые кислоты, 3-имино(гидразинилиден)-3H-фуран-2-оны, анальгетическая активность

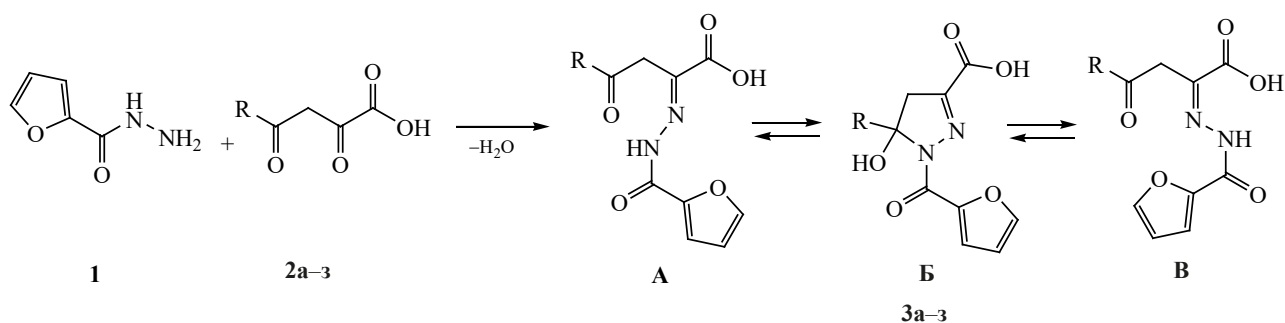
DOI: 10.31857/S0044460X22090062, **EDN:** JNQKUD

Важная проблема фармацевтической и медицинской химии – разработка и создание новых лекарственных форм с низкой токсичностью [1–6]. Это обусловлено хаотичным употреблением лекарственных препаратов, что приводит к потере их эффективности. Анальгетики, по данным фармацевтического рынка России, полученным маркетинговым агентством DSM Group, занимают около 3% рынка лекарств в стоимостном выражении и около 9% в количественном [7]. Динамично развивающийся рынок анальгетиков создает высокую востребованность разработки новых современных

анальгетических препаратов, поиска универсальной базовой структуры для создания на ее основе новых биологически активных соединений.

Таким универсальным структурным фрагментом могут являться производные 3-имино(гидразинилиден)-3H-фуран-2-она вследствие их химической доступности, обусловленной масштабируемостью методов синтеза [8], и реакционной способности [9–15]. Производные 3-имино(гидразинилиден)-3H-фуран-2-онов могут взаимодействовать с различными нуклеофиль-

Схема 1.



R = 4-EtC₆H₄ (а), 4-EtOC₆H₄ (б), 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (в), нафт-1-ил (г), нафт-2-ил (д), 4-BrC₆H₄ (е), 4-FC₆H₄ (ж), 4-ClC₆H₄ (з).

ными реагентами с образованием ациклических структур, сохраняющих фармакофорный фрагмент 2,4-диоксобутановой кислоты [16–30].

Ранее нами был предложен простой способ получения производных 3-гидразинилиден-3*H*-фуран-2-она внутримолекулярной циклизацией замещенных 2-[2-(4-*R*-бензоил)-гидразинилиден]-4-оксобутановых кислот в присутствии уксусного или пропионового ангидрида [31–33], а также производных 3-[имино(тиен-2-ил)]-3*H*-фуран-2-онов, включающих фармакофорный фрагмент – аминотиофен Гевальда [34, 35]. Были обнаружены вещества с выраженной анальгетической [36], противовоспалительной [37], противомикробной активностью, а также соединения с выраженными фотолюминесцентными свойствами [38].

Продолжен поиск новых биологически активных соединений с низкой токсичностью [39–41], расширены границы применения метода синтеза производных 3-имино(гидразинилиден)-3*H*-фуран-2-она, а также изучена анальгетическая активность полученных соединений.

4-Арил-4-оксо-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)-гидразинилиден]бутановые кислоты 3а–з получены с выходами 59–84% при взаимодействии 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот 2а–з с фуран-2-карбогидразидом 1 в ацетонитриле при 50°C (схема 1).

Соединения 3а–з – кристаллические желтые вещества, хорошо растворимые в хлороформе,

ДМСО, при нагревании – в толуоле, диоксане, этаноле и нерастворимые в воде и алканах. В ИК спектрах соединений 3а–з присутствует полоса поглощения в области 1703–1744 см⁻¹, характерная для валентных колебаний карбонила амидной группы, и полосы поглощения в области 3121–3148 и 3232–3288 см⁻¹, характерные для валентных колебаний аминогруппы.

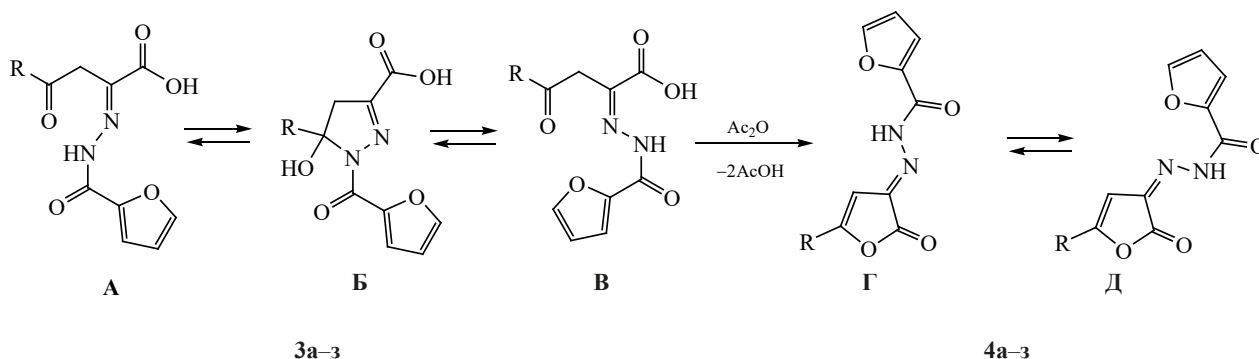
Спектры ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆) соединений 3а–з в таутомерной форме А характеризуются синглетными сигналами протонов групп NH (11.29–11.44 м. д.) и CH₂ (4.48–4.69 м. д.). Для формы Б характерно наличие в спектре дублета протонов группы CH₂ при 3.30–3.44 и 3.20–3.39 м. д., для формы В – синглетов протонов групп NH (13.04–13.96 м. д.) и CH₂ (4.13–4.42 м. д.).

Внутримолекулярная циклизация кислот 3а–з протекает при медленном нагревании до 150°C в пропионовом ангидриде (схема 2). Соединения 4а–з, полученные с выходами 51–84%, представляют собой желтые кристаллические вещества, хорошо растворимые в ДМСО, при нагревании – в толуоле, этаноле и нерастворимые в воде и алканах.

В ИК спектрах соединений 4а–з присутствует полоса поглощения в области 1800–1811 см⁻¹, характерная для валентных колебаний лактонного карбонила фуранового цикла, и полоса поглощения в области 3116–3181 см⁻¹, характерная для валентных колебаний аминогруппы.

По данным ЯМР ¹H в ДМСО-*d*₆, соединения 4а–в, ж, з находятся в виде двух геометрических

Схема 2.



Ac = MeCO, EtCO; R = 4-EtC₆H₄ (**а**), 4-EtOC₆H₄ (**б**), 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (**в**), нафт-1-ил (**г**), нафт-2-ил (**д**), 4-BrC₆H₄ (**е**), 4-FC₆H₄ (**ж**), 4-ClC₆H₄ (**з**).

изомеров **Г** и **Д**. Для спектров изомеров характерно присутствие сигналов групп NH [11.74–11.83 (*E*-**Г**) и 12.50–12.54 м. д. (*Z*-**Д**)]. Соединения **4г-е** существуют только в виде *E*-изомера, δ(NH) 11.91–12.37 м. д.

Полученные соединения были испытаны на наличие анальгетической активности. Согласно полученным данным, соединения **3а** и **4г** с фенильным и нафт-1-ильным заместителями проявляют одинаковую анальгетическую активность, однако у соединения **4д** (заместитель нафт-2-ил) наблюдалось снижение активности. Введение атома брома в положение 4 ароматического заместителя (соединение **4е**) значительно усиливает анальгетический эффект (табл. 1). Соединения **3** и **4** имеют LD₅₀ > 1500 мг/кг и, согласно классификации токсичности препаратов [42], относятся к V классу практически нетоксичных веществ.

Полученные N'-[5-арил-2-оксофуран-3(2*H*)-илиден]фуран-2-карбогидразиды проявляют более выраженную анальгетическую активность, чем их предшественники – 4-арил-4-оксо-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]бутановые кислоты, поэтому дальнейшее проведение модификации структуры N'-[5-арил-2-оксофуран-3(2*H*)-илиден]-фуран-2-карбогидразидов актуально и перспективно.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе ФСМ-1202 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C получены на приборе Bruker Avance III (рабочие частоты 400 и 100 МГц) в CDCl₃ и ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – остаточный сигнал дейтерорастворителя. Элементный анализ выполнен на приборе Лесо СНNS-932. Химическую чистоту соединений и протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil в системе диэтиловый эфир–бензол–ацетон (10:9:1), детектирование – в УФ свете и парами иода. Температуры плавления определяли на приборе SMP40.

4-Арил-4-оксо-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)-гидразинилиден]бутановые кислоты (3а-з). К раствору 0.01 моля гидразида фуран-2-карбоновой кислоты в 30 мл ацетонитрила добавляли 0.01 моля 4-арил-2,4-диоксобутановой кислоты **2а-з**. Полученную смесь нагревали до 50°C и выдерживали 5 мин. Раствор охлаждали до 0°C, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали.

4-Оксо-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]-(4-этилфенил)бутановая кислота (3а). Выход 2.10 г (64%), т. пл. 143–144°C (MeCN). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3245, 3126, 1736, 1684, 1641, 1612. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: форма **A** (12%), 1.20 м (3H, CH₃), 2.65 м (2H, CH₂), 4.51 с

Таблица 1. Анальгетическая активность соединений **3**, **4**^a в дозах 50 мг/кг

Соединение	LD ₅₀ , мг/кг	Латентный период оборонительного рефлекса ^b , с
3а	> 1500	24.18±0.42
3б	> 1500	22.30±0.76
3в	> 1500	20.18±0.84
3г	> 1500	22.82±0.78
3д	> 1500	19.88±0.66
3е	> 1500	21.16±0.76
3ж	> 1500	19.12±0.9
3з	> 1500	19.82±0.84
4б	> 1500	22.22±1.16
4г	> 1500	24.62±1.07
4д	> 1500	21.21±0.58
4е	> 1500	24.64±1.38
4ж	> 1500	20.18±0.54
4з	> 1500	21.66±0.46
Метамизол натрия, 93 мг/кг(ЕД ₅₀)		16.33 ± 3.02
		<i>p</i> < 0.1
Диклофенак натрия, 10 мг/кг	74	26.20 ± 0.96
Контроль		10.30 ± 0.60

^a Достоверность различий по сравнению с контролем *p* < 0.05.

^b Через 120 мин после внутривенного введения соединения.

(2H, CH₂), 6.68 д. д (1H_{Ar}, *J* 3.6, 1.8 Гц), 7.15–7.94 м (6H_{Ar}), 11.30 уш. с (1H, NH); форма **Б** (81%), 1.20 м (3H, CH₃), 2.65 м (2H, CH₂), 3.20 д (1H, C⁴H₂, *J* 20.0 Гц), 3.33 д (1H, C⁴H₂, *J* 20.0 Гц), 6.66 д. д (1H_{Ar}, *J* 3.5, 1.6 Гц), 7.15–7.94 м (7H, 6H_{Ar} и OH); форма **В** (7%), 1.20 м (3H, CH₃), 2.64 м (2H, CH₂), 4.23 с (2H, CH₂), 6.71 д. д (1H_{Ar}, *J* 3.6, 1.7 Гц), 7.15–7.94 м (6H_{Ar}), 13.83 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 62.21; Н 4.89; N 8.56. C₁₇H₁₆N₂O₅. Вычислено, %: С 62.19; Н 4.91; N 8.53.

4-Оксо-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]-(4-этоксифенил)бутановая кислота (3б). Выход 2.89 г (84%), т. пл. 134–135°C (MeCN). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3232, 3121, 1744, 1652, 1641, 1607. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: форма **А** (47%), 1.33 м (3H, CH₃), 4.13 м (2H, CH₂), 4.48 с (2H, CH₂), 6.68 д. д (1H_{Ar}, *J* 3.5, 1.8 Гц), 6.85–7.98 м (6H_{Ar}), 11.29 с (1H, NH); форма **Б** (32%), 1.33 м (3H, CH₃), 3.21 д (1H, C⁴H₂, *J* 20.0 Гц), 3.30 д (1H, C⁴H₂, *J* 20.0 Гц), 4.13 м (2H, CH₂), 6.66 д. д (1H_{Ar}, *J* 3.5, 1.8 Гц), 6.85–7.98 м (7H, 6H_{Ar} и OH); форма **В** (21%), 1.33 м (3H, CH₃), 4.13 м (2H, CH₂), 4.24 с

(2H, CH₂), 6.71 д. д (1H_{Ar}, *J* 3.5, 1.8 Гц), 6.85–7.98 м (6H_{Ar}), 13.35 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 59.32; Н 4.69; N 8.17. C₁₇H₁₆N₂O₆. Вычислено, %: С 59.30; Н 4.68; N 8.14.

4-(3,4-Диметоксифенил)-4-оксо-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]бутановая кислота (3в). Выход 2.13 г (59%), т. пл. 128–129°C (EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3288, 3137, 1726, 1657, 1588. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: форма **А** (41%), 3.83 с (3H, OCH₃), 3.87 с (3H, OCH₃), 4.51 с (2H, CH₂), 6.69 м (1H_{Ar}), 6.89–7.95 м (6H_{Ar}), 11.29 уш. с (1H, NH); форма **Б** (33%), 3.24 д (1H, C⁴H₂, *J* 20.0 Гц), 3.31 д (1H, C⁴H₂, *J* 20.0 Гц), 3.82 с (3H, OCH₃), 3.85 с (3H, OCH₃), 6.69 м (1H_{Ar}), 6.89–7.95 м (7H, 6H_{Ar} и OH); форма **В** (26%), 3.73 с (3H, OCH₃), 3.74 с (3H, OCH₃), 4.20 уш. с (2H, CH₂), 6.69 м (1H_{Ar}), 6.89–7.95 м (6H_{Ar}), 13.96 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 56.64; Н 4.45; N 7.79. C₁₇H₁₆N₂O₇. Вычислено, %: С 56.67; Н 4.48; N 7.77.

4-(Нафт-1-ил)-4-оксо-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]бутановая кислота (3г). Выход 2.38 г (68%), т. пл. 199–200°C (MeCN).

ИК спектр, ν , см^{-1} : 3247, 3124, 1703, 1675, 1654, 1581. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: форма **A** (23%), 4.63 с (2H, CH_2), 6.71 м (1H_{Ar}), 7.33–8.57 м (9H_{Ar}), 11.44 уш. с (1H, NH); форма **B** (66%), 3.39 д (1H, C^4H_2 , J 20.0 Гц), 3.44 д (1H, C^4H_2 , J 20.0 Гц), 6.71 м (1H_{Ar}), 7.33–8.57 м (10H, 9H_{Ar} и OH); форма **B** (11%), 4.38 с (2H, CH_2), 6.71 м (1H_{Ar}), 7.33–8.57 м (9H_{Ar}) 13.52 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 65.17; Н 4.01; N 8.03. $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 65.14; Н 4.03; N 8.00.

4-(Нафт-2-ил)-4-оксо-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]бутановая кислота (3д). Выход 2.49 г (71%), т. пл. 198–199°C (MeCN). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3251, 3118, 1705, 1681, 1649, 1583. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: форма **A** (13%), 4.69 с (2H, CH_2), 6.70 м (1H_{Ar}), 7.47–8.73 м (9H_{Ar}), 11.33 уш. с (1H, NH); форма **B** (81%), 3.34 д (1H, C^4H_2 , J 20.0 Гц), 3.40 д (1H, C^4H_2 , J 20.0 Гц), 6.70 м (1H_{Ar}), 7.47–8.73 м (10H, 9H_{Ar} и OH); форма **B** (6%), 4.42 с (2H, CH_2), 6.71 м (1H_{Ar}), 7.33–8.57 м (9H_{Ar}) 13.77 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 65.13; Н 4.05; N 8.02. $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 65.14; Н 4.03; N 8.00.

(4-Бромфенил)-4-оксо-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]бутановая кислота (3е). Выход 2.99 г (79%), т. пл. 179–180°C (диоксан). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3242, 3148, 1734, 1666, 1614, 1583. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: форма **A** (8%), 4.51 с (2H, CH_2), 6.66 д. д (1H_{Ar}, J 3.5, 1.6 Гц), 7.37–7.94 м (6H_{Ar}), 11.29 уш. с (1H, NH); форма **B** (87%), 3.25 д (1H, C^4H_2 , J 20.0 Гц), 3.32 д (1H, C^4H_2 , J 20.0 Гц), 6.68 д. д (1H_{Ar}, J 3.6, 1.7 Гц), 7.37–7.94 м (7H, 6H_{Ar} и OH); форма **B** (5%), 4.25 с (2H, CH_2), 6.71 д. д (1H_{Ar}, J 3.5, 1.8 Гц), 7.37–7.94 м (6H_{Ar}), 13.06 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 47.55; Н 2.88; N 7.41. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 47.52; Н 2.92; N 7.39.

4-Оксо-4-(4-фторфенил)-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]бутановая кислота (3ж). Выход 2.32 г (73%), т. пл. 132–133°C (MeCN). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3237, 3131, 1741, 1683, 1617, 1585. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: форма **A** (6%), 4.51 с (2H, CH_2), 6.71 м (1H_{Ar}), 7.28–7.92 м (6H_{Ar}), 11.30 уш. с (1H, NH); форма **B** (90%), 3.24 д (1H, C^4H_2 , J 20.0 Гц), 3.30 д (1H, C^4H_2 , J 20.0 Гц), 6.68 м (1H_{Ar}), 7.28–7.92 м (7H, 6H_{Ar} и OH); форма **B** (4%), 4.13 с (2H, CH_2), 6.85 м (1H_{Ar}), 7.28–7.92 м

(6H_{Ar}), 13.04 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 56.63; Н 3.46; N 8.82. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 56.61; Н 3.48; N 8.80.

4-Оксо-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]-4-(4-хлорфенил)бутановая кислота (3з). Выход 2.57 г (77%), т. пл. 182–183°C (диоксан). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3237, 3131, 1741, 1683, 1617, 1585. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: форма **A** (9%), 4.49 с (2H, CH_2), 6.71 м (1H_{Ar}), 7.22–7.96 м (6H_{Ar}), 11.43 уш. с (1H, NH); форма **B** (86%), 3.21 д (1H, C^4H_2 , J 20.0 Гц), 3.30 д (1H, C^4H_2 , J 20.0 Гц), 6.69 м (1H_{Ar}), 7.22–7.96 м (7H, 6H_{Ar} и OH); форма **B** (5%), 4.31 с (2H, CH_2), 6.84 м (1H_{Ar}), 7.22–7.96 м (6H_{Ar}), 13.50 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 53.85; Н 3.29; N 8.39. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 53.83; Н 3.31; N 8.37.

N'-[5-Арил-2-оксофуран-3(2H)-илиден]фуран-2-карбогидразиды (4а–з). К 0.01 моля кислоты **3а–з** добавляли 8 мл пропионового ангидрида. Полученную смесь медленно нагревали при перемешивании до 150°C и выдерживали 5 мин. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывали, промывали безводным диэтиловым эфиром и перекристаллизовывали из безводного толуола или диоксана.

N'-[2-Оксо-5-(4-этилфенил)фуран-3(2H)-илиден]фуран-2-карбогидразид (4а). Выход 2.13 г (61%), т. пл. 189–190°C (толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3132, 1806, 1697, 1666, 1616. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: изомер *E*-Г (25%), 1.22 м (3H, CH_3), 2.70 м (2H, CH_2), 6.78 д. д (1H_{Ar}, J 3.6, 1.8 Гц), 7.44 м (2H_{Ar}), 7.45 с (1H, CH), 7.59 д (1H_{Ar}, J 3.4 Гц), 7.70 м (2H_{Ar}), 8.04 д (1H, H_{Ar}, J 1.5 Гц), 11.83 уш. с (1H, NH); изомер *Z*-Д (75%), 1.22 м (3H, CH_3), 2.70 м (2H, CH_2), 6.80 д. д (1H_{Ar}, J 3.6, 1.8 Гц), 7.17 с (1H, CH), 7.40 м (2H_{Ar}), 7.70 д (1H_{Ar}, J 8.3 Гц), 7.78 д (2H_{Ar}, J 8.3 Гц), 8.07 д (1H_{Ar}, J 1.5 Гц), 12.53 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 49.87; Н 2.53; N 7.73. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 49.87; Н 2.53; N 7.73.

N'-[2-Оксо-5-(4-этоксифенил)фуран-3(2H)-илиден]фуран-2-карбогидразид (4б). Выход 2.13 г (58%), т. пл. 259–260°C (диоксан). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3123, 3118, 1811, 1694, 1662, 1615. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: изомер *E*-Г (47%), 1.37 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 4.15 м (2H, CH_2), 6.77 д. д (1H_{Ar}, J 3.5, 1.8 Гц), 7.40 с (1H, CH), 7.58

д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 3.5 Гц), 7.72 м (2H_{Ar}), 7.80 м (2H_{Ar}), 8.03 д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 1.5 Гц), 11.75 уш. с (1Н, NH); изомер *Z*-Д (75%), 1.37 т (3H , CH_3 , J 7.0 Гц), 4.15 м (2H , CH_2), 6.79 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 3.5 1.8 Гц), 7.06 с (1Н, CH), 7.09 м (2H_{Ar}), 7.14 м (2H_{Ar}), 7.42 д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 3.5 Гц), 8.06 м ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$), 12.50 уш. с (1Н, NH). Найдено, %: С 62.55; 4.35; N 8.61. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 62.57; Н 4.32; N 8.59.

N'-[5-(3,4-Диметоксифенил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден]фуран-2-карбогидразид (4в). Выход 2.13 г (51%), т. пл. 260–261°C (диоксан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3118, 1800, 1688, 1657, 1615. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: изомер *E*-Г (18%), 3.84 с (3H , OCH_3), 3.85 с (3H , OCH_3), 6.77 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 3.5, 1.8 Гц), 7.27 м ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$), 7.50 уш. с (1Н, CH), 7.59 д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 3.3 Гц), 7.64 м ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$), 7.86 м ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$), 8.03 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 1.7, 0.7 Гц), 11.74 уш. с (1Н, NH); изомер *Z*-Д (82%), 3.86 с (3H , OCH_3), 3.87 с (3H , OCH_3), 6.79 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 3.5, 1.8 Гц), 7.13 с (1Н, CH), 7.39 м ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$), 7.42 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 3.6, 0.8 Гц), 7.44 м ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$), 7.46 м ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$), 8.06 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 1.7, 0.7 Гц), 12.51 уш. с (1Н, NH). Найдено, %: С 59.67; 4.10; N 8.21. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 59.65; Н 4.12; N 8.18.

N'-[5-(Нафт-1-ил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден]фуран-2-карбогидразид (4г). Выход 2.59 г (78%), желтые кристаллы, т. пл. 236–237°C (диоксан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3163, 1808, 1660, 1612. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 6.77 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 3.6, 1.8 Гц), 7.60 с (1Н, CH), 7.68 м (3H_{Ar}), 7.97 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 7.3, 1.2 Гц), 8.02 м ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 1.7, 0.8 Гц), 8.08 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 3.4, 1.1 Гц), 8.16 м ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$), 8.42 м ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$), 11.96 уш. с (1Н, NH). Найдено, %: С 68.65; Н 3.66; N 8.44. $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 68.67; Н 3.64; N 8.43.

N'-[5-(Нафт-2-ил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден]фуран-2-карбогидразид (4д). Выход 2.78 г (84%), т. пл. 264–265°C (диоксан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3137, 1805, 1662, 1617. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 6.79 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 3.6, 1.8 Гц), 7.64 м (3H_{Ar}), 7.68 с (1Н, CH), 7.79 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 3.7, 1.7 Гц), 8.01 м ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$), 8.05 м ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 1.7, 0.8 Гц), 8.12 м (2H_{Ar}), 8.39 д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 0.9 Гц), 11.91 уш. с (1Н, NH). Найдено, %: С 68.69; Н 3.67; N 8.42. $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 68.67; Н 3.64; N 8.43.

N'-[5-(4-Бромфенил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден]фуран-2-карбогидразид (4е). Выход

2.35 г (65%), т. пл. 267–268°C (диоксан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3181, 1803, 1683, 1614. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 6.78 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 3.6, 1.7 Гц), 7.27 с (1Н, CH), 7.42 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 3.6, 0.6 Гц), 7.69–7.79 м (4H_{Ar}), 8.04 м ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$), 12.37 уш. с (1Н, NH). Найдено, %: С 49.87; Н 2.53; N 7.73. $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 49.89; Н 2.51; N 7.76.

N'-[2-Оксо-5-(4-фторфенил)фуран-3(2H)-илиден]фуран-2-карбогидразид (4ж). Выход 1.89 г (63%), т. пл. 287–288°C (диоксан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3116, 1808, 1662, 1615. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: изомер *E*-Г (16%), 6.75 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 3.6, 1.7 Гц), 7.42 м (2H_{Ar}), 7.49 с (1Н, CH), 7.56 м ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$), 7.82 м (2H_{Ar}), 8.00 м ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$), 11.77 уш. с (1Н, NH); изомер *Z*-Д (84%), 6.80 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 3.6, 1.7 Гц), 7.17 с (1Н, CH), 7.38 м (2H_{Ar}), 7.43 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 3.5, 0.6 Гц), 7.76 м (2H_{Ar}), 8.07 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 1.6, 0.6 Гц), 12.54 с (1Н, NH). Найдено, %: С 60.04; Н 3.00; N 9.35. $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 60.01; Н 3.02; N 9.33.

N'-[2-Оксо-5-(4-хлорфенил)фуран-3(2H)-илиден]фуран-2-карбогидразид (4з). Выход 2.33 г (74%), т. пл. 268–269°C (диоксан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3137, 1776, 1694, 1619. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: изомер *E*-Г (16%), 6.78 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 3.6, 1.7 Гц), 7.50 с (1Н, CH), 7.59 м ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$), 7.63 м (2H_{Ar}), 7.88 м (2H_{Ar}), 8.04 м ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$), 11.75 уш. с (1Н, NH); изомер *Z*-Д (84%), 6.80 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 3.6, 1.7 Гц), 7.17 с (1Н, CH), 7.38 м (2H_{Ar}), 7.43 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 3.5, 0.6 Гц), 7.76 м (2H_{Ar}), 8.07 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 1.6, 0.6 Гц), 12.54 с (1Н, NH). Найдено, %: С 56.87; Н 2.88; N 8.87. $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 56.89; Н 2.86; N 8.85.

Анальгетическую активность соединений 3, 4 определяли на беспородных белых мышах обоего пола массой 18–22 г по методике термического раздражения «горячая пластина» [43]. Исследуемые соединения вводили внутривентриально в виде взвеси в 2%-ном крахмальном растворе в дозе 50 мг/кг за 30 мин до помещения животных на нагретую до 53.5°C металлическую пластину. Время наступления оборонительного рефлекса от начала помещения животного на пластину измеряли в секундах (латентный период) через 30, 60, 90, 120 мин после введения соединения. Контрольной группе животных вводили 2%-ную крахмальную слизь. В качестве препаратов сравнения исполь-

зовали метамизол натрия (ООО «Фармхимкомплект») в дозе 93 мг/кг (ЕД₅₀) и диклофенак натрия (AlfaAesar®) в дозе 10 мг/кг.

Острую токсичность (LD₅₀, мг/мл) соединений **3**, **4** определяли по методу Г.Н. Першина [44]. Статистическую обработку экспериментального материала проводили с использованием критериев достоверности Стьюдента. Эффект считали достоверным при $p < 0.05$ [45].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шипиловских Сергей Александрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8917-2583>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследования выполнены при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2022 г. Испытания анальгетической активности проводили в научно-исследовательской лаборатории биологически активных веществ «Пермского государственного национального исследовательского университета».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bouz G., Dolezal M. // *Pharmaceuticals*. 2021. Vol. 14. N 12. P. 1312. doi 10.3390/ph14121312
2. Huang L., Yang J., Wang T., Gao J., Xu D. // *J. Nanobiotechnol.* 2022. Vol. 20. N 1. P. 49. doi 10.1186/s12951-022-01257-4
3. Jhinjharia D., Kaushik A.C., Sahi S. // *Chemoinform. Bioinform. Pharm. Sci.* 2021. P. 55. doi 10.1016/B978-0-12-821748-1.00009-9
4. Samy K.E., Gampe C. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2022. Vol. 62. P. 128627. doi 10.1016/j.bmcl.2022.128627
5. Zhao R., Fu J., Zhu L., Chen Y., Liu B. // *J. Hematol. Oncol.* 2022. Vol. 15. N 1. P. 14. doi 10.1186/s13045-022-01230-6
6. Ivashchenko A.A., Mitkin O.D., Jones J.C., Nikitin A.V., Koryakova A.G., Ryakhovskiy A., Karapetian R.N., Kravchenko D.V., Aladinskiy V., Leneva I.A., Falynskova I.N., Glubokova E.A. // *J. Med. Chem.* 2020. Vol. 63. P. 9403. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c00565
7. <https://dsm.ru/news/357/>.
8. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е., Залесов В.В. // *ХГС*. 2009. № 6. С. 832; Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E., Zalesov V.V. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2009. Vol. 45. P. 658. doi 10.1007/s10593-009-0334-3
9. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. // *ЖОрХ*. 2014. Т. 50. Вып. 12. С. 1869; Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // *Russ. J. Org. Chem.* 2014. Vol. 50. P. 1853. doi 10.1134/S1070428014120288
10. Mayorova O.A., Yegorova A.Y. // *Magn. Res. Chem.* 2015. Vol. 10. P. 853. doi 10.1002/mrc.4270
11. Шипиловских С.А., Шипиловских Д.А., Рубцов А.Е. // *ЖОрХ*. 2017. Т. 53. Вып. 1. С. 138; Shipilovskikh S.A., Shipilovskikh D.A., Rubtsov A.E. // *Russ. J. Org. Chem.* 2017. Vol. 53. N 1. P. 137. doi 10.1134/S1070428017010274
12. Гавкус Д.Н., Майорова О.А., Борисов М.Ю., Егорова А.Ю. // *ЖОрХ*. 2012. Т. 48. С. 1230; Gavkus D.N., Maiorova O.A., Borisov M.Y., Egorova A.Y. // *Russ. J. Org. Chem.* 2012. Vol. 48. P. 1229. doi 10.1134/s107042801209014x
13. Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // *J. Org. Chem.* 2019. Vol. 84. P. 15788. doi 10.1021/acs.joc.9b00711
14. Sayed H.H., Hashem A.I., Yousif N.M., El-Sayed W.A. // *Arch. Pharm.* 2007. Vol. 6. P. 315. doi 10.1002/ardp.200700043
15. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2014. № 9. С. 2205; Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // *Russ. Chem. Bull.* 2015. Vol. 63. P. 2205. doi 10.1007/s11172-014-0722-4
16. Dias A., Bouvier D., Crepin T., McCarthy A.A., Hart D.J., Baudin F., Cusack S., Ruigrok R.W. // *Nature*. 2009. Vol. 458. P. 914. doi 10.1038/nature07745
17. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. // *ЖОрХ*. 2014. Т. 50. Вып. 2. С. 305; Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // *Russ. J. Org. Chem.* 2014. Vol. 50. P. 298. doi 10.1134/S1070428014020286
18. Fernández-García Y., Horst S., Bassetto M., Brancale A., Neyts J., Rogolino D., Sechi M., Carcelli M., Günther S., Rocha-Pereira J. // *Antivir. Res.* 2020. Vol. 183. P. 104947. doi 10.1016/j.antiviral.2020.104947
19. Васильева А.Ю., Ваганов В.Ю., Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. // *ЖОрХ*. 2018. Т. 54. Вып. 8. С. 581; Vasileva A.Y., Vaganov V.Y., Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // *Russ. J. Org. Chem.* 2018. Vol. 54. P. 582. doi 10.1134/S1070428018040115
20. Joksimović N., Janković N., Davidović G., Bugarčić Z. // *Bioorg. Chem.* 2020. Vol. 105. P. 104343. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104343
21. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. // *ЖОХ*. 2020. Т. 90. Вып. 5. С. 708; Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2020. Vol. 90. P. 809. doi 10.1134/S1070363220050084
22. Nair V., Okello M. // *Molecules*. 2015. Vol. 20. P. 12623. Doi 10.3390/molecules200712623
23. Пулина Н.А., Залесов В.В., Быстрицкая О.А., Рубцов А.Е., Кутковая Н.В. // *Хим.-фарм. ж.* 2009. Т. 43. № 8. С. 17; Pulina N.A., Zalesov V.V., Bystrits-

- kaya O.A., Rubtsov A.E., Kutkovaya N.V.* // Pharm. Chem. J. 2009. Vol. 43. N 8. P. 444. doi 10.1007/s11094-009-0334-8
24. *Sharma H., Sanchez T.W., Neamati N., Detorio M., Schinazi R.F., Cheng X., Buolamwini J.K.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013. Vol. 23. P. 6146. doi 10.1016/j
25. *Bobrovskaya O.V., Russkih A.A., Yankin A.N., Dmitriev M.V., Bunev A.S., Gein V.L.* // Synth. Commun. 2021. Vol. 51. P. 1731. doi 10.1080/00397911.2021.1903930
26. *Собин Ф.В., Пулина Н.А., Липатников К.В., Старкова А.В., Юшкова Т.А., Наугольных Е.А.* // Хим.- фарм. ж. 2020. Т. 54. № 10. С. 21; *Sobin F.V., Pulina N.A., Lipatnikov K.V., Starkova A.V., Yushkova T.A., Naugol'nykh E. A.* // Pharm. Chem. J. Vol. 54. P. 1003. doi 10.1007/s11094-021-02310-6
27. *Пулина Н.А., Кузнецов А.С., Краснова А.И., Новикова В.В.* // Хим.- фарм. ж. 2019. Т. 53. № 3. С. 30; *Pulina N.A., Kuznetsov A.S., Krasnova A I., Novikova V.V.* // Pharm. Chem. J. Vol. 2019. 53. P. 220. doi 10.1007/s11094-019-01983-4
28. *Гейн В.Л., Замараева Т.М., Горгопина Е.В., Дмитриев М.В.* // ХГС. 2020. Т. 56. № 3. С. 339; *Gein V.L., Zamaraeva T.M., Gorgopina E.V., Dmitriev M.V.* // Chem. Heterocycl. Compd. Vol. 56. P. 339. doi 10.1007/s10593-020-02665-w
29. *Гейн В.Л., Замараева Т.М., Горгопина Е.В., Дмитриев М.В.* // ХГС. 2020. Т. 56. № 3. С. 339; *Gein V.L., Zamaraeva T.M., Vuzmakova N.A., Rudakova I.P., Dmitriev M.V.* // Pharm. Chem. J. Vol. 52. P. 515. doi 10.1007/s11094-018-1851-0
30. *Гейн О.Н., Замараева Т.М., Гейн В.Л.* // Хим.- фарм. ж. 2019. Т. 53. № 1. С. 41; *Gein O.N., Zamaraeva T.M., Gein V.L.* // Pharm. Chem. J. Vol. 53. P. 40. doi 10.1007/s11094-019-01952-x
31. *Денисова Е.И., Липин Д.В., Пархома К.Ю., Девяткин И.О., Шупиловских Д.А., Чащина С.В., Махмудов Р.Р., Игидов Н.М., Шупиловских С.А.* // ЖОрХ. 2021. Т. 57. Вып. 12. С. 1736; *Denisova E.I., Lipin D.V., Parkhoma K.Y., Devyatkin I.O., Shipilovskikh D.A., Chashchina S.V., Makhmudov R.R., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A.* // Russ. J. Org. Chem. 2021. Vol. 57. P. 1955. doi 10.1134/s1070428021120083
32. *Липин Д.В., Денисова Е.И., Девяткин И.О., Оконешикова Е.А., Шупиловских Д.А., Махмудов Р.Р., Игидов Н.М., Шупиловских С.А.* // ЖОХ. 2020. Т. 91. Вып. 12. С. 1962; *Lipin D.V., Denisova E.I., Devyatkin I.O., Okoneshnikova E.A., Shipilovskikh D.A., Makhmudov R.R., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A.* // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 91. P. 809. doi 10.1134/S1070363221120161
33. *Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E.* // AIP Conf. Proc. 2020. Vol. 2280. P. 030016. doi 10.1063/5.0018486
34. *Шупиловских С.А., Рубцов А.Е.* // ЖОХ. 2020. Т. 90. Вып. 6. С. 837; *Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E.* // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. P. 943. doi 10.1134/S1070363220060031
35. *Горбунова И.А., Шупиловских Д.А., Рубцов А.Е., Шупиловских С.А.* // ЖОХ. 2021. Т. 91. Вып. 9. С. 1333; *Gorbunova I.A., Shipilovskikh D.A., Rubtsov A.E., Shipilovskikh S.A.* // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. P. 1623. doi 10.1134/S1070363221090048
36. *Шупиловских С.А., Махмудов Р.Р., Лунач Д.Ю., Павлов П.Т., Бабушкина Е.В., Рубцов А.Е.* // Хим.-фарм. ж. 2013. Т. 47. № 7. С. 26; *Shipilovskikh S.A., Makhmudov R.R., Lunach D.Yu., Pavlov P.T., Babushkina E.V., Rubtsov A.E.* // Pharm. Chem. J. 2013. Vol. 47. N 7. P. 366. doi 10.1007/s11094-013-0960-z
37. *Шаравьева Ю.О., Сюткина А.И., Чащина С.В., Новикова В.В., Махмудов Р.Р., Шупиловских С.А.* // Изв. АН. Сер. хим. 2022. № 3. С. 538; *Sharavyeva Yu.O., Siutkina A.I., Chashchina S.V., Novikova V.V., Makhmudov R.R., Shipilovskikh S.A.* // Russ Chem Bull. 2022. Vol. 71. N 3. P. 538. doi 10.1007/s11172-022-3445-y
38. *Gunina E., Zhestkij N., Bachinin S., Fisenko S.P., Shipilovskikh D.A., Milichko V.A., Shipilovskikh S.A.* // Photonics Nanostruct. 2022. Vol. 48. P. 100990. doi 10.1016/j.photonics.2021.100990
39. *Сюткина А.И., Шаравьева Ю.О., Чащина С.В., Шупиловских С.А., Игидов Н.М.* // Изв. АН. Сер. хим. 2022. № 3. С. 496; *Siutkina, A.I., Sharavyeva Yu.O., Chashchina S.V., Shipilovskikh S.A., Igidov N.M.* // Russ. Chem. Bull. 2022. Vol. 71. N 3. P. 496. doi 10.1007/s11172-022-3439-9
40. *Шупиловских С.А., Ваганов В.Ю., Махмудов Р.Р., Рубцов А.Е.* // ЖОХ. 2020. Т. 90. Вып. 4. С. 513; *Shipilovskikh S.A., Vaganov V.Y., Makhmudov R.R., Rubtsov A.E.* // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. P. 583. doi 10.1134/s1070363220040040
41. *Siutkina A.I., Chashchina S.V., Kizimova I.A., Igidov N.M., Makhmudov R.R., Shipilovskikh S.A.* // Russ. J. Org. Chem. 2021. Vol. 57. N 11. P. 1874. doi 10.1134/S1070428021110105
42. *Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К.* Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии. М.: Медицина, 1977. С. 196.
43. *Миронов А.Н.* Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных веществ. М.: Гриф и К, 2012. Т. 1. С. 509.
44. *Першин Г.Н.* Методы экспериментальной химиотерапии. М.: С. 1971. № 100. С. 109.
45. *Беленький М.Л.* Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Медгиз, 1963. С. 146.

Synthesis, Intramolecular Cyclization, and Analgesic Activity of Substituted 2-[2-(Furancarboxyl)hydrazinylydene]-4-oxobutanoic Acids

S. N. Igidov^{a,b}, A. Yu. Turyshev^a, R. R. Makhmudov^c, D. A. Shipilovskikh^d,
N. M. Igidov^a, and S. A. Shipilovskikh^{c,e,*}

^a Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

^b Merck LLC, Moscow, 115054 Russia

^c Perm State University, Perm, 614990 Russia

^d Perm National Research Polytechnic University, Perm, 614990 Russia

^e ITMO University, St. Petersburg, 197101 Russia

*e-mail: s.shipilovskikh@metalab.ifmo.ru

Received June 24, 2022; revised June 24, 2022; accepted July 25, 2022

A method was proposed for the synthesis of substituted 2-[2-(furan-2-carboxyl)hydrazinylydene]-4-oxobutanoic acids by the reaction of 4-aryl-2,4-dioxobut-2-enoic acids with furan-2-carbohydrazide. It was found that substituted 2-[2-(furan-2-carboxyl)hydrazinylydene]-4-oxobutanoic acids undergo intramolecular cyclization in the presence of propionic anhydride to form the corresponding substituted 2-[2-(furan-2-carboxyl)hydrazinylydene]-4-oxobutanoic acids. The analgesic activity and acute toxicity of the obtained compounds were studied, it was found that the obtained compounds have a pronounced analgesic activity and low toxicity. According to the toxicity classification of drugs, the resulting substituted 2-[2-(furan-2-carboxyl)hydrazinylydene]-4-oxobutanoic acids and 2-[5-aryl-2-oxofuran-3(2H)-ylidene]furan-2-carbohydrazides belong to class V practically non-toxic drugs.

Keywords: 2,4-dioxobutanoic acids, 3-imino(hydrazono)furan-2(3H)-one, analgesic activity

ФОСФОНМЕТИЛИРОВАННЫЕ АЦЕТОКСИМЕТИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АЦЕТИЛФУРАНОВ И ЭФИРОВ ФУРАНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ С СОСЕДСТВУЮЩИМ РАСПОЛОЖЕНИЕМ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ: СИНТЕЗ И ДАЛЬНЕЙШИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ

© 2022 г. Л. М. Певзнер^{a,*}, А. И. Поняев^a

^a Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
Московский пр. 26, Санкт-Петербург, 190013 Россия
*e-mail: pevzner_lm@list.ru

Поступило в редакцию 1 июня 2022 г.
После доработки 16 июня 2022 г.
Принято к печати 23 июня 2022 г.

Разработаны методы синтеза фосфонметилованных ацетоксиметильных производных ацетилфуранов и эфиров фуранкарбонновых кислот и изучен их метанолиз. Установлено, что из-за высокой кислотности производных гидроксиметилфуранов реакция протекает до конца только при эквивалентном количестве метилата. Если ацетоксиметильная и диэтоксифосфорильная группы занимают соседние положения в фурановом кольце, происходит переэтерификация фосфонатной группы, сопровождающаяся разрушением связи Р–С. Сложноэфирная группа переэтерифицируется в любом случае. Полученные спирты окисляются системой диметилсульфоксид–уксусный ангидрид или комплексом триоксида хрома с пиридином до соответствующих альдегидов. Связь Р–С при этом не затрагивается. Образующиеся альдокетоны реагируют с гидразингидратом с образованием производных фуро[2,3-*d*]- или фуро[3,4-*d*]пиридазинов в зависимости от расположения заместителей в фурановом кольце. В случае аналогично построенных альдоэфиров реакция останавливается на стадии образования гидразонов.

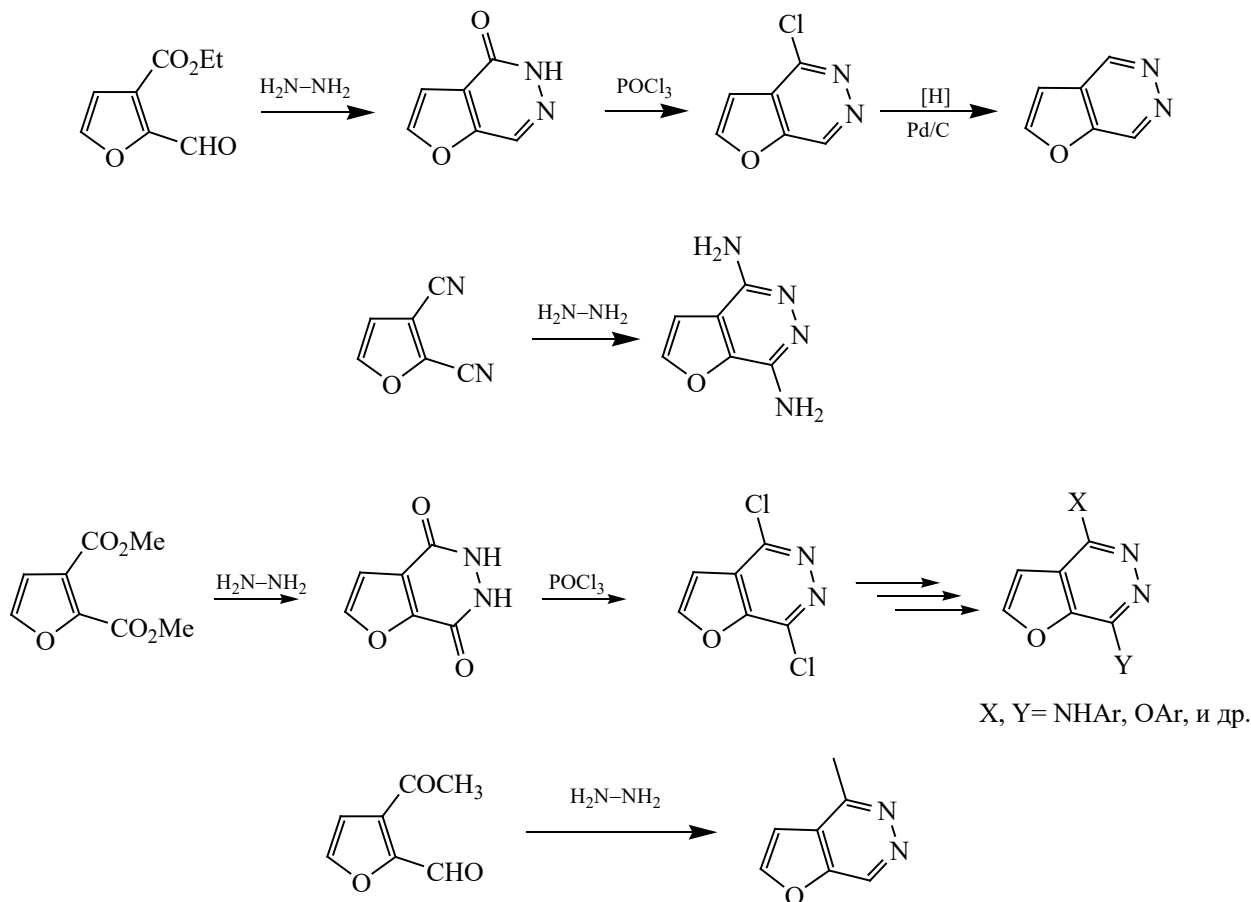
Ключевые слова: гидроксиметилацетилфуран, гидроксиметилфуранкарбонновые кислоты, фурилметанфосфонаты, хлорметилование, фуральдегиды, фуропиридазины

DOI: 10.31857/S0044460X22090074, **EDN:** JNQUHZ

Сочетание в одной молекуле аннелированного π -избыточного и π -дефицитного гетероциклического фрагмента приводит к образованию плоских биполярных систем, способных образовывать комплексы с биомолекулами. Одной из таких систем являются фуропиридазины. Простейший фуро[2,3-*d*]пиридазин и большая серия его производных, замещенных по положениям 4 и 7 аннелированной системы, были впервые получены авторами [1] путем взаимодействия эфира 2-фор-

милфуран-3-карбонной кислоты и 2,3-дицианофурана с гидразином, а также путем превращения циклического диазина, образующегося по реакции диэфира фуран-2,3-дикарбонной кислоты. Позднее ими же был получен 2-формил-3-ацетилфуран и проведена его циклизация до 4-метилфуро[2,3-*d*]пиридазина [2] (схема 1). Опубликованы данные ЯМР ¹H, ИК и УФ спектроскопии фуро[2,3-*d*]пиридазина и некоторых его производных [2].

Схема 1.



В работах [3, 4] описан синтез диэфиров 2-формил- и 2-цианофуран-3,4-дикарбоновых кислот, которые авторами [5] были изучены в реакциях с гидразином (схема 2). Оказалось, что при этом в зависимости от мольного соотношения фуран-гидразин процесс протекает по-разному. При эквимольном соотношении реагентов образуется гидразон или, соответственно, имидогидразид, которые при кипячении в уксусной кислоте циклизируются до эфиров 4-оксо-4,5-дигидрофууро[2,3-*d*]-пиридазин-3-карбоновой кислоты и, соответственно, его 7-аминопроизводного. При двукратном избытке гидразина в небольших количествах был выделен гидразон 1,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрофууро[3,4-*d*]пиридазин-5-карбальдегида.

В работе [6] исследованы 2,3,5-триформилфуран, 2-ацетил-3,5-диформилфуран и их ацетали в реакциях с гидразином (схема 3).

Новая методика синтеза фууро[2,3-*d*]пиридазина исходя из 2,3-фуранкарбальдегида была разработана авторами [7]. В рамках описанной стратегии лежит синтез производных фууро[2,3-*d*]пиридазин-4(5*H*)она, замещенных по азоту в положении 5 пиридазинового кольца, разработанный авторами [8] (схема 4).

Авторы утверждают, что полученная ими серия представляет большой интерес для фармакологии, однако никаких данных об испытаниях не приводят.

В медицинской химии нашел применение только 4,7-дихлорфууро[2,3-*d*]пиридазин. Опубликованы патенты, где на его основе получена серия 4,7-дизамещенных производных, являющихся вазодилаторами при легочной гипертензии [9] и средствами для лечения аномального ангиогенеза [10]. Интересно, что вещества, очень сходные

Схема 2.

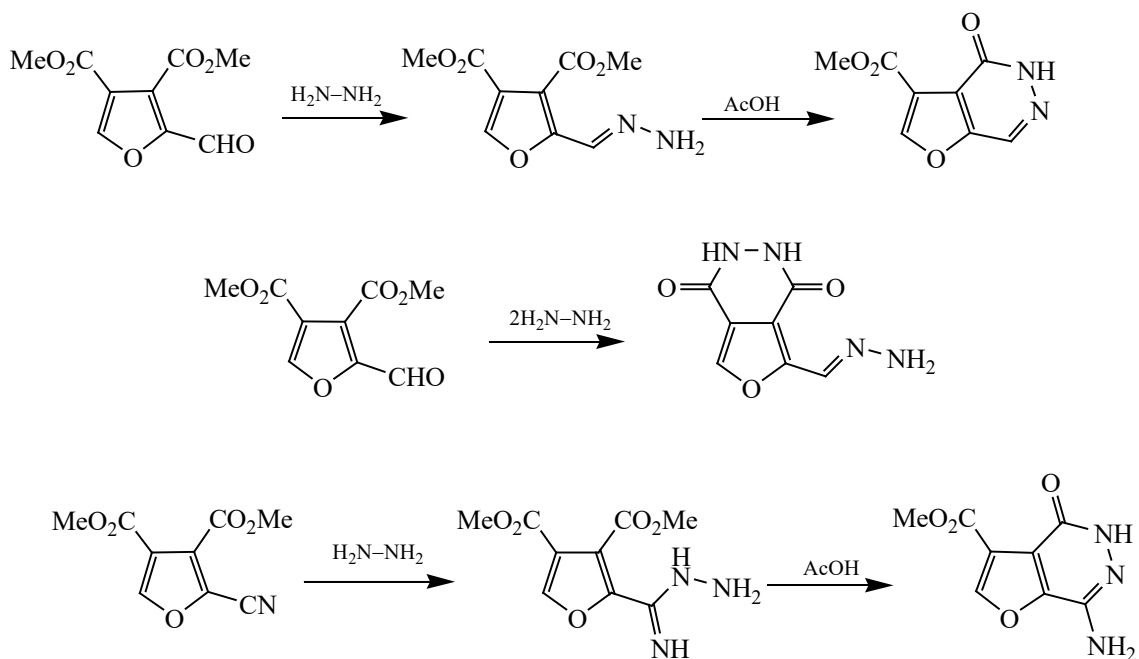


Схема 3.

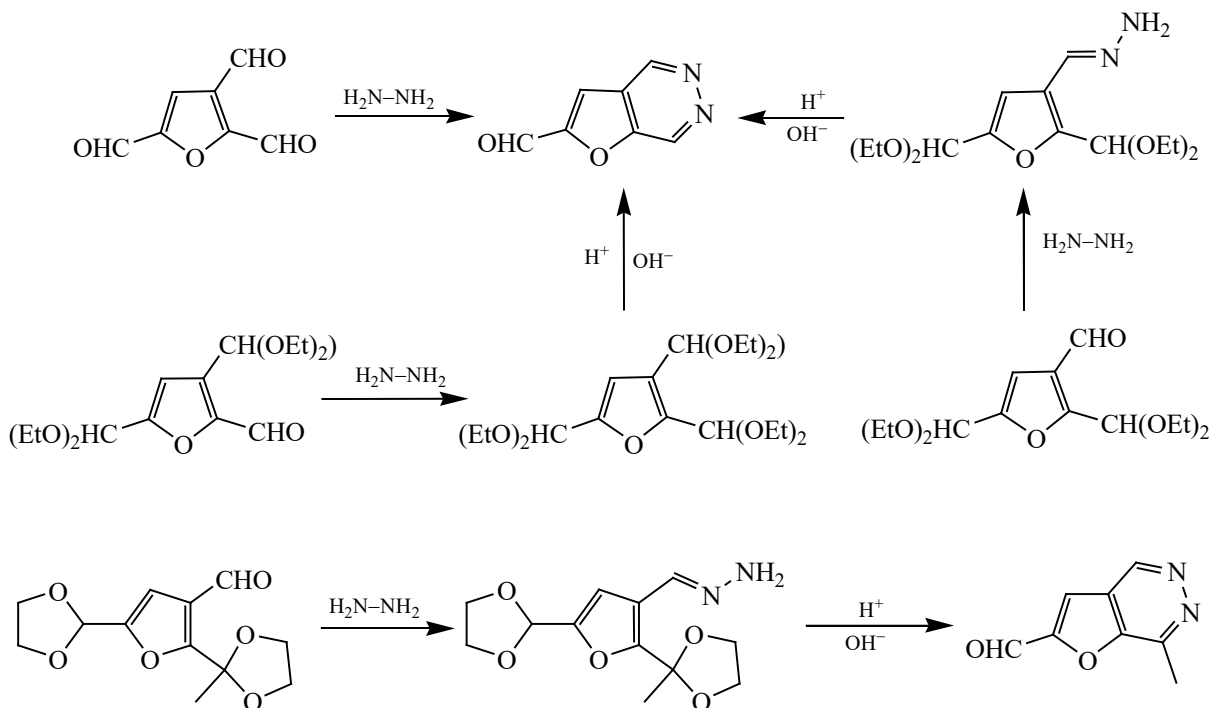


Схема 4.

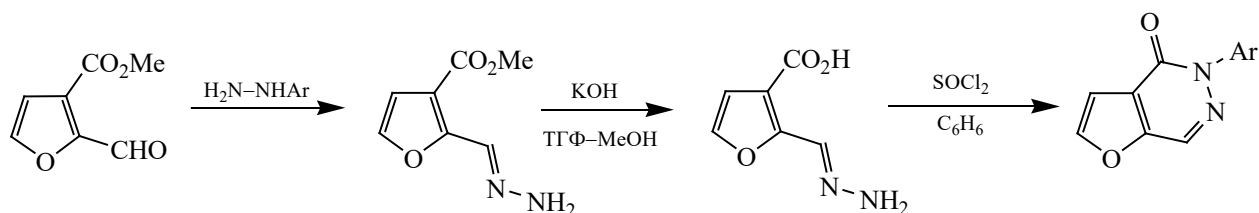
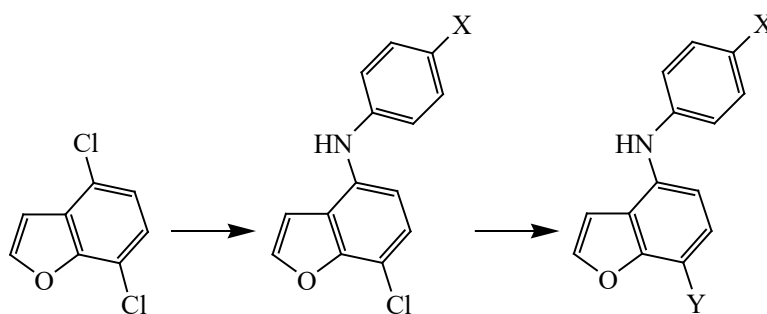
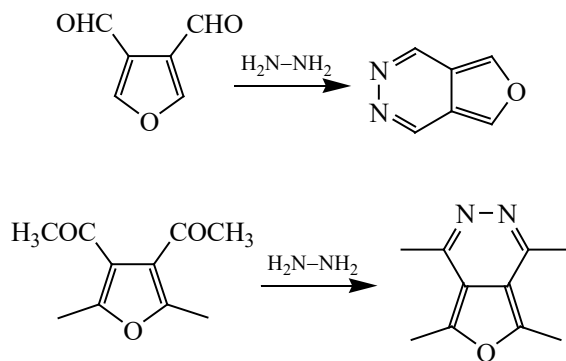


Схема 5.



X = Cl, OMe; Y = H₂N-Ar (Het) или OCH₂Ar (Het).

Схема 6.



по структуре, оказывают совершенно противоположное действие в отношении кровоснабжения пораженных органов. Их синтез представлен на схеме 5.

Фуру[3,4-*d*]пиридазин был впервые получен при действии гидразина на 3,4-диформилфуран [11]. Несколько раньше [12] был синтезирован 2,5-диметил-3,4-диацетилфуран, который реагировал с гидразином, давая 1,4,5,7-тетраметилфу-

ро[3,4-*d*]пиридазин (схема 6). Авторы [13] получили 2-гидроксиметил-5-метил-3,4-диацетилфуран и циклизовали его в (1,4,7-триметилфуру[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)метанол (схема 7).

Синтезированы 4,5-дифенилфуру[3,4-*d*]пиридазин [14] и его 1,4-дифенильный аналог, имеющий в своей структуре аннелированный предельный шестичленный цикл [15] (схема 8). Фурупиридазин, содержащий амино- и гидрокси-

Схема 7.

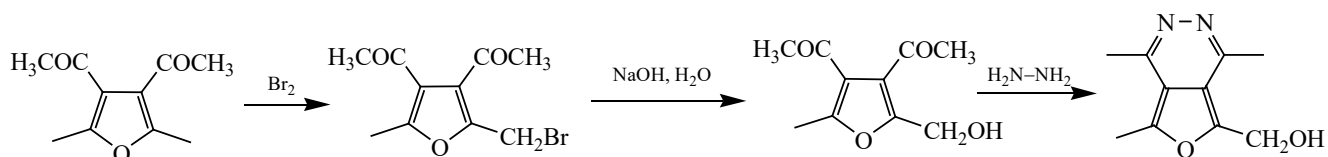
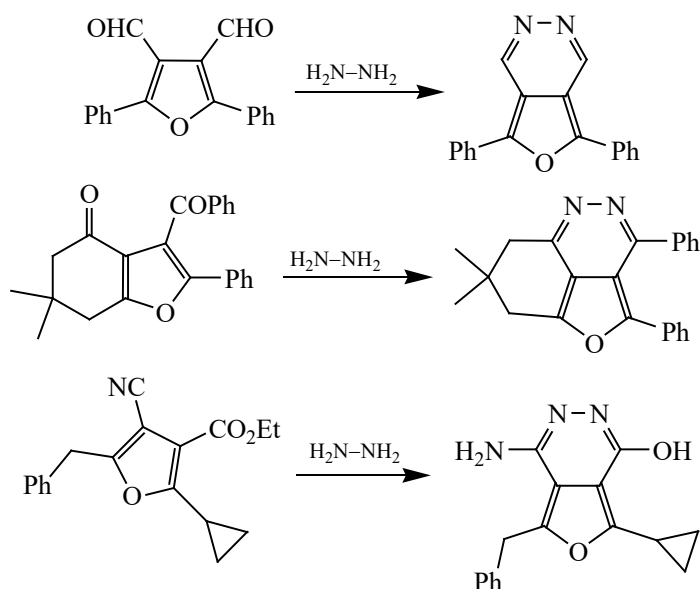


Схема 8.



группу в пиридазиновом кольце и бензильный и циклопропильный заместители в фурановом был получен циклизацией эфира 4-цианофуран-3-карбоновой кислоты [16].

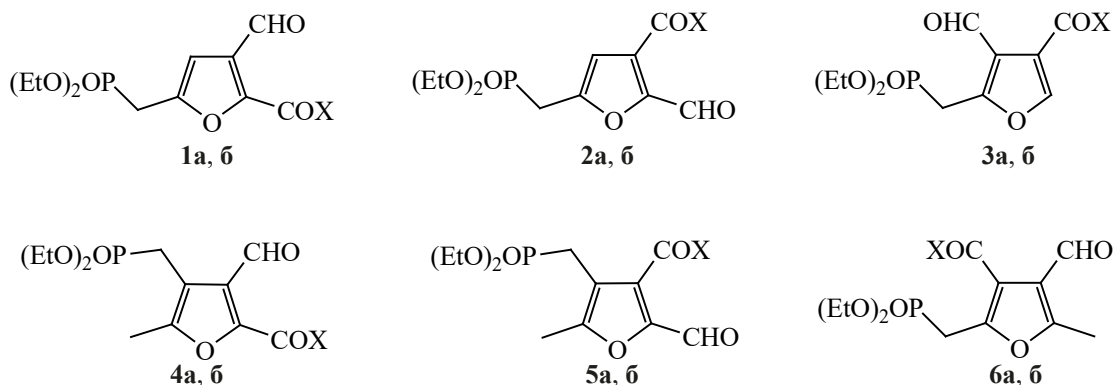
Таким образом, синтезирован довольно обширный спектр как фуро[2,3-*d*]-, так и фуро[3,4-*d*]пиридазинов и показана их ценность как источников лекарственных средств. Однако в последнее время исследования в этой области не являются систематическими. При этом набор заместителей в фурановом кольце довольно ограничен. Расширение их ассортимента за счет введения новых фармакофорных групп, таких, как например фосфонатная, является перспективным в плане проявления новых видов биологической активности.

Как показано выше, ключевыми веществами в синтезе фосфонметилованных фуропиридази-

нов являются альдокетоны и альдозефире с соседствующим расположением заместителей. В фурановом кольце возможно шесть вариантов структур подобных соединений 1–6 (схема 9). Введение метильной группы в структуры 4–6 обусловлено необходимостью блокировать свободное α -положение фуранового кольца для направления реакции хлорметилования в нужное β -положение. Аналогичные структуры без метильных групп в настоящее время недоступны.

Ранее нами было показано, что фосфонметилованные производные 2- и 3-фурилметанола окисляются комплексом триоксида хрома с пиридином в соответствующие альдегиды. Поэтому исходными веществами для синтеза соединений 1–6 могут служить гидроксиметильные производные фосфонметилованных ацетилфуранов и эфиров

Схема 9.



X = Me (а), OMe (б).

фуранкарбоновых кислот. Наиболее вероятным путем их получения будет метанолиз соответствующих ацетатов. Последние синтезируются по реакции нуклеофильного замещения из галогенметилфуранов. Для введения фосфонметильной группы можно использовать реакцию Арбузова или Михаэлиса–Беккера в зависимости от структуры субстрата. Хлорметильная группа вводится в фурановое кольцо по реакции электрофильного замещения при действии параформа и хлористого водорода в присутствии хлористого цинка. Бромметильные производные можно получить бромированием метильной группы фуранового кольца N-бромсукцинимидом. Последовательность построения фуранового кольца и его дальнейшей функционализации определяется в ходе синтеза конкретных структур индивидуально.

Данная работа включает синтез (ацетоксиметил)(диэтоксифосфорилметил)ацетилфуранов и соответствующих эфиров фуранкарбоновых кислот, их дальнейший метанолиз, окисление образовавшихся спиртов в альдегиды и последующую реакцию с гидразином. Метилловый эфир 3-ацетоксиметил-5-(диэтоксифосфорилметил)фуран-2-карбоновой кислоты **7** был получен ранее [18]. Синтез аналогично построенного ацетилфурана **8** начинали с известного галогенида **9** [18] (схема 10). Восстановлением его хлорметильной группы цинком в 90%-ной уксусной кислоте был

получен метилловый эфир **10** с выходом 47%. Его гидролизовали гидроксидом калия в этаноле до гидроксикислоты **11** (выход 99%). Реакция с хлористым тиоилом в присутствии ДМФА привела к образованию хлорангидрида 3-хлорметил-5-метилфуран-2-карбоновой кислоты **12** с выходом 81%. Хлорангидрид **12** вводили в реакцию с этоксимагниевым производным малонового эфира и получали ацилмалонат **13** с выходом 92%. Нагревание этого соединения в смеси уксусной и соляной кислот при 85–87°C в течение 5 ч привело к последовательному гидролизу сложноэфирных групп и декарбоксилированию карбоксильных с образованием ацетилфурана **14** с выходом 78%. Последний кипячением в уксусной кислоте с 2 экв. ацетата натрия был превращен в ацетат **15** (выход 69%). Его бромирование N-бромсукцинимидом привело к образованию бромметилацетилфурана **16** с выходом 82%.

Фосфорилирование соединения **16** триэтилфосфитом при мольном соотношении реагентов 1:1.6 протекало в интервале температур 100–135°C в течение 15 мин. Целевой фосфонат **8** был выделен с выходом 91%. В спектре ЯМР ³¹P полученного продукта наблюдали два сигнала ядер фосфора при 20.16 и 21.25 м. д. в соотношении 2:1. В спектре ЯМР ¹H наблюдались два дублета протонов фрагмента CH₂P при 3.25 (*J*_{PH} 21.6 Гц) и 3.48 м. д. (*J*_{PH} 21.6 Гц) и два синглета протонов ацетильной

Схема 10.

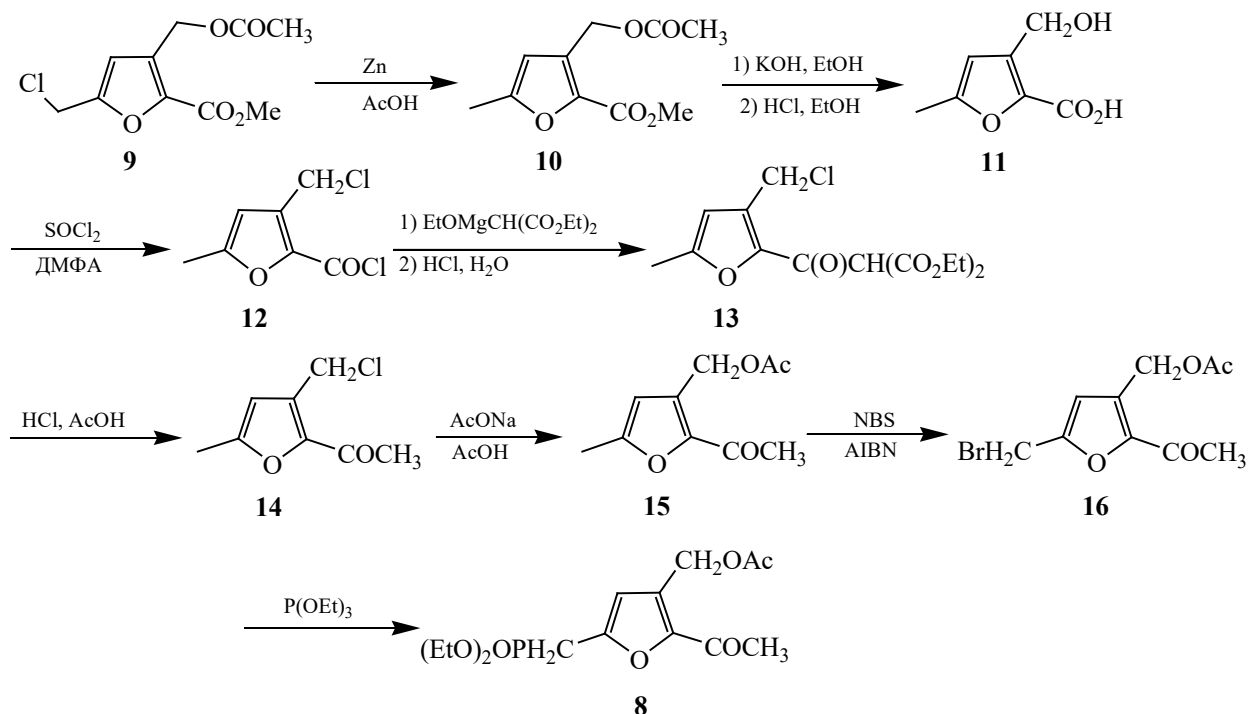
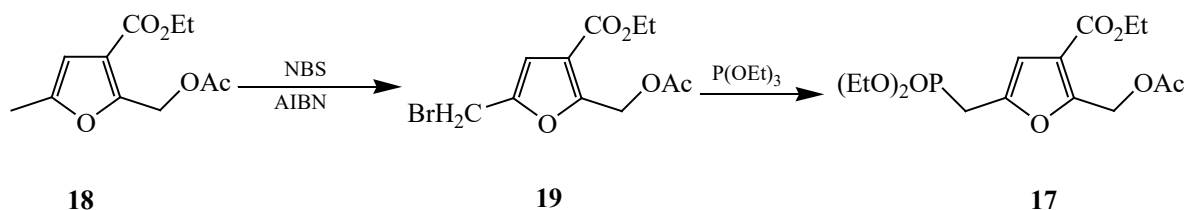


Схема 11.



группы при 2.43 и 2.42 м. д. с тем же соотношением интенсивностей. В углеродном спектре наблюдалось удвоение сигналов ядер углерода фрагментов CH_2P , $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ -ацетил, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ -ацетат, фуран- CH_2O , а также углеродов C^2 , C^3 и C^4 фуранового кольца. Отсюда следует, что фосфонат **8** существует в растворе в виде смеси двух спектрально различимых конформеров в соотношении 2:1.

Синтез фосфорилированного ацетата **17** начинали с известного эфира 2-ацетоксиметил-5-метилфуран-3-карбоновой кислоты **18** [19]. Бромирование его N-бромсукцинимидом протекает по метильной группе фуранового кольца. Бромид

19 был получен с выходом 93% (схема 11). Его фосфорилирование проводили триэтилфосфитом при мольном соотношении бромид:фосфит = 1:1.7 в течение 10 мин в интервале температур 110–135°C. Целевой фосфонат **17** был выделен с выходом 90%.

Синтез ацетата фосфорилированного кетона **20** начинали с описанного хлорметильного производного **21** [20] (схема 12). Кипячением с ацетатом натрия в уксусной кислоте оно было превращено в ацетат **22** с выходом 60%. Интересно, что соединение **22** существует в виде двух устойчивых конформеров в соотношении 2:1, причем в спектре

Схема 12.

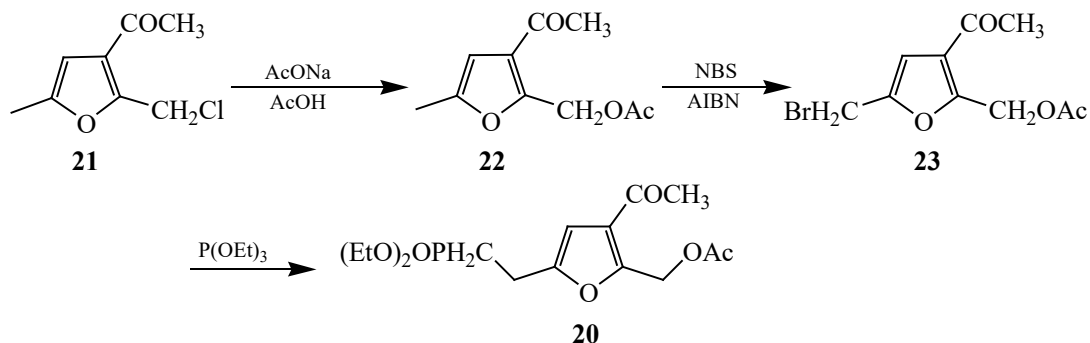
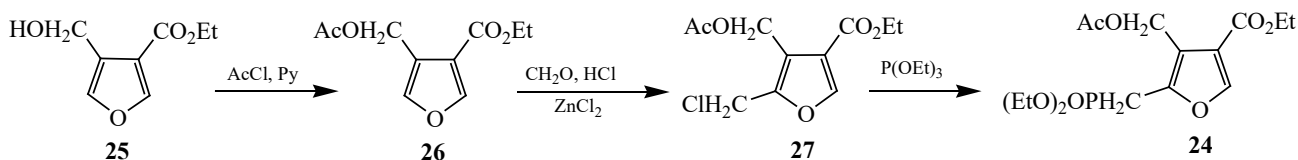


Схема 13.



ЯМР ^1H удваиваются все сигналы, за исключением сигналов протонов ацетильной группы и протона H^4 фуранового кольца. В углеродном спектре присутствует два набора сигналов всех ядер.

Ацетат **22** бромировали *N*-бромсукцинимидом в четыреххлористом углероде в присутствии азобис(изобутиронитрила). Реакция протекает по метильной группе фуранового кольца, бромид **23** был выделен с выходом 97% (схема 12). Он также существует в виде двух спектрально различных конформеров в соотношении 2.5:1, причем в спектре ЯМР ^1H , как и в случае соединения **22**, единичными остаются сигналы протонов ацетильной группы и фуранового кольца, а в углеродном спектре сигналы всех ядер удвоены.

Фосфорилирование бромида **23** триэтилфосфитом проводили в интервале температур 95–140°C при мольном соотношении бромид:фосфит = 1:1.7 в течение 10 мин. Фосфонат **20** был выделен с выходом 82% в виде смеси двух устойчивых конформеров в соотношении 2.5:1 (схема 12). Сигналы протонов ацетильной, ацетатной групп, фрагментов PCH_2 и фуран- CH_2O удвоены. В углеродном спектре наблюдается удвоение сигналов ядер ацетильной и ацетатной групп, а также ядра C^2 фура-

нового кольца. Между тем, в фосфорном спектре присутствует единственный сигнал фосфонатного фосфора при 21.96 м. д.

Таким образом, оказывается, что, если ацетильная и ацетоксиацетильная группы находятся в положениях 2 и 3 (соединение **8**) или 3 и 2 (соединения **20**, **22**, **23**) фуранового кольца, то соединения с такой структурой существуют в виде смеси спектрально различных конформеров. Если на месте ацетильной группы оказывается сложноэфирная, то этот эффект не наблюдается. Поскольку ацетильная группа по размерам меньше сложноэфирной, остается предположить, что в ацетоксиметильных производных эфиров фуранкарбоновых кислот пространственное расположение соседствующих заместителей жестко фиксировано единственным образом, тогда как в аналогично построенных ацетилфуранах таких устойчивых конформаций две.

Синтез ацетата фосфорилированного эфира **24** начинали с известного эфира 4-гидроксиметилфуран-3-карбоновой кислоты **25** [21]. Обработкой хлористым ацетилем в присутствии пиридина в этилацетате его превращали в ацетат **26** с выходом 82% (схема 13). Полученный продукт хлорметилировали в положение 5 фуранового кольца систе-

Схема 14.

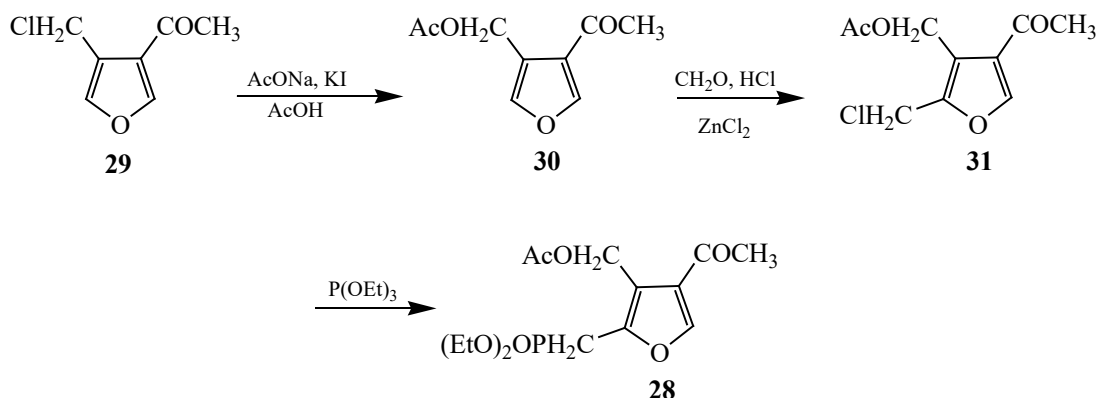
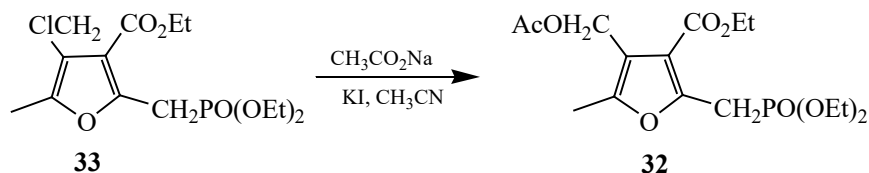


Схема 15.



мой параформ-хлористый водород в присутствии хлористого цинка в дихлорэтано. Реакция протекала с небольшим выделением тепла, целевой хлорметилфуран **27** был выделен с выходом 90%. Фосфорилирование соединения **27** проводили триэтилфосфитом в мольном соотношении 1:2 при 135–145°C в течение 4 ч. Фосфонат **24** был выделен с выходом 93%.

Синтез ацетата фосфорилированного кетона **28** начинали с известного 4-хлорметил-3-ацетилфурана **29** [22]. Кипячением в уксусной кислоте в присутствии 2 экв. ацетата натрия и каталитического количества иодида калия он был превращен в ацетат **30** с выходом 61% (схема 14). Хлорметилирование соединения **30** проводили в хлороформе системой параформ-хлористый водород в присутствии хлористого цинка. Реакция протекала при 30°C в течение 2 ч. Целевой продукт **31** был выделен с выходом 98%. Необходимо отметить, что в дихлорэтано хлорметилирование кетона **30** при 30°C протекает в небольшой степени, а при повышении температуры до 50°C одновременно происходит превращение ацетоксиметильной группы в хлорметильную.

Фосфорилирование хлорида **31** проводили триэтилфосфитом при мольном соотношении хлорид: фосфит = 1:2.7 в интервале температур 90–154°C в течение 30 мин. Целевой фосфонат **28** был выделен с выходом 89%.

Ацетат **32** был получен из известного хлорметильного производного **33** [23] по реакции нуклеофильного замещения хлора на ацетоксигруппу. Обычно ее проводят при нагревании с ацетатом натрия в уксусной кислоте. Однако оказалось, что при этом происходит расщепление связи P–C. Если же сменить растворитель на ацетонитрил, то в присутствии каталитических количеств иодида калия при кипячении реакция протекает гладко, и фосфонатная группа не затрагивается. Целевой продукт был получен с выходом 74% (схема 15).

Синтез аналогично построенного кетона **34** начинали с известного фосфорилированного ацетилфурана **35** [22]. Его хлорметилировали по реакции с параформом и хлористым водородом в присутствии хлористого цинка в хлороформе. Растворитель в этой реакции имеет решающее значение, в дихлорэтано, используемом для хлорметилирова-

Схема 16.

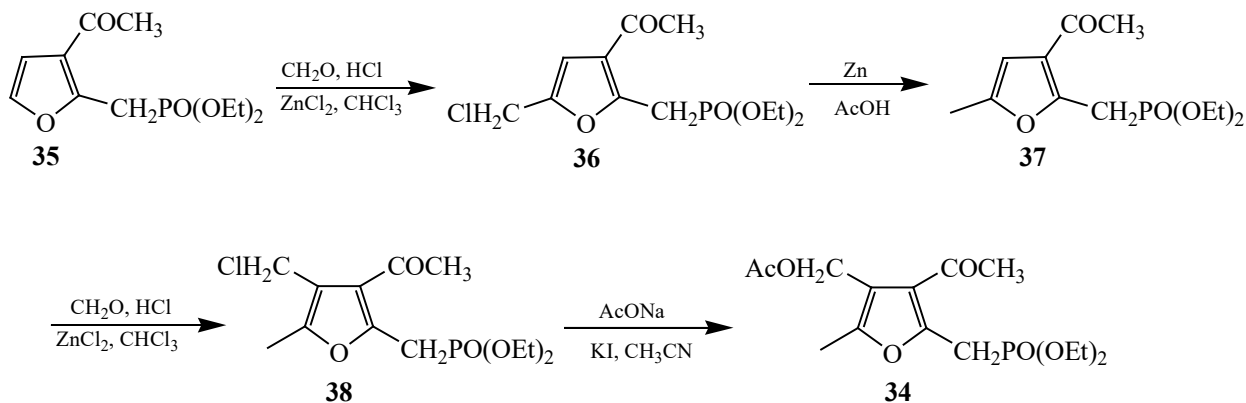
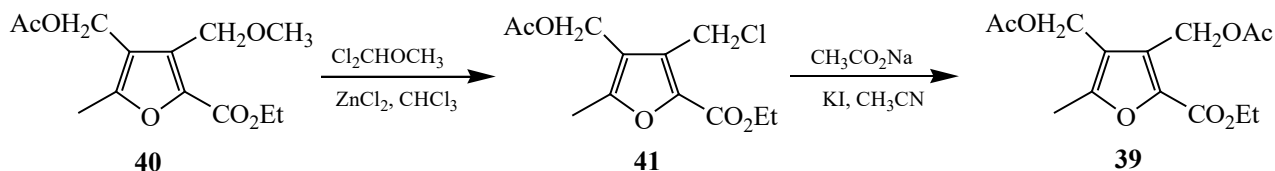


Схема 17.



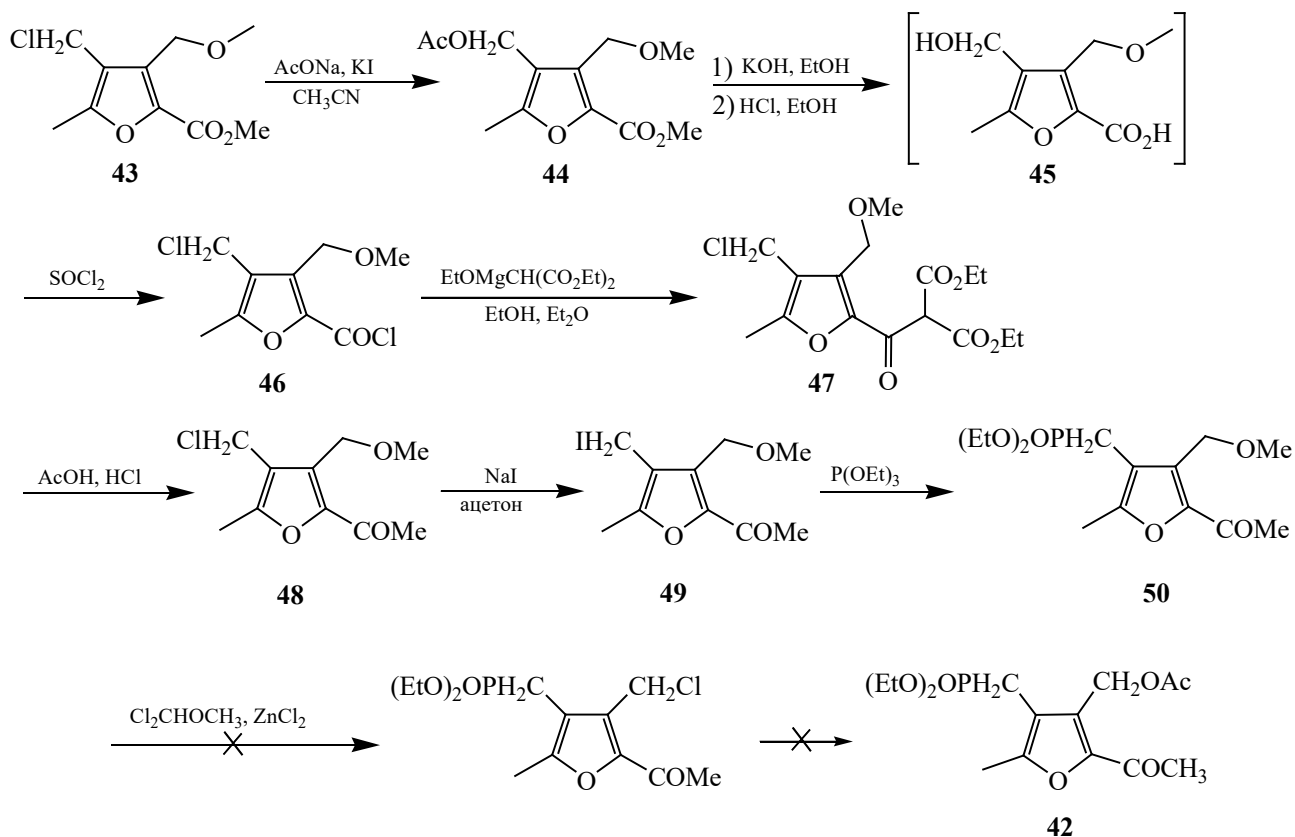
ния эфиров фуранкарбоновых кислот, эта реакция не идет. Процесс протекает с небольшим выделением тепла, реакция заканчивается в течение 2 ч. Целевой хлорметилфуран **36** был выделен с выходом 84% (схема 16). Его восстанавливали цинком в 90%-ной уксусной кислоте при 80°C в течение 8 ч. После разделения реакционной массы кетофосфонат **37** был выделен перегонкой в вакууме с выходом 47%. Хлорметилирование последнего проводили по реакции с параформом и хлористым водородом в присутствии хлористого цинка в хлороформе (в дихлорэтано реакция не идет). Процесс продолжался в течение 3 ч с незначительным выделением тепла. Хлорид **38** был выделен с выходом 75%. Замещение хлора на ацетоксигруппу в соединении **38** проводили в ацетонитриле при кипячении в течение 15 ч с 2 экв. ацетата натрия в присутствии каталитического количества иодида калия. Целевой ацетат **34** был выделен с выходом 74% (схема 16).

Ацетат **39** получали исходя из этилового эфира 3-метоксиметил-4-(диэтоксифосфорилметил)-5-метилфуран-2-карбоновой кислоты **40**. Ранее было показано, что при комнатной температуре

замещения метоксигруппы на хлор под действием дихлорметилметилового эфира не происходит [23]. Однако оказалось, что при проведении реакции при мольном соотношении соединение **40**:дихлорметилметилового эфира:хлористый цинк = 1:3.1:0.45 при 55–60°C в течение 4 ч целевой хлорид **41** образуется с выходом 90% (схема 17). Замещение хлора на ацетоксигруппу проводили в ацетонитриле при кипячении в присутствии 2 экв. ацетата натрия и каталитических количеств иодида калия в течение 10 ч. Ацетат **39** был получен с выходом 65%.

Синтез ацетата **42** мы попытались провести по следующей схеме. Метилвый эфир 3-метоксиметил-4-хлорметил-5-метилфуран-2-карбоновой кислоты **43** [23] кипячением с ацетатом натрия в ацетонитриле в присутствии иодида калия был превращен в ацетат **44** с выходом 84%. Последний был гидролизован этанольным раствором гидроксида калия до соли гидроксикислоты, а затем обработкой спиртовым раствором хлористого водорода, отделением неорганических солей и упариванием была получена гидроксикислота **45**. Ее без дальнейшей очистки растворяли в этилаце-

Схема 18.



тате и полученный раствор кипятили с избытком хлористого тионила. Перегонкой в вакууме был выделен хлорангидрид 3-метоксиметил-4-хлорметил-5-метилфуран-2-карбоновой кислоты **46** с выходом 75% (схема 18). Его вводили в реакцию с этоксимагниевым производным малонового эфира и с выходом 78% получали диэтиловый эфир (3-метоксиметил-4-хлорметил-5-метил-2-фурурил)-малоновой кислоты **47**. Малонат подвергали кислотному гидролизу в смеси уксусной и соляной кислот и с выходом 31% получали 3-метоксиметил-4-хлорметил-5-метил-2-ацетилфуран **48**.

2-Ацетилфуран **48** вводили в реакцию Финкельштейна с 2 экв. ацетонового раствора иодида натрия при комнатной температуре в темноте и с выходом 93% получали иодид **49**. Согласно данным спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , он существует в виде двух устойчивых конформеров в соотношении 2.9:1. Фосфорилирование соединения **49**

проводили триэтилфосфитом при нагревании до 145°C в течение 15 мин, фосфонат **50** был выделен с выходом 83% (схема 18). Мы попытались действием дихлорметилметилового эфира и хлористого цинка превратить метоксиметильную группу в хлорметильную, но в ходе реакции происходило только осмоление исходного соединения.

Ацетат **51** получали из эфира 2-хлорметил-4-(диэтоксифосфорилметил)-5-метилфуран-2-карбоновой кислоты **52** [23]. Замещение хлора на ацетоксигруппу проводили в ацетонитриле с помощью ацетата натрия в присутствии иодида калия при кипячении в течение 10 ч. Выход целевого ацетата **51** составил 76% (схема 19).

Синтез аналогично построенного кетона **53** начинали с описанного 4-(диэтоксифосфорилметил)-3-ацетилфурана **54** [22]. Его хлорметилировали в хлороформе с помощью параформа и хлористого цинка при мольном соотношении фу-

Схема 19.

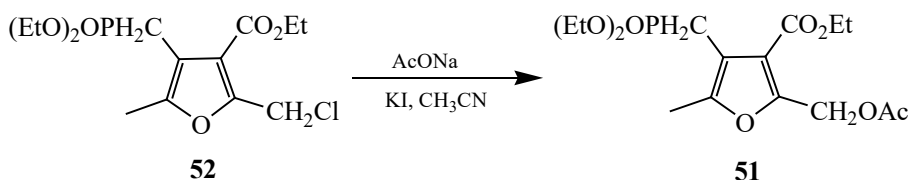
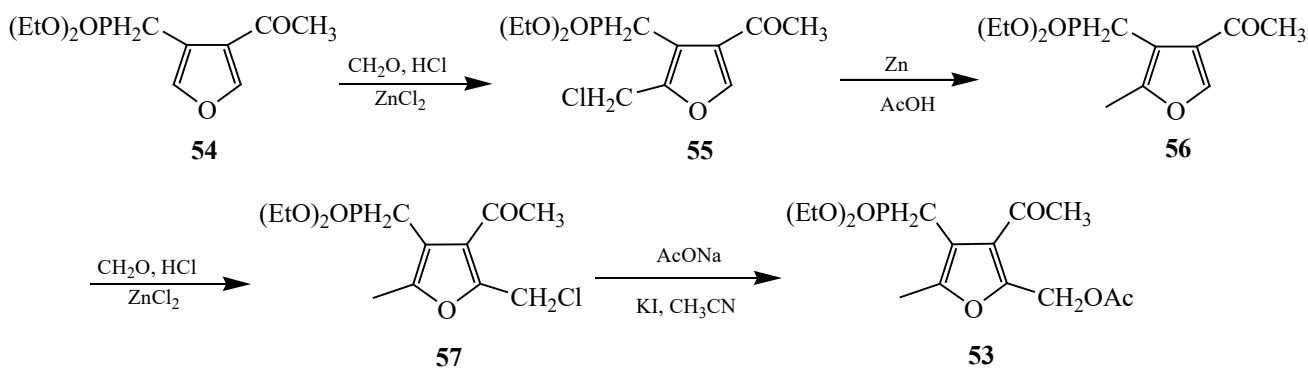


Схема 20.



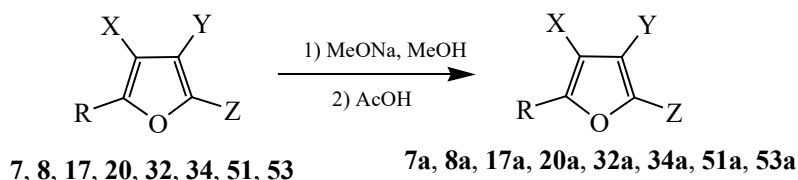
ран:параформ:хлорид цинка = 1:1.5:0.25 в условиях насыщения реакционной массы хлористым водородом. Реакция сопровождалась выделением тепла, после окончания экзотермического процесса для завершения реакции требовалась выдержка при 40°C в течение 1 ч. Хлорметилкетон **55** был выделен с выходом 94% (схема 20). Его восстанавливали до метильного производного **56** цинком в 90%-ной уксусной кислоте. Целевой продукт был выделен перегонкой в вакууме с выходом 73%. Хлорметилирование фосфоната **56** проводили также в хлороформе при мольном соотношении фосфонат:параформ:хлорид цинка = 1:1.7:0.25 при 40°C в течение 2 ч. Хлорметилкетон **57** был выделен с выходом 79%. Замещение хлора на ацетоксигруппу проводили с помощью ацетата натрия в присутствии иодистого калия в ацетонитриле при кипячении в течение 10 ч. Выход ацетата **53** составил 63%.

Ацетаты **7**, **8**, **17**, **20**, **24**, **28**, **32**, **34**, **39**, **51** и **53** подвергали метанолизу в присутствии метилата натрия при комнатной температуре с целью получения свободных фурановых спиртов. Оказалось, что образующиеся соединения обладают очень

высокой кислотностью, высвобождающийся фурановый спирт переходит в алкоолят и реакция останавливается. Поэтому было использовано немного более стехиометрического количества метилата натрия, а после завершения реакции для выделения свободных соединений добавляли эквивалентное количество уксусной кислоты. В случае соединений **17**, **32**, **39** и **51** происходил перэтерификация в сложноеэфирной группе. Выход фурановых спиртов очень слабо зависит от природы и расположения заместителей в фурановом кольце. Во всех случаях он колеблется в пределах 74–78%, за исключением сложного эфира **17a** и кетона **20a**, где выходы целевых продуктов составляли 65 и 71% соответственно (схема 21).

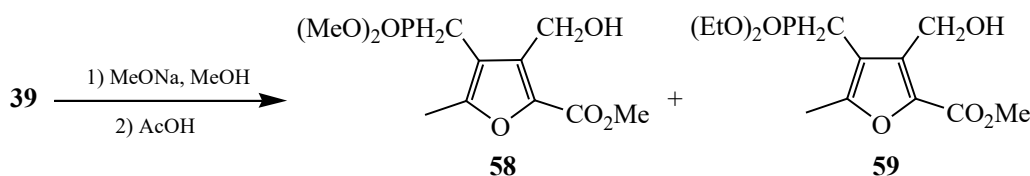
Если ацетоксиметильная и диэтоксифосфорилметильная группы были удалены друг от друга, обмена этоксильной группы на метоксильную в фосфонатном фрагменте не происходило. В случае фосфонатов **24** и **28**, где диэтоксифосфорилметильная группа занимает положение 5, а ацетоксиметильная – положение 4 фуранового кольца, фосфонатная группа принимает участие в реакции, причем в спектре ЯМР ^{31}P наблюдается до

Схема 21.



R = (EtO)₂OPCH₂, X = H, Y = CH₂OAc, Z = CO₂Me (**7**); R = (EtO)₂OPCH₂, X = H, Y = CH₂OH, Z = CO₂Me (**7a**); R = (EtO)₂OPCH₂, X = H, Y = CH₂OAc, Z = COMe (**8**); R = (EtO)₂OPCH₂, X = H, Y = CH₂OH, Z = COMe (**8a**); R = (EtO)₂OPCH₂, X = H, Y = CO₂Et, Z = CH₂OAc (**17**); R = (EtO)₂OPCH₂, X = H, Y = CO₂Me, Z = CH₂OH (**17a**); R = (EtO)₂OPCH₂, X = H, Y = COMe, Z = CH₂OAc (**20**); R = (EtO)₂OPCH₂, X = H, Y = COMe, Z = CH₂OH (**20a**); R = CH₃, X = AcOCH₂, Y = CO₂Et, Z = CH₂PO(OEt)₂ (**32**); R = Me, X = CH₂OH, Y = CO₂Me, Z = CH₂PO(OEt)₂ (**32a**); R = Me, X = CH₂OAc, Y = COMe, Z = CH₂PO(OEt)₂ (**34**); R = Me, X = CH₂OH, Y = COMe, Z = CH₂PO(OEt)₂ (**34a**); R = Me, X = (EtO)₂OPCH₂, Y = CO₂Et, Z = CH₂OAc (**51**); R = Me, X = (EtO)₂OPCH₂, Y = CO₂Me, Z = CH₂OH (**51a**); R = Me, X = (EtO)₂OPCH₂, Y = COMe, Z = CH₂OAc (**53**); R = Me, X = (EtO)₂OPCH₂, Y = COMe, Z = CH₂OH (**53a**).

Схема 22.



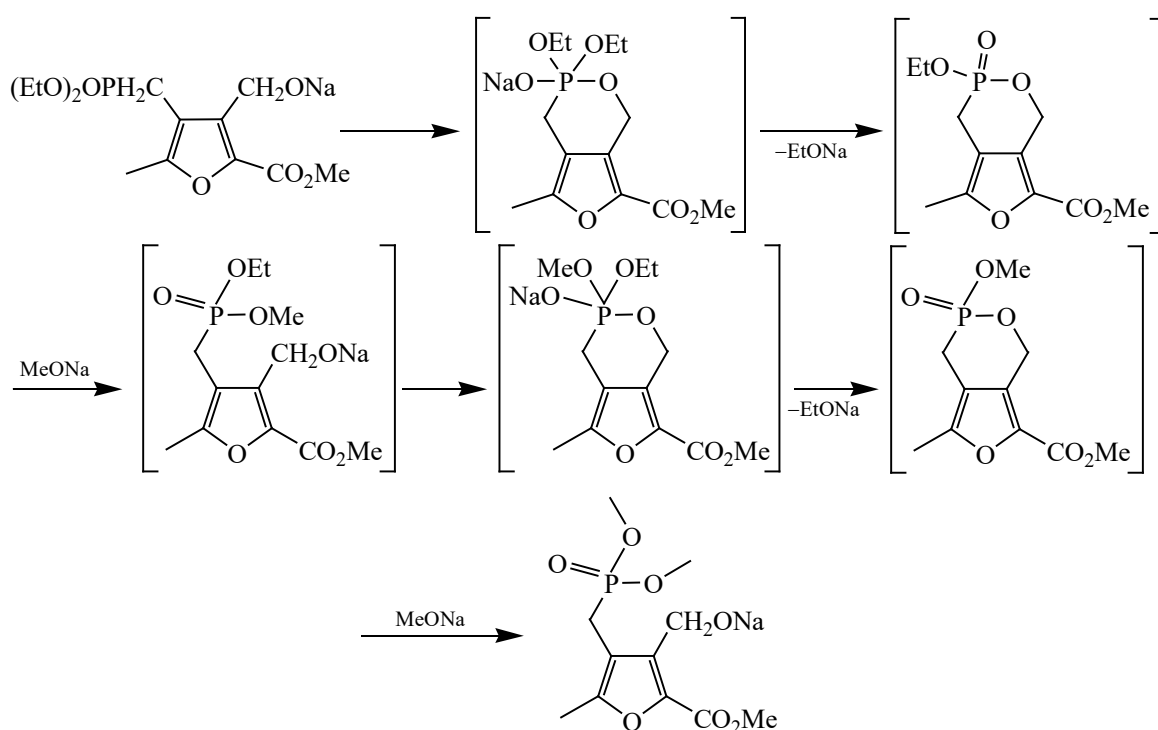
шести сигналов ядер фосфора как фосфонатной, так и фосфатной природы. Выделить из этой смеси индивидуальные соединения не удалось.

В случае соединения **39** в спектре ЯМР ³¹P выделенного продукта метанолиза присутствуют два сигнала ядра фосфора при 26.50 и 29.08 м. д. с соотношением интенсивностей 1:1.25. Первый из них характерен для предельных диэтилфосфонатов, тогда как второй принадлежит диметилвому эфиру. Это подтверждается данными спектра ЯМР ¹H, в котором наблюдаются дублет квартетов фрагмента CH₃CH₂OP при 4.02 м. д. (*J*_{HH} 7.2, *J*_{PH} 14.8 Гц) и дублет фрагмента MeOP при 3.79 м. д. (*J*_{PH} 10.8 Гц). Кроме того, наблюдаются два дублета фрагмента PCH₂ при 3.01 (*J*_{PH} 20.8 Гц) и 2.95 м. д. (*J*_{PH} 20.4 Гц), два дублета метильной группы при фурановом кольце при 2.31 (*J*_{PH} 4.0 Гц) и 2.30 м. д. (*J*_{PH} 4.0 Гц) и два синглета фрагмента MeO сложноэфирной группы при 3.87 и 3.85 м. д. Соотношение интенсивностей этих пар сигналов

также равно 1:1.25. Удвоение соответствующих сигналов ядер углерода также наблюдается в спектре ЯМР ¹³C. Отсюда следует, что в данном случае образуется смесь диэтил- и диметилфосфонатов **59** и **58** (схема 22), тогда как фосфонат смешанного строения отсутствует. Это возможно только в том случае, если замещение второго этоксильного радикала при фосфоре происходит быстрее, чем первого. Метанолиз эфирных групп при фосфоре в присутствии оснований раньше не фиксировался никогда. Участие в этом процессе алкоголята, образованного из соседствующей гидроксиметильной группы, весьма вероятно. Оно может быть описано схемой 23 через образование оксафосфинанового цикла.

Поскольку реакция проходит в метаноле, равновесие между этилатом и метилатом натрия будет сдвинуто в сторону метилата, а конечным продуктом, как и в остальных случаях, будет алкогольят фуранового спирта. Расчетный выход продуктов

Схема 23.



метанолиза **58** и **59**, выполненный на основании анализа спектров ЯМР, составил 42 и 33% соответственно. В сумме это дает 75%, что очень хорошо согласуется с выходами спиртов для описанных выше случаев.

Следующим шагом стало изучение условий окисления спиртов **7a**, **8a**, **17a**, **20a**, **32a**, **34a**, **51a**

и **53a** до соответствующих альдегидов. Первоначально была использована система ДМСО–Ac₂O [24], позволяющая проводить окисление в наиболее мягких условиях. Окисление спирта **17a** протекало при комнатной температуре в течение 2 недель, альдегид **26** был выделен с выходом 53% (табл. 1). Для окисления гидроксикетона **20a** в этих же условиях потребовался месяц, выход альдегида **2a** составил 34%. Окислить спирты **7a** и **8a** до конца не удалось. Поэтому в качестве окислителей были использованы хлорхромат пиридиния и красная форма комплекса пиридина с хромовым ангидридом [25]. Оказалось, что хлорхромат пиридиния в хлористом метиле приводит к глубокому и неселективному окислению субстратов, тогда как с комплексом пиридина с хромовым ангидридом реакция протекает гладко. Последний процесс проводили в хлористом метиле. Комплекс хромового ангидрида получали прибавлением триоксида хрома к раствору пиридина, после чего смесь выдерживали 30–40 мин до перехода метастабиль-

Таблица 1. Условия окисления спиртов **7a**, **8a**, **17a**, **20a**, **32a**, **34a**, **51a** и **53a**

Субстрат	Окислитель	Продукт	Выход, %
7a	ДМСО–Ac ₂ O	26	53
8a	ДМСО–Ac ₂ O	2a	34
17a	CrO ₃ –Py	16	73
20a	CrO ₃ –Py	1a	63
32a	CrO ₃ –Py	66	53
34a	CrO ₃ –Py	6a	36
51a	CrO ₃ –Py	56	42
53a	CrO ₃ –Py	5a	28

ной желтой формы комплекса в красную. Мольное соотношение окислитель–субстрат во всех случаях составляло 6:1. Окисление спиртов сопровождалось незначительным повышением температуры (на 3–4°C) и образованием черного осадка. Для отделения соединений хрома реакционную массу разбавляли в 5 раз гексаном, выдерживали до коагуляции осадка и фильтровали через слой силикагеля. При этом происходило полное отделение парамагнитных примесей, что позволяло в дальнейшем получать хорошо разрешенные спектры ЯМР. Возможно, часть продукта реакции сорбировалась на окиси хрома, поскольку в большинстве случаев выходы были невысоки.

Анализ зависимости выходов от природы заместителей в фурановом кольце показывает, что альдозиферы образуются с большим выходом, чем альдокетоны аналогичного строения. Определенной зависимости выхода альдегида от относительного расположения заместителей в фурановом кольце установить не удалось.

В спектрах ЯМР ^1H полученных соединений сигнал альдегидного протона проявляется при 9.85–10.44 м. д. Зависимость химического сдвига от расположения альдегидной группы в кольце и окружающих ее заместителей не прослеживается. Напротив, сдвиг сигнала ядра углерода альдегидной группы четко зависит от ее расположения в фурановом кольце. В случае 2-формилфуранов **2a**, **б** и **5a**, **б** величина химического сдвига составляет 178–179 м. д, а в спектрах 3-формилфуранов **1a**, **б** и **6a**, **б** происходит смещение сигнала в слабое поле до 186–188 м. д.

Синтезированные альдегиды были введены в реакцию с гидразингидратом в этаноле при комнатной температуре при мольном соотношении альдегид:гидразингидрат = 1:1.1. Оказалось, что альдокетоны **1a**, **2a**, **5a** и **6a** образуют фуропиридазины, тогда как в случае альдозиферов **1б**, **2б**, **5б** и **6б** реакция останавливается на стадии гидразона, а циклизация не происходит (схема 24).

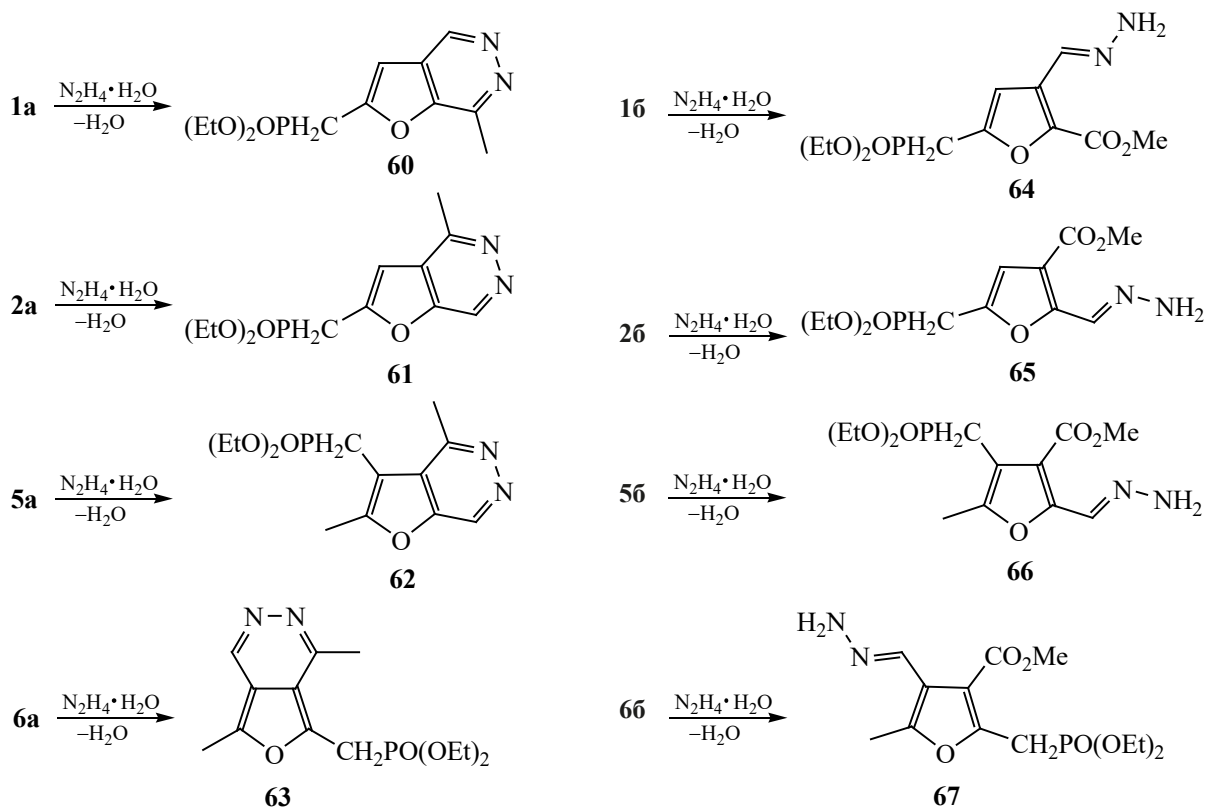
В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **60–63** исчезли сигналы ядер карбонильных углеродов альдегидной и кетонной групп. Вместо них в спектре соединения **60** появлялись пары сигналов при 146.27, 145.96 и 159.37, 159.95 м. д. Первым двум сигналам соответствовали сигналы протонов при

9.29 и 9.24 м. д. с соотношением интенсивностей 1.7:1, а последним двум – сигналы двух метильных групп при 2.84 и 2.82 м. д. с таким же соотношением интенсивностей. Сигналы ядер углерода метильных групп располагались при 14.12 и 14.20 м. д. В спектре соединения **61** проявлялись сигнал углерода при 135.93 м. д., которому соответствовал сигнал протона при 9.29 м. д., и сигнал углерода при 155.02 м. д., которому соответствовал сигнал протонов метильной группы при 2.87 м. д. (δ_{C} 22.83 м. д.). В спектре соединения **62** с аналогичным расположением заместителей проявлялись сигнал углерода при 136.23 м. д., которому соответствовал сигнал протона при 9.25 м. д., и сигнал углерода при 151.60 м. д., которому соответствовал сигнал протонов метильной группы при 3.05 м. д. (δ_{C} 20.30 м. д.). Приведенные спектральные характеристики находятся в соответствии с литературными данными [2, 26] и подтверждают, что в ходе реакции альдегидов **1a**, **2a** и **5a** с гидразингидратом образуются производные фуро[2,3-*d*]пиридазина.

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **63** появлялась пара сигналов при 139.73 и 130.87 м. д., которой соответствовали сигналы протонов при 8.92 и 9.73 м. д. с соотношением интенсивностей 1.25:1. Второй паре сигналов при 144.74 и 146.84 м. д. соответствовала пара сигналов протонов метильных групп при 2.78 (δ_{C} 12.53 м. д.) и 3.41 м. д. (δ_{C} 12.49 м. д.) с таким же соотношением интенсивностей. В спектре ЯМР ^{31}P присутствовали два сигнала ядра фосфора при 20.34 и 21.62 м. д. с соотношением интенсивностей 1.25:1. Параметры спектров ЯМР согласуются с описанными в литературе [27]. Таким образом, соединение **63** имеет в своей структуре фуро[3,4-*d*]пиридазиновый фрагмент. Оно существует в виде смеси устойчивых спектрально различимых конформеров, видимо, отличающихся различной ориентацией фосфорсодержащего фрагмента относительно гетероциклической системы. Необходимо отметить, что сдвиги сигналов ядер углерода, связанных с азотом цикла, очень мало отличаются в фуропиридазинах и пиридазине [28], чем можно пользоваться при отнесении.

Состав соединений **60–63** подтвержден данными масс-спектрологии высокого разрешения

Схема 24.



(ESI). Выходы соединений **60–63** мало отличаются друг от друга и находятся в пределах 67–73%.

В спектрах ЯМР 1H и ^{13}C соединений **64–67** исчезают сигналы протона и ядра углерода альдегидной группы, а сигналы ядер сложноэфирной группы остаются. Сигнал протона азометиновой группы проявляется при 8.10–8.18 м. д., а уширенный сигнал фрагмента NH_2 в случае тризамещенных фуранов **64** и **65** располагается при 6.68 и 6.61 м. д. В случае тетразамещенных соединений **66** и **67** он смещается в сильное поле до 5.88 и 5.47 м. д. соответственно. Сигнал ядра углерода азометинового фрагмента гидразонов **64–66** проявляется в пределах 130.8–131.9 м. д., а в спектре соединения **67** под влиянием соседней метильной группы он сдвигается в слабое поле (137.66 м. д.). Выходы гидразонов 3-фураальдегидов **64** и **67** составляют 72 и 79%, а в случае 2-фураальдегидов **65** и **66** они снижаются до 67 и 56% соответственно.

Таким образом, в ходе синтеза целевых фосфорилированных ацетатов фурановых спиртов установлено, что присутствие ацетоксиметильной группы в фурановом кольце не осложняет проведения реакции Арбузова с триэтилфосфитом. В свою очередь, замещение галогена на ацетоксигруппу в галогенметильных производных фосфонметилированных ацетилфуранов и эфиров фуранкарбоновых кислот не затрагивает связь P–C, если проводить реакцию в ацетонитриле. Метанолиз фосфорилированных ацетатов фурановых спиртов протекает гладко, если фосфонметильная и ацетоксиметильная группы удалены друг от друга. Если они занимают соседние положения, наблюдается обмен эфирных заместителей при фосфоре и разрушение связи P–C. Присутствие в молекуле субстрата сложноэфирной или ацетильной группы на протекание процесса не влияет. Фосфорилированные фурановые спирты окисляются до соответствующих альдегидов системой ДМСО–уксусный

ангидрид и комплексом триоксида хрома с пиридином. Хлорхромат пиридиния разрушает связь Р–С. Формильные производные фосфонметилированных ацетилфуранов при действии гидразингидрата в мягких условиях циклизуются в производные фуропиридазинов, тогда как для аналогично построенных сложных эфиров реакция останавливается на стадии образования гидразонов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , и ^{31}P получали на приборе Bruker AVANCE-400 (400.13, 100.16 и 161.97 МГц соответственно). Масс-спектры высокого разрешения (ESI) были получены на масс-спектрометре Bruker MicrOTOF.

Метилловый эфир 3-ацетоксиметил-5-метилфуран-2-карбоновой кислоты (10). К раствору 7.00 г (28 ммоль) метилового эфира 3-ацетоксиметил-5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты **9** в 25 мл ледяной уксусной кислоты прибавляли 4.2 мл воды и при интенсивном перемешивании прибавляли в один прием 8.30 г (128 мг-атом) цинкового порошка. Температура реакционной смеси поднималась до 68°C. После прекращения выделения тепла образовавшуюся смесь нагревали 3 ч при перемешивании при 75–80°C, а затем выливали в 100 мл воды и насыщали образовавшуюся смесь хлористым натрием. Выделившееся масло экстрагировали хлороформом (4×20 мл), промывали 30 мл воды, 30 мл раствора NaCl и сушили хлористым кальцием. Перегонкой в вакууме получали 2.82 г (13.3 ммоль, 47%) целевого продукта с т. кип. 81°C (1 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.03 с (3H, CH_3 -ацетат), 2.27 с (3H, CH_3 -фуран), 3.80 с (3H, CH_3O), 5.21 с (2H, фуран- CH_2O), 6.12 с (1H, H^4 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 13.73 (CH_3 -фуран), 20.69 (CH_3 -ацетат), 51.66 (CH_3O), 58.06 (фуран- CH_2O), 109.39 (C^4 -фуран), 131.18 (C^3 -фуран), 138.42 (C^2 -фуран), 156.25 (C^5 -фуран), 159.08 ($\text{C}=\text{O}$ -фуран), 170.56 ($\text{C}=\text{O}$ -ацетат).

3-Гидроксиметил-5-метилфуран-2-карбоновая кислота (11). Эфир **10** (3.96 г, 18.7 ммоль) растворяли в 30 мл этанола, затем прибавляли 3.00 г (54 ммоль) гидроксида калия и кипятили при перемешивании 8 ч. На следующий день подкисляли реакционную массу раствором хлористо-

го водорода в этаноле до pH 2–3, отфильтровывали выделившийся хлорид калия, промывали осадок 20 мл этанола и упаривали досуха фильтрат. Остаток перекристаллизовывали из небольшого количества этилацетата. Выход 2.88 г (18.4 ммоль, 99%), т. пл. 146°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSCO}-d_6$), δ , м. д. 2.31 с (3H, CH_3 -фуран), 4.60 с (2H, фуран- CH_2OH), 6.34 с (1H, H^4 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSCO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 13.97 (CH_3 -фуран), 55.73 (фуран- CH_2OH), 109.78 (C^4 -фуран), 137.36 (C^3 -фуран), 137.93 (C^2 -фуран), 155.58 (C^5 -фуран), 160.39 ($\text{C}=\text{O}$ -фуран).

Хлорангидрид 3-хлорметил-5-метилфуран-2-карбоновой кислоты (12). К суспензии 2.92 г (18.7 ммоль) кислоты **11** в 30 мл бензола прибавляли при перемешивании 4 мл (55 ммоль) хлористого тионила. Реакционную смесь кипятили 5 ч при перемешивании, отгоняли растворитель, и перегоняли остаток в вакууме. Выход 2.93 г (15.2 ммоль, 81%), т. кип. 81°C (1 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.45 с (3H, CH_3 -фуран), 4.74 (2H, CH_2Cl), 6.48 с (1H, H^4 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.31 (CH_3 -фуран), 36.17 (CH_2Cl), 112.52 (C^4 -фуран), 137.09 (C^3 -фуран), 139.51 (C^2 -фуран), 156.41 (C^5 -фуран), 160.05 ($\text{C}=\text{O}$ -фуран).

Диэтиловый эфир 2-(3-хлорметил-5-метил-2-фурил)малоновой кислоты (13). К раствору этоксимагнииевого производного, полученному из 0.60 г (25 мг-атом) магния, 3.9 мл (26 ммоль) диэтилмалоната и 5 мл абсолютного этанола, в 30 мл диэтилового эфира прибавляли при перемешивании раствор 4.55 г (24 ммоль) хлорангидрида **12** в 10 мл диэтилового эфира при 5–8°C. Реакционную смесь перемешивали 3 ч при 8–15°C и оставляли на ночь. На следующий день ее обрабатывали 10%-ным раствором соляной кислоты, насыщенной хлористым натрием. Органический слой отделяли, промывали 25 мл воды, 25 мл раствора NaCl и сушили хлористым кальцием. После удаления растворителя остаток кристаллизовался. Выход 6.88 г (21.7 ммоль, 92%), т. пл. 48°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.27 т (6H, CH_3 -эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 2.35 с (3H, CH_3 -фуран), 4.27 к (4H, CH_2O , J_{HH} 7.2 Гц), 4.82 с (2H, CH_2Cl), 5.12 с (1H, CH -малонат), 6.40 с (1H, H^4 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 13.97 (CH_3 -эфир), 14.06

(CH₃-фуран), 36.66 (CH₂Cl), 61.74 (CH-малонат), 62.28 (CH₂O), 111.73 (C⁴-фуран), 134.52 (C³-фуран), 144.83 (C²-фуран), 157.18 (C⁵-фуран), 164.46 (C=O-малонат), 178.58 (C=O-фурил).

2-Ацетил-3-хлорметил-5-метилфуран (14).

К раствору 6.82 г (21.5 ммоль) ацилмалоната **13** в 25 мл уксусной кислоты прибавляли 5 мл соляной кислоты. Полученную смесь перемешивали 5 ч при 80°C, затем разбавляли 100 мл воды, насыщали хлористым натрием и экстрагировали хлороформом (4×20 мл). Экстракт промывали 30 мл воды, 30 мл раствора NaCl и сушили хлористым кальцием. После удаления растворителя остаток перегоняли в вакууме. Выход 2.88 г (16.7 ммоль, 78%), т. кип. 86°C (1 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 2.38 с (3H, CH₃-фуран), 2.47 с (3H, CH₃-ацетил), 4.84 с (2H, CH₂Cl), 6.34 с (1H, H⁴-фуран). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.00 (CH₃-фуран), 26.68 (CH₃-ацетил), 37.16 (CH₂Cl), 110.94 (C⁴-фуран), 131.53 (C³-фуран), 146.91 (C²-фуран), 155.66 (C⁵-фуран), 188.61 (C=O-ацетил).

2-Ацетил-3-ацетоксиметил-5-метилфуран (15).

К раствору 2.88 г (16.7 ммоль) ацетилфурана **14** в 30 мл уксусной кислоты прибавляли 2.70 г (33 ммоль) ацетата натрия и 0.50 г (2.7 ммоль) иодида натрия. Образовавшуюся смесь кипятили 10 ч при 118°C, после чего выливали в 120 мл воды, насыщали хлористым натрием и экстрагировали хлороформом (4×25 мл). Экстракт промывали 30 мл 10%-ного раствора сульфата натрия, 30 мл воды, 30 мл раствора NaCl и сушили хлористым кальцием. После удаления хлороформа остаток перегоняли в вакууме. Выход 2.25 г (11.5 ммоль, 69%), т. кип. 114°C (1 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 2.21 с (3H, CH₃-ацетат), 2.36 с (3H, CH₃-фуран), 2.45 с (3H, CH₃-ацетил), 5.33 с (2H, CH₂O), 6.22 с (1H, H⁴-фуран). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.98 (CH₃-фуран), 20.83 (CH₃-ацетат), 26.54 (CH₃-ацетил), 58.71 (CH₂O), 109.93 (C⁴-фуран), 130.59 (C³-фуран), 147.03 (C²-фуран), 155.65 (C⁵-фуран), 170.94 (C=O-ацетат), 188.61 (C=O-ацетил).

2-Ацетил-3-ацетоксиметил-5-бромметилфуран (16). К раствору 2.23 г (11.4 ммоль) ацетилфурана **15** в 40 мл четыреххлористого углерода прибавляли при перемешивании 2.24 г (12.6 ммоль)

N-бромсукцинимидом и 0.20 г (1.2 ммоль) азобис(изобутиронитрила). Реакционную смесь кипятили при перемешивании 8 ч, отфильтровывали сукцинимид и пропускали фильтрат через слой силикагеля. После удаления растворителя остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Выход 2.87 г (10.4 ммоль, 82%), желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 2.01 с (3H, CH₃-ацетат), 2.49 с (3H, CH₃-ацетил), 4.45 с (2H, CH₂Br), 5.30 с (2H, CH₂O), 6.50 с (1H, H⁴-фуран). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 20.79 (CH₃-ацетат), 22.00 (CH₂Br), 26.73 (CH₃-ацетил), 58.35 (CH₂O), 112.65 (C⁴-фуран), 130.10 (C³-фуран), 147.89 (C²-фуран), 152.48 (C⁵-фуран), 170.55 (C=O-ацетат), 188.63 (C=O-ацетил).

2-Ацетил-3-ацетоксиметил-5-(диэтоксифосфорилметил)фуран (8).

Смесь 3.19 г (11.6 ммоль) бромида **16** и 3 мл (16.8 ммоль) триэтилфосфита нагревали при перемешивании. В интервале температур 100–135°C в течение 15 мин происходила отгонка бромистого этила. После завершения реакции из образовавшейся смеси отгоняли легколетучие продукты с т. кип. 30–52°C (1 мм рт. ст.). Выход 3.53 г (10.6 ммоль, 91%), светло-коричневое масло. Продукт существует в виде двух конформеров в соотношении 2:1. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: общие сигналы, 1.26 т (6H, CH₃-фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 2.08 с (3H, CH₃-ацетат), 4.10 д. к (4H, CH₂O-фосфонат, J_{HH} 7.2, J_{PH} 15.2 Гц), 5.30 с (2H, фуран-CH₂O), 6.45 д (1H, H⁴-фуран, J_{PH} 2.8 Гц); основной конформер, 2.43 с (3H, CH₃-ацетил), 3.24 д (2H, CH₂P, J_{PH} 21.6 Гц); минорный конформер, 2.42 с (3H, CH₃-ацетил), 3.18 д (2H, CH₂P, J_{PH} 21.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: общие сигналы, 16.36 д (CH₃-фосфонат, ³J_{PC} 6.0 Гц), 26.52 (CH₃-ацетил), 62.59 д (CH₂O-фосфонат, ²J_{PC} 6.6 Гц), 147.52 д (C²-фуран, ⁴J_{PC} 3.2 Гц), 149.15 д (C⁵-фуран, ²J_{PC} 9.2 Гц); основной конформер, 20.76 (CH₃-ацетат), 27.12 д (CH₂P, ¹J_{PC} 140.5 Гц), 58.51 (фуран-CH₂O), 111.92 д (C⁴-фуран, ³J_{PC} 6.8 Гц), 130.56 (C³-фуран), 170.51 (C=O-ацетат), 188.14 (C=O-ацетил); минорный конформер, 20.79 (CH₃-ацетат), 27.21 д (CH₂P, ¹J_{PC} 141.8 Гц), 58.67 (фуран-CH₂O), 110.51 д (C⁴-фуран, ³J_{PC} 5.4 Гц), 130.52 (C³-фуран), 170.60 (C=O-ацетат), 188.17 (C=O-ацетил). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃), δ_P, м. д.: 21.25 (основной), 20.16 (минорный).

Этиловый эфир 2-ацетоксиметил-5-бромметилфуран-3-карбоновой кислоты (19). К раствору 2.78 г (12.3 ммоль) этилового эфира 2-ацетоксиметил-5-метилфуран-3-карбоновой кислоты **18** в 40 мл четыреххлористого углерода прибавляли при перемешивании 2.66 г (15.0 ммоль) N-бромсукцинимид и 0.20 г (1.2 ммоль) азобис(изобутиронитрила). Полученную смесь кипятили 8 ч, оставляли на ночь, и отфильтровывали выделившийся сукцинимид. Фильтрат разбавляли в 2 раза гексаном, пропускали через слой силикагеля, отгоняли растворители, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Выход 3.50 г (11.5 ммоль, 93%), желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.32 т (3H, CH_3 -этил, J_{HH} 7.2 Гц), 2.09 с (3H, CH_3 -ацетат), 4.28 к (2H, CH_2O -этил, J_{HH} 7.2 Гц), 4.42 с (2H, CH_2Br), 5.35 с (2H, фуран- CH_2O), 6.70 с (1H, H^4 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.21 (CH_3 -этил), 20.68 (CH_3 -ацетат), 22.22 (CH_2Br), 56.88 (фуран- CH_2O), 60.36 (CH_2O -этил), 110.72 (C^4 -фуран), 118.45 (C^3 -фуран), 150.58 (C^5 -фуран), 154.62 (C^2 -фуран), 162.31 ($\text{C}=\text{O}$ -фуран), 170.24 ($\text{C}=\text{O}$ -ацетат).

Этиловый эфир 2-ацетоксиметил-5-(диэтоксифосфорилметил)фуран-3-карбоновой кислоты (17). Смесь 3.84 г (12.5 ммоль) бромид **19** и 3.7 мл (20.7 ммоль) триэтилфосфита нагревали при перемешивании. В интервале температур 110–135°C происходила отгонка бромистого этила в течение 10 мин. После этого из реакционной массы отгоняли легколетучие продукты с т. кип. 30–57°C (1 мм рт. ст.). Выход 4.13 г (11.4 ммоль, 91%), светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.29–1.38 м (9H, CH_3 -фосфонат, CH_3 -эфир), 2.07 с (3H, CH_3 -ацетат), 3.21 д (2H, CH_2P , J_{PH} 20.8 Гц), 4.10 д. к (4H, CH_2O -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц, J_{PH} 13.6 Гц), 4.28 к (2H, CH_2O -эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 5.33 с (2H, фуран- CH_2O), 6.58 д (1H, H^4 -фуран, J_{HH} 3.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.21 (CH_3 -эфир), 16.43 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 5.9 Гц), 20.70 (CH_3 -ацетат), 26.57 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 142.9 Гц), 56.86 (фуран- CH_2O), 60.69 (CH_2O -эфир), 62.50 д (CH_2O -фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 6.3 Гц), 109.42 д (C^4 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 7.2 Гц), 118.52 д (C^3 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.6 Гц), 146.60 д (C^5 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 8.8 Гц), 153.32 д (C^2 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.7 Гц), 162.68 ($\text{C}=\text{O}$ -фуран), 170.26 ($\text{C}=\text{O}$ -ацетат). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 21.90 м. д.

2-Ацетоксиметил-5-метил-3-ацетилфуран (22). К раствору 3.29 г (19.1 ммоль) 2-хлорметил-5-метил-3-ацетилфурана **21** в 35 мл уксусной кислоты добавляли при перемешивании 3.20 г (39 ммоль) ацетата натрия. Образовавшуюся смесь кипятили 8 ч при перемешивании, после чего выливали в 100 мл воды, насыщали хлористым натрием и экстрагировали хлороформом (4×25 мл). Экстракт промывали 30 мл воды, 30 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, 30 мл раствора NaCl и сушили хлористым кальцием. После удаления растворителя остаток перегоняли в вакууме. Выход 2.23 г (11.4 ммоль, 60%), т. кип. 111°C (1 мм рт. ст.), т. пл. 42°C. Вещество существует в виде смеси двух конформеров в соотношении 2:1. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: общие сигналы, 2.42 с (3H, CH_3 -ацетил), 6.22 с (1H, H^4 -фуран); основной конформер, 2.10 с (3H, CH_3 -ацетат), 2.31 с (3H, CH_3 -фуран), 5.37 с (2H, CH_2O); минорный конформер, 2.05 с (3H, CH_3 -ацетат), 2.34 с (3H, CH_3 -фуран), 5.17 с (2H, CH_2O). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: основной конформер, 13.39 (CH_3 -фуран), 20.78 (CH_3 -ацетат), 29.16 (CH_3 -ацетил), 57.41 (CH_2O), 106.61 (C^4 -фуран), 125.16 (C^3 -фуран), 147.19 (C^2 -фуран), 152.72 (C^5 -фуран), 170.48 ($\text{C}=\text{O}$ -ацетат), 193.94 ($\text{C}=\text{O}$ -ацетил); минорный конформер, 11.61 (CH_3 -фуран), 20.98 (CH_3 -ацетат), 28.06 (CH_3 -ацетил), 56.41 (CH_2O), 113.60 (C^4 -фуран), 126.60 (C^3 -фуран), 151.55 (C^2 -фуран), 154.30 (C^5 -фуран), 171.03 ($\text{C}=\text{O}$ -ацетат), 192.84 ($\text{C}=\text{O}$ -ацетил).

2-Ацетоксиметил-5-бромметил-3-ацетилфуран (23). К раствору 2.11 г (10.8 ммоль) ацетилфурана **22** в 30 мл четыреххлористого углерода прибавляли при перемешивании 2.20 г (12.3 ммоль) N-бромсукцинимид и 0.20 г (1.2 ммоль) азобис(изобутиронитрила). Полученную смесь кипятили 6 ч, оставляли на ночь, затем отфильтровывали выделившийся сукцинимид. Фильтрат пропускали через слой силикагеля, отгоняли растворитель, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Выход 2.87 г (10.4 ммоль, 97%), желтое масло. Вещество существует в виде смеси двух конформеров в соотношении 2.5:1. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: общие сигналы, 2.45 с (3H, CH_3 -ацетил), 6.98 с (1H, H^4 -фуран); основной конформер,

2.11 с (3H, CH₃-ацетат), 4.46 с (2H, CH₂Br), 5.33 с (2H, CH₂O); минорный конформер, 2.08 с (3H, CH₃-ацетат), 4.60 с (2H, CH₂Br), 5.17 с (2H, CH₂O). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: основной конформер, 20.70 (CH₃-ацетат), 22.18 (CH₂Br), 29.12 (CH₃-ацетил), 57.33 (CH₂O), 110.21 (C⁴-фуран), 125.17 (C³-фуран), 150.56 (C²-фуран), 153.97 (C⁵-фуран), 170.35 (C=O-ацетат), 193.22 (C=O-ацетил); минорный конформер, 20.80 (CH₃-ацетат), 21.87 (CH₂Br), 28.18 (CH₃-ацетил), 55.99 (CH₂O), 106.61 (C⁴-фуран), 126.78 (C³-фуран), 148.71 (C²-фуран), 151.39 (C⁵-фуран), 170.80 (C=O-ацетат), 192.45 (C=O-ацетил).

2-Ацетоксиметил-5-диэтоксифосфорилметил-3-ацетилфуран (20). Смесь 3.15 г (11.4 ммоль) бромида **23** и 3.5 мл (19.6 ммоль) триэтилфосфита нагревали при перемешивании. В интервале температур 95–140°C происходила отгонка бромистого этила в течение 10 мин. После завершения реакции из образовавшейся смеси отгоняли в вакууме летучие продукты с т. кип. 30–46°C (1 мм рт. ст.). Выход 3.09 г (9.3 ммоль, 82%), светло-коричневое масло. Вещество существует в виде смеси двух конформеров в соотношении 2.5:1. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: общие сигналы, 1.28 т (6H, CH₃-фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 4.03–4.11 м (4H, CH₂O-фосфонат), 6.58 уш. с (1H, H⁴-фуран); основной конформер, 2.04 с (3H, CH₃-ацетат), 2.38 с (3H, CH₃-ацетил), 3.19 д (2H, CH₂P, J_{PH} 20.8 Гц), 5.29 с (2H, фуран-CH₂O); минорный конформер, 2.03 с (3H, CH₃-ацетат), 2.39 с (3H, CH₃-ацетил), 3.18 д (2H, CH₂P, J_{PH} 20.8 Гц), 5.28 с (2H, фуран-CH₂O). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: общие сигналы, 16.32 д (CH₃-фосфонат, ³J_{PC} 5.9 Гц), 26.45 д (CH₂P, ¹J_{PC} 142.9 Гц), 57.20 (фуран-CH₂O), 62.50 д (CH₂O-фосфонат, ²J_{PC} 6.6 Гц), 109.07 д (C⁴-фуран, ³J_{PC} 7.0 Гц), 125.26 д (C³-фуран, ⁴J_{PC} 2.6 Гц), 146.53 (C⁵-фуран, ²J_{PC} 8.6 Гц); основной конформер, 152.52 д (C²-фуран, ⁴J_{PC} 2.6 Гц), 170.26 (C=O-ацетат), 193.58 (C=O-фуран); минорный конформер, 148.15 д (C²-фуран, ⁴J_{PC} 1.9 Гц), 170.93 (C=O-ацетат), 192.50 (C=O-фуран). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_P 21.96 м. д.

Этиловый эфир 4-ацетоксиметилфуран-3-карбоновой кислоты (26). К раствору 3.63 г (21.4 ммоль) этилового эфира 4-гидроксиметилфуран-3-карбоновой кислоты **25** и 2 мл (24 ммоль)

пиридина в 50 мл этилацетата прибавляли при перемешивании раствор 1.7 мл (23.8 ммоль) хлористого ацетила в 5 мл этилацетата. Реакционную смесь перемешивали 1 ч и оставляли на ночь. На следующий день к образовавшейся смеси прибавляли 10 мл 5% соляной кислоты, отделяли органический слой, промывали его 10 мл воды, 15 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, сушили над хлористым кальцием и перегоняли. Выход 3.72 г (17.5 ммоль, 82%) ацетата **26**, т. кип. 112°C при 1 мм рт. ст. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.27 т (3H, CH₃-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 2.02 с (3H, CH₃-ацетат), 4.24 к (2H, CH₂O-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 5.15 с (2H, фуран-CH₂O), 7.41 с (1H, H⁵-фуран), 7.94 с (1H, H²-фуран). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.16 (CH₃-эфир), 20.76 (CH₃-ацетат), 56.95 (фуран-CH₂O), 60.37 (CH₂O-эфир), 117.87 (C⁴-фуран), 120.43 (C³-фуран), 142.90 (C⁵-фуран), 148.92 (C²-фуран), 162.55 (C=O-фуран), 170.64 (C=O-ацетат).

Этиловый эфир 4-ацетоксиметил-5-хлорметилфуран-3-карбоновой кислоты (27). К раствору 3.70 г (17.4 ммоль) ацетата **26** в 50 мл дихлорэтана прибавляли при перемешивании 0.8 г (26.7 ммоль) параформа и 0.6 г (4.4 ммоль) хлористого цинка. Через полученную смесь пропустили газообразный хлористый водород в течение 2 ч. Температура реакционной массы поднималась от 20 до 32°C, а затем постепенно возвращалась к исходному значению. Параформ растворялся в течение первых 15 мин, и образовывалась темно-коричневая смолистая масса, которая постепенно растворялась в дихлорэтаноле. Полученную прозрачную реакционную массу обрабатывали 25 мл воды, промывали 25 мл воды, 25 мл раствора NaCl и сушили хлористым кальцием. После отгонки растворителей остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Выход 4.08 г (15.7 ммоль, 90%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.34 т (3H, CH₃-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 2.08 с (3H, CH₃-ацетат), 4.31 к (2H, CH₂O-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 4.71 с (2H, CH₂Cl), 5.26 с (2H, фуран-CH₂O), 7.99 с (1H, H²-фуран). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.24 (CH₃-эфир), 20.91 (CH₃-ацетат), 35.25 (CH₂Cl), 55.58 (фуран-CH₂O), 60.63 (CH₂O-эфир), 118.25 (C⁴-фуран), 119.07 (C³-фуран), 148.51 (C²-фуран), 150.79

(C⁵-фуран), 162.39 (C=O-фуран), 170.72 (C=O-ацетат).

Этиловый эфир 4-ацетоксиметил-5-(диэтоксифосфорилметил)фуран-3-карбоновой кислоты (24). Смесь 2.21 г (8.5 ммоль) хлорида **27** и 3 мл (16.8 ммоль) триэтилфосфита нагревали 4 ч при 135–145°C при перемешивании. После этого из образовавшейся смеси отгоняли в вакууме летучие продукты с т. кип. 30–50°C (1 мм рт. ст.). Выход 2.88 г (7.9 ммоль, 93%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.23 т (6H, CH₃-фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 1.27 т (3H, CH₃-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 1.98 с (3H, CH₃-ацетат), 3.32 д (2H, CH₂P, J_{PH} 20.8 Гц), 4.02 д. к (4H, CH₂O-фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц, J_{PH} 15.6 Гц), 4.23 к (2H, CH₂O-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 5.13 с (2H, фуран-CH₂O), 7.87 с (1H, H²-фуран). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.17 (CH₃-эфир), 16.30 д (CH₃-фосфонат, ³J_{PC} 5.9 Гц), 20.90 (CH₃-ацетат), 25.37 д (CH₂P, ¹J_{PC} 142.2 Гц), 55.70 (фуран-CH₂O), 60.35 (CH₂O-эфир), 62.34 д (CH₂O-фосфонат, ³J_{PC} 6.4 Гц), 116.60 д (C⁴-фуран, ³J_{PC} 6.4 Гц), 119.06 д (C³-фуран, ⁴J_{PC} 3.0 Гц), 147.54 (C⁵-фуран, ²J_{PC} 10.4 Гц), 147.61 (C²-фуран), 162.20 (C=O-фуран), 170.80 (C=O-ацетат). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_p 21.99 м. д.

4-Ацетоксиметил-3-ацетилфуран (30). К раствору 2.41 г (15.2 ммоль) 4-хлорметил-3-ацетилфурана **29** в 25 мл уксусной кислоты прибавляли при перемешивании 2.30 г (28 ммоль) ацетата натрия и 0.50 г (2.7 ммоль) иодида калия. Реакционную массу кипятили при перемешивании 6 ч, затем выливали в 100 мл воды. Образовавшуюся смесь насыщали хлоридом натрия и экстрагировали хлороформом (4×20 мл). Экстракт промывали 20 мл 10%-ного раствора сульфита натрия, 25 мл воды, 25 мл раствора NaCl и сушили хлористым кальцием. Перегонкой в вакууме получали 1.69 г (9.3 ммоль, 61%) ацетата **30** с т. кип. 118°C (1 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 2.09 с (3H, CH₃-ацетат), 2.43 с (3H, CH₃-ацетил), 5.27 д (2H, фуран-CH₂O, J_{HH} 1.2 Гц), 7.45 д. т (1H, H⁵-фуран, J_{HH} 1.2, 1.6 Гц), 8.02 д (1H, H²-фуран, J_{HH} 1.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 20.90 (CH₃-ацетат), 28.06 (CH₃-ацетил), 57.58 (фуран-CH₂O), 120.94 (C⁴-фуран), 125.81 (C³-фуран), 143.04 (C⁵-фуран), 149.16 (C²-фуран), 170.66 (C=O-ацетат), 192.71 (C=O-фуран).

4-Ацетоксиметил-5-хлорметил-3-ацетилфуран (31). К раствору 1.20 г (6.6 ммоль) ацетилфурана **30** в 40 мл хлороформа прибавляли при перемешивании 0.30 г (10 ммоль) параформа и 0.22 г (1.6 ммоль) хлористого цинка. Через образовавшуюся смесь при интенсивном перемешивании пропускали хлористый водород при 30°C в течение 2 ч. Образовавшийся прозрачный раствор промывали 10 мл воды, 10 мл раствора NaCl и сушили хлористым кальцием. Отфильтровывали осушитель, фильтрат пропускали через слой силикагеля и упаривали. Остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Выход 1.49 г (6.5 ммоль, 98%), светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 2.07 с (3H, CH₃-ацетат), 2.43 с (3H, CH₃-ацетил), 4.71 с (2H, CH₂Cl), 5.28 с (2H, фуран-CH₂O), 8.01 с (1H, H²-фуран). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 20.92 (CH₃-ацетат), 28.17 (CH₃-ацетил), 35.23 (CH₂Cl), 55.93 (фуран-CH₂O), 117.93 (C⁴-фуран), 126.63 (C³-фуран), 148.71 (C²-фуран), 151.18 (C⁵-фуран), 170.79 (C=O-ацетат), 192.50 (C=O-фуран).

4-Ацетоксиметил-5-диэтоксифосфорилметил-3-ацетилфуран (28). Смесь 1.44 г (6.2 ммоль) хлорметилфурана **31** и 3 мл (16.8 ммоль) триэтилфосфита нагревали при перемешивании 30 мин интервале 90–154°C. После этого из образовавшейся смеси отгоняли в вакууме летучие продукты с т. кип. 30–50°C (1 мм рт. ст.). Выход 1.85 г (5.5 ммоль, 89%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.27 т (6H, CH₃-фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 2.01 с (3H, CH₃-ацетат), 2.40 с (3H, CH₃-ацетил), 3.38 д (2H, CH₂P, J_{PH} 20.8 Гц), 4.07 д. к (2H, CH₂O-фосфонат, J_{HH} 7.2, J_{PH} 14.8 Гц), 5.19 с (2H, фуран-CH₂O), 7.94 д (1H, H²-фуран, J_{PH} 2.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 16.33 д (CH₃-фосфонат, ³J_{PC} 5.8 Гц), 20.92 (CH₃-ацетат), 25.31 д (CH₂P, ¹J_{PC} 142.2 Гц), 28.10 (CH₃-ацетил), 55.88 (фуран-CH₂O), 62.40 д (CH₂O-фосфонат, ²J_{PC} 6.6 Гц), 116.24 д (C⁴-фуран, ³J_{PC} 8.7 Гц), 126.70 д (C³-фуран, ⁴J_{PC} 2.9 Гц), 148.05 д (C²-фуран, ⁴J_{PC} 2.5 Гц), 148.15 д (C⁵-фуран, ²J_{PC} 12.9 Гц), 170.89 (C=O-ацетат), 192.43 (C=O-фуран). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_p 22.01 м. д.

Этиловый эфир 2-(диэтоксифосфорилметил)-4-ацетоксиметил-5-метилфуран-3-карбоновой кислоты (32). К раствору 3.03 г (8.6 ммоль)

этилового эфира 2-(диэтоксифосфорилметил)-4-хлорметил-5-метилфуран-3-карбоновой кислоты **33** в 25 мл ацетонитрила прибавляли при перемешивании 1.4 г (17.0 ммоль) ацетата натрия и 0.3 г (1.6 ммоль) иодида калия. Полученную смесь перемешивали 15 ч при кипячении, отфильтровывали неорганические соли, фильтрат упаривали. Остаток растворяли в 30 мл хлороформа, промывали 15 мл 5%-ного раствора сульфата натрия, 15 мл воды, 15 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. Отфильтровывали осушитель, фильтрат пропускали через слой силикагеля и упаривали. Остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Выход 2.40 г (6.4 ммоль, 74%), светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.29 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 1.33 т (3H, CH_3 -эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 2.03 с (3H, CH_3 -ацетат), 2.31 д (3H, CH_3 -фуран, J_{RH} 1.2 Гц), 3.67 д (2H, CH_2P , J_{RH} 22.8 Гц), 4.10 д. к (4H, CH_2O -фосфонат, J_{HH} 7.2, J_{RH} 14.4 Гц), 4.29 к (2H, CH_2O -эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 5.08 с (2H, фуран- CH_2O). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 11.58 (CH_3 -фуран), 14.18 (CH_3 -эфир), 16.30 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.2 Гц), 20.95 (CH_3 -ацетат), 26.51 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 139.2 Гц), 56.87 (фуран- CH_2O), 60.31 (CH_2O -эфир), 62.35 д (CH_2O -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.4 Гц), 114.48 д (C^4 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.4 Гц), 114.93 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 8.3 Гц), 151.42 (C^2 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 13.6 Гц), 151.79 (C^5 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.3 Гц), 163.40 д ($\text{C}=\text{O}$ -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.7 Гц), 170.89 ($\text{C}=\text{O}$ -ацетат). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 21.76 м. д.

2-(Диэтоксифосфорилметил)-5-хлорметил-3-ацетилфуран (36). К раствору 4.27 г (16.4 ммоль) 2-(диэтоксифосфорилметил)-3-ацетилфурана в 40 мл хлороформа прибавляли при перемешивании 0.80 г (26.7 ммоль) параформа и 0.60 г (4.4 ммоль) хлористого цинка. Через полученную смесь при интенсивном перемешивании пропускали хлористый водород в течение 2 ч. Температура реакционной массы поднималась с 25 до 30°C, затем возвращалась к исходному значению. Параформ и хлористый цинк полностью растворялись. Реакционную массу промывали водой (2×15 мл), 15 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. Отфильтровывали осушитель, фильтрат пропускали через слой силикагеля и упаривали. Остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.)

1 ч при комнатной температуре. Выход 4.25 г (13.8 ммоль, 84%), светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.25 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 2.37 с (3H, CH_3 -ацетил), 3.70 д (2H, CH_2P , J_{RH} 20.8 Гц), 4.07 д. к (2H, CH_2O -фосфонат, J_{HH} 7.2, J_{RH} 14.4 Гц), 4.51 с (2H, CH_2Cl), 6.61 с (1H, H^4 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 16.29 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.3 Гц), 26.70 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 137.7 Гц), 29.05 (CH_3 -ацетил), 36.83 (CH_2Cl), 62.50 д (CH_2O -фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 6.2 Гц), 110.32 д (C^4 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.8 Гц), 123.22 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 7.9 Гц), 149.41 д (C^5 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.8 Гц), 153.48 д (C^2 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 13.7 Гц), 193.31 д ($\text{C}=\text{O}$ -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.1 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 20.94 м. д.

2-(Диэтоксифосфорилметил)-5-метил-3-ацетилфуран (37). К раствору 4.17 г (13.5 ммоль) хлорметилфурана **36** в 20 мл уксусной кислоты прибавляли при перемешивании 2.3 мл воды, затем 3.5 г (53.8 мг-атом) цинкового порошка. Температура реакционной массы поднималась с 25 до 33°C. После этого ее перемешивали 8 ч при 80°C, выливали в 100 мл воды и экстрагировали хлороформом (4×20 мл). Экстракт промывали 25 мл воды, 25 мл раствора NaCl, сушили сульфатом натрия и перегоняли в вакууме. Выход 1.75 г (6.4 ммоль, 47%), т. кип. 160°C (1 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.22 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 2.23 с (3H, CH_3 -фуран), 2.32 с (3H, CH_3 -ацетил), 3.64 д (2H, CH_2P , J_{RH} 22.4 Гц), 4.04 д. к (2H, CH_2O -фосфонат, J_{HH} 7.2, J_{RH} 14.4 Гц), 6.18 с (1H, H^4 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 13.26 (CH_3 -фуран), 16.23 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.3 Гц), 26.40 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 138.2 Гц), 29.03 (CH_3 -ацетил), 62.29 д (CH_2O -фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 6.3 Гц), 106.42 д (C^4 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.4 Гц), 123.11 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 8.1 Гц), 149.76 д (C^2 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 14.78 Гц), 151.51 д (C^5 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.6 Гц), 193.97 д ($\text{C}=\text{O}$ -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.2 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 21.90 м. д.

2-(Диэтоксифосфорилметил)-4-хлорметил-5-метил-3-ацетилфуран (38). К раствору 1.75 г (6.4 ммоль) кетофосфоната **37** в 30 мл хлороформа прибавляли при перемешивании 0.34 г (11.3 ммоль) параформа и 0.24 г (1.8 ммоль) хлористого цинка. Через образовавшуюся смесь пропускали при интенсивном перемешивании

хлористый водород в течение 3 ч. Температура реакционной массы поднималась с 25 до 26°C, затем возвращалась к исходному значению. Реакционная масса становилась прозрачной. Ее промывали 15 мл воды, 15 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. Отфильтровывали осушитель, фильтрат пропускали через слой силикагеля и упаривали. Остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Выход 1.60 г (4.8 ммоль, 75%), светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.29 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 2.30 д (3H, CH_3 -фуран, J_{RH} 1.6 Гц), 2.56 с (3H, CH_3 -ацетил), 3.59 д (2H, CH_2P , J_{RH} 22.0 Гц), 4.10 д. к (2H, CH_2O -фосфонат, J_{HH} 7.2, J_{RH} 14.8 Гц), 4.66 с (2H, CH_2Cl). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 11.30 (CH_3 -фуран), 16.30 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.1 Гц), 27.36 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 139.3 Гц), 30.34 (CH_3 -ацетил), 36.74 (CH_2Cl), 62.57 д (CH_2O -фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 6.5 Гц), 116.49 д (C^4 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.5 Гц), 122.58 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 8.1 Гц), 150.17 д (C^2 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 13.4 Гц), 151.30 д (C^5 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.2 Гц), 193.81 д ($\text{C}=\text{O}$ -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.4 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 21.08 м. д.

2-(Диэтоксифосфорилметил)-4-ацетоксиметил-5-метил-3-ацетилфуран (34). К раствору 1.55 г (4.7 ммоль) хлорида **38** в 25 мл ацетонитрила прибавляли при перемешивании 0.80 г (9.8 ммоль) ацетата натрия и 0.3 г (1.6 ммоль) иодистого калия. Реакционную массу кипятили 15 ч при перемешивании, отфильтровывали осадок и упаривали. Остаток растворяли в 40 мл хлороформа, промывали раствором NaCl (2×15 мл) и сушили сульфатом натрия. Раствор пропускали через слой силикагеля и упаривали. Остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Выход 1.23 г (3.5 ммоль, 74%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.29 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 2.03 с (3H, CH_3 -ацетат), 2.31 д (3H, CH_3 -фуран, J_{RH} 1.6 Гц), 2.50 с (3H, CH_3 -ацетил), 3.61 д (2H, CH_2P , J_{RH} 22.0 Гц), 4.10 д. к (4H, CH_2O -фосфонат, J_{HH} 7.2, J_{RH} 14.4 Гц), 5.08 с (2H, CH_2O). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 11.50 (CH_3 -фуран), 16.29 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.1 Гц), 20.95 (CH_3 -ацетат), 27.10 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 139.1 Гц), 30.31 (CH_3 -ацетил), 56.90 (CH_2O), 62.48 д (CH_2O -фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 6.4 Гц), 113.91 д (C^4 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.3 Гц), 123.32

д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 8.0 Гц), 150.13 д (C^2 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 13.6 Гц), 151.90 д (C^5 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.1 Гц), 170.76 ($\text{C}=\text{O}$ -ацетат), 194.16 д ($\text{C}=\text{O}$ -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.4 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 21.42 м. д.

Этиловый эфир 3-хлорметил-4-(диэтоксифосфорилметил)-5-метилфуран-2-карбоновой кислоты (41). К раствору 2.50 г (7.2 ммоль) этилового эфира 3-(метоксиметил)-4-(диэтоксифосфорилметил)-5-метилфуран-2-карбоновой кислоты **40** в 40 мл хлороформа прибавляли при перемешивании 2 мл (22.1 ммоль) дихлорметилметилового эфира и 0.45 г (3.3 ммоль) хлористого цинка. Полученную смесь перемешивали 4 ч при 55–60°C, обрабатывали 20 мл воды, промывали 10 мл воды, 10 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. Раствор пропускали через слой силикагеля и упаривали. Остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Выход 2.30 г (6.5 ммоль, 90%), светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.29 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 1.40 т (3H, CH_3 -эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 2.36 д (3H, CH_3 -фуран, J_{RH} 3.2 Гц), 3.03 д (2H, CH_2P , J_{RH} 20.4 Гц), 4.08 д. к (4H, CH_2O -фосфонат, J_{HH} 7.2, J_{RH} 14.4 Гц), 4.39 к (2H, CH_2O -эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 4.98 с (2H, CH_2Cl). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 12.27 д (CH_3 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.3 Гц), 14.38 (CH_3 -эфир), 16.44 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.6 Гц), 27.80 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 144.3 Гц), 35.01 (CH_2Cl), 60.06 (CH_2O -эфир), 62.40 д (CH_2O -фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 6.8 Гц), 112.64 д (C^4 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 9.6 Гц), 130.69 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 2.5 Гц), 139.13 (C^2 -фуран), 154.26 д (C^5 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 8.3 Гц), 158.71 ($\text{C}=\text{O}$ -фуран). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 25.82 м. д.

Этиловый эфир 3-ацетоксиметил-4-(диэтоксифосфорилметил)-5-метилфуран-2-карбоновой кислоты (39). К раствору 2.25 г (6.4 ммоль) хлорида **41** в 25 мл ацетонитрила прибавляли при перемешивании 1.1 г (13.4 ммоль) ацетата натрия и 0.3 г (1.6 ммоль) иодида калия. Полученную смесь перемешивали 10 ч при кипячении, отфильтровывали неорганические соли, фильтрат упаривали. Остаток растворяли в 30 мл хлороформа, промывали 15 мл 5%-ного раствора сульфита натрия, 15 мл воды, 15 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. Отфильтровывали осушитель, фильтрат пропускали через слой силикагеля и упаривали. Остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт.

ст.) 1 ч при комнатной температуре. Выход 1.58 г (4.2 ммоль, 65%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.28 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 1.37 т (3H, CH_3 -эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 2.06 с (3H, CH_3 -ацетат), 2.36 д (3H, CH_3 -фуран, J_{RH} 3.6 Гц), 3.01 д (2H, CH_2P , J_{RH} 20.4 Гц), 4.06 д. к (4H, CH_2O -фосфонат, J_{HH} 7.2, J_{RH} 14.8 Гц), 4.37 к (2H, CH_2O -эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 5.36 с (2H, фуран- CH_2O). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 12.34 д (CH_3 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.4 Гц), 14.31 (CH_3 -эфир), 16.44 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 5.9 Гц), 20.87 (CH_3 -ацетат), 21.90 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 143.5 Гц), 56.36 (фуран- CH_2O), 60.95 (CH_2O -эфир), 62.16 д (CH_2O -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.9 Гц), 113.10 д (C^4 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 10.0 Гц), 128.87 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 3.3 Гц), 140.15 уш. с (C^2 -фуран), 154.04 (C^5 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 9.3 Гц), 159.11 ($\text{C}=\text{O}$ -фуран), 170.62 ($\text{C}=\text{O}$ -ацетат). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 25.94 м. д.

Метилловый эфир 3-метоксиметил-4-ацетоксиметил-5-метилфуран-2-карбоновой кислоты (44). К раствору 2.74 г (11.8 ммоль) метилового эфира 3-метоксиметил-4-хлорметил-5-метилфуран-2-карбоновой кислоты **43** в 30 мл ацетонитрила прибавляли при перемешивании 2.00 г (24 ммоль) ацетата натрия и 0.40 г (2.2 ммоль) иодистого калия. Полученную смесь кипятили при перемешивании 14 ч, отфильтровывали неорганические соли, фильтрат упаривали досуха. Остаток растворяли в 40 мл хлороформа, промывали 20 мл 5%-ного раствора сульфата натрия, 20 мл воды, 20 мл раствора NaCl и сушили хлористым кальцием. Раствор пропускали через слой силикагеля, отгоняли хлороформ, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Выход 2.54 г (9.9 ммоль, 84%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.06 с (3H, CH_3 -ацетат), 2.40 с (3H, CH_3 -фуран), 3.37 с (3H, CH_3O -эфир), 3.90 с (3H, CH_3O -фуроат), 4.73 с (2H, CH_2O -эфир), 5.02 с (2H, CH_2O -ацетат). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 12.17 (CH_3 -фуран), 20.86 (CH_3 -ацетат), 51.79 (CH_3O -фуроат), 56.13 (CH_3O -эфир), 58.23 (CH_2O -эфир), 64.07 (CH_2O -ацетат), 117.99 (C^4 -фуран), 131.32 (C^3 -фуран), 139.15 (C^2 -фуран), 155.60 (C^5 -фуран), 159.37 ($\text{C}=\text{O}$ -фуроат), 170.76 ($\text{C}=\text{O}$ -ацетат).

Хлорангидрид 3-метоксиметил-4-хлорметил-5-метилфуран-2-карбоновой кислоты (46).

К раствору 2.54 г (9.9 ммоль) ацетата **44** в 30 мл этанола прибавляли при перемешивании 1.40 г (24 ммоль) гидроксида калия. Полученную смесь кипятили при перемешивании 10 ч, охлаждали до комнатной температуры и прибавляли 2 экв. этанольного раствора хлористого водорода. Реакционную массу перемешивали 40 мин, отфильтровывали хлористый калий и промывали его 10 мл этанола. Объединенные растворы упаривали, остаток растворяли в 50 мл этилацетата и прибавляли 4 мл (55 ммоль) хлористого тионила и 3 капли ДМФА. Реакционную массу кипятили 6 ч, затем перегоняли в вакууме. Выход 1.65 г (7.5 моль, 75%), светло-желтое масло, т. кип. 122–123°C (1 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.48 с (3H, CH_3 -фуран), 3.42 с (3H, CH_3O -эфир), 4.59 с (2H, CH_2Cl), 4.76 с (2H, CH_2O -эфир). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 12.46 (CH_3 -фуран), 34.98 (CH_2Cl), 58.80 (CH_3O -эфир), 64.35 (CH_2O -эфир), 122.19 (C^4 -фуран), 135.22 (C^3 -фуран), 139.97 (C^2 -фуран), 156.42 (C^5 -фуран), 158.60 ($\text{C}=\text{O}$).

Диэтиловый эфир (3-метоксиметил-4-хлорметил-5-метил-2-фурил)малоновой кислоты (47). К раствору этоксимагниевого производного малонового эфира, полученного из 0.2 г (8.3 мг-атом) магния, 1.4 мл (9.2 ммоль) диэтилмалоната и 1.7 мл (29 ммоль) абсолютного этанола в 40 мл диэтилового эфира прибавляли при перемешивании при 5–6°C раствор 1.65 г (7.5 ммоль) хлорангидрида **46** в 5 мл диэтилового эфира. Реакционную массу перемешивали 3 ч до достижения комнатной температуры и оставляли на ночь. На следующий день ее обрабатывали 25 мл 10%-ной соляной кислоты, отделяли органический слой, водный слой экстрагировали 15 мл диэтилового эфира. Объединенные вытяжки промывали 15 мл воды, 15 мл раствора NaCl и сушили хлористым кальцием. Раствор пропускали через слой силикагеля и упаривали, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Выход 1.96 г (5.7 ммоль, 78%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.26–1.31 м (6H, CH_3 -этил), 2.39 с (3H, CH_3 -фуран), 3.38 с (3H, CH_3O -эфир), 4.28 к (4H, CH_2O -этил, J_{HH} 7.2 Гц), 4.58 с (2H, CH_2Cl), 4.84 с (2H, CH_2O -эфир), 5.15 с (1H, CH -малонат). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} ,

м. д.: 12.26 (CH₃-фуран), 13.98 (CH₃-этил), 35.24 (CH₂Cl), 58.48 (CH₃O-эфир), 61.45 (CH₂O-этил), 61.90 (CH₂O-этил), 64.35 (CH₂O-эфир), 64.46 (CH-малонат), 121.46 (C⁴-фуран), 135.59 (C³-фуран), 145.37 (C²-фуран), 155.85 (C⁵-фуран), 164.50 (C=O-малонат), 178.84 (C=O-кетон).

3-Метоксиметил-4-хлорметил-5-метил-2-ацетилфуран (48). К раствору 2.89 г (8.4 ммоль) малоната **47** в 15 мл уксусной кислоты прибавляли при перемешивании 5 мл концентрированной соляной кислоты. Полученную смесь нагревали при перемешивании 6 ч при 80°C, затем выливали в 60 мл воды и насыщали хлористым натрием. Целевой продукт экстрагировали хлороформом (4×20 мл), экстракт промывали 20 мл воды, 10 мл раствора NaCl и сушили хлористым кальцием. Перегонкой в вакууме выделили 0.56 г (2.6 ммоль, 31%) ацетилфурана **48** в виде бесцветного масла, т. кип. 128–130°C (1 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 2.41 с (3H, CH₃-фуран), 2.47 с (3H, CH₃-ацетил), 3.40 с (3H, CH₃O-эфир), 4.59 с (2H, CH₂Cl), 4.82 с (2H, CH₂O-эфир). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 12.14 (CH₃-фуран), 27.00 (CH₃-ацетил), 35.65 (CH₂Cl), 58.52 (CH₃O-эфир), 64.50 (CH₂O-эфир), 120.56 (C⁴-фуран), 129.53 (C³-фуран), 147.23 (C²-фуран), 154.41 (C⁵-фуран), 188.83 (C=O).

3-Метоксиметил-4-иодметил-5-метил-2-ацетилфуран (49). К раствору 1.42 г (7.6 ммоль) дигидрата иодида натрия в ацетоне прибавляли раствор 0.82 г (3.8 ммоль) хлорида **48** в 5 мл ацетона. Реакционную смесь оставляли на ночь при комнатной температуре в темноте, затем растворяли в 60 мл воды и экстрагировали хлороформом (4×15 мл). Экстракт промывали 30 мл 5%-ного раствора сульфита натрия, 20 мл раствора NaCl и сушили хлористым кальцием. Раствор упаривали, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре в темноте. Выход 1.07 г (3.5 ммоль, 93%), светло-желтое масло, заметно темнеющее при действии солнечного света. Соединение в растворе существует в виде смеси конформеров в соотношении 2.9:1. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: общие сигналы, 2.29 с (3H, CH₃-фуран), 3.41 с (3H, CH₃O-эфир); основной конформер, 2.45 с (3H, CH₃-ацетил), 4.36 с (2H, CH₂I), 4.80 с (2H, CH₂O-эфир); минорный

конформер, 2.47 с (3H, CH₃-ацетил), 4.28 с (2H, CH₂I), 4.74 с (2H, CH₂O-эфир). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: общие сигналы, 58.56 (CH₃O-эфир), 64.51 (CH₂O-эфир); основной конформер, –6.62 (CH₂I), 12.38 (CH₃-фуран), 27.01 (CH₃-ацетил), 121.83 (C⁴-фуран), 129.12 (C³-фуран), 147.20 (C²-фуран), 153.42 (C⁵-фуран), 188.79 (C=O); минорный конформер, –8.54 (CH₂I), 12.52 (CH₃-фуран), 26.86 (CH₃-ацетил), 120.52 (C⁴-фуран), 130.62 (C³-фуран), 146.09 (C²-фуран), 153.40 (C⁵-фуран), 188.71 (C=O).

3-Метоксиметил-4-(диэтоксифосфорилметил)-5-метил-2-ацетилфуран (50). Смесь 1.07 г (3.5 ммоль) иодида **49** и 2 мл (11.1 ммоль) триэтилфосфита нагревали при перемешивании до 145°C в течение 15 мин до прекращения отгонки иодистого этила. После этого из реакционной массы отгоняли летучие продукты с т. кип. 30–51°C (1 мм рт. ст.). Выход 0.92 г (2.9 ммоль, 83%), светло-желтое сиропобразное вещество. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.23–1.30 м (6H, CH₃-фосфонат), 2.34 д (3H, CH₃-фуран, J_{PH} 3.6 Гц), 2.44 с (3H, CH₃-ацетил), 3.06 д (2H, CH₂P, J_{PH} 20.8 Гц), 3.34 с (3H, CH₃O-эфир), 4.06 д. к (2H, CH₂OP, J_{HH} 7.2, J_{PH} 14.4 Гц), 4.79 с (2H, CH₂O-эфир). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 12.42 д (CH₃-фуран, ⁴J_{PC} 1.7 Гц), 16.44 д (CH₃-фосфонат, ³J_{PC} 6.0 Гц), 21.79 д (CH₂P, ¹J_{PC} 142.8 Гц), 26.92 (CH₃-ацетил), 58.23 (CH₃O-эфир), 62.20 д (CH₂OP, ²J_{PC} 6.7 Гц), 64.46 (CH₂O-эфир), 114.13 д (C⁴-фуран, ²J_{PC} 10.1 Гц), 130.23 д (C³-фуран, ³J_{PC} 3.4 Гц), 147.26 д (C²-фуран, ⁴J_{PC} 0.9 Гц), 153.65 д (C⁵-фуран, ³J_{PC} 7.7 Гц), 188.65 (C=O). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_P 26.68 м. д.

Этиловый эфир 2-(ацетоксиметил)-4-(диэтоксифосфорилметил)-5-метилфуран-3-карбоновой кислоты (51). К раствору 2.64 г (7.5 ммоль) этилового эфира 2-хлорметил-4-(диэтоксифосфорилметил)-5-метилфуран-3-карбоновой кислоты **52** в 30 мл ацетонитрила прибавляли при перемешивании 1.20 г (14.6 ммоль) ацетата натрия и 0.3 г (1.6 ммоль) иодида калия. Образовавшуюся смесь кипятили 10 ч, отфильтровывали осадок, промывали его 5 мл ацетонитрила, фильтрат упаривали досуха. Остаток растворяли в 40 мл хлороформа, промывали 15 мл 10%-ного раствора сульфита натрия, 15 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. Раствор пропускали через слой силикаге-

ля и упаривали, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Выход 2.14 г (5.7 ммоль, 76%), желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.26 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 1.35 т (3H, CH_3 -эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 2.09 с (3H, CH_3 -ацетат), 2.30 д (3H, CH_3 -фуран, J_{RH} 4.4 Гц), 3.26 д (2H, CH_2P , J_{RH} 20.8 Гц), 4.05 д. к (4H, CH_2O -фосфонат, J_{HH} 7.2, J_{PH} 14.4 Гц), 4.31 к (2H, CH_2O -эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 5.30 с (2H, фуран- $\text{C}-\text{H}_2\text{O}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 11.85 д (CH_3 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.4 Гц), 14.17 (CH_3 -эфир), 16.37 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.2 Гц), 20.87 (CH_3 -ацетат), 21.81 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 142.1 Гц), 57.47 (фуран- CH_2O), 60.52 (CH_2O -эфир), 61.88 д (CH_2O -фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 6.7 Гц), 110.55 д (C^4 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 10.9 Гц), 117.04 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 2.8 Гц), 151.05 д (C^5 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 9.3 Гц), 152.16 (C^2 -фуран), 163.27 ($\text{C}=\text{O}$ -фуран), 170.40 ($\text{C}=\text{O}$ -ацетат). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 26.55 м. д.

4-(Диэтоксифосфорилметил)-5-хлорметил-3-ацетилфуран (55). К раствору 4.87 г (18.7 ммоль) 4-(диэтоксифосфорилметил)-3-ацетилфурана **54** в 50 мл хлороформа прибавляли при перемешивании 0.84 г (28 ммоль) параформа и 0.63 г (4.7 ммоль) хлористого цинка. Через реакционную массу при интенсивном перемешивании пропускали хлористый водород. Температура реакционной массы постепенно повышалась с 25 до 32°C, затем опускалась. Для завершения реакции полученную смесь выдерживали 1 ч при 40°C, обрабатывали 20 мл воды, промывали 20 мл воды, 20 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. Отфильтровывали осушитель, раствор пропускали через слой силикагеля и упаривали. Остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Выход 5.45 г (17.7 ммоль, 94%), светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.24 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 2.40 с (3H, CH_3 -ацетил), 3.26 д (2H, CH_2P , J_{RH} 22.0 Гц), 4.06 д. к (2H, CH_2OP , J_{HH} 7.2, J_{RH} 14.8 Гц), 4.67 с (2H, CH_2Cl), 7.99 с (1H, H^2 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 16.31 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.1 Гц), 20.86 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 140.3 Гц), 28.34 (CH_3 -ацетил), 35.36 (CH_2Cl), 62.17 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.6 Гц), 113.89 д (C^4 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 11.0 Гц), 126.31 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 3.4 Гц), 148.78 уш. с (C^2 -фуран), 150.30 д (C^5 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 8.8

Гц), 192.96 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 25.50 м. д.

4-(Диэтоксифосфорилметил)-5-метил-3-ацетилфуран (56). К раствору 5.45 г (17.7 ммоль) хлорметилфурана **55** в 30 мл ледяной уксусной кислоты прибавляли при перемешивании 3.5 мл воды и через 10 мин 4.20 г (65 мг-атом) цинкового порошка. Реакционная масса разогревалась до 36°C. Ее перемешивали 6 ч при 90°C, затем выливали в 100 мл воды, насыщали хлористым натрием и экстрагировали хлороформом (3×30 мл). Экстракт промывали 25 мл воды, 25 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. Перегонкой в вакууме выделяли 3.54 г (12.9 ммоль, 73%) фосфоната **56** в виде бесцветного масла, т. кип. 156–158°C (1 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.15 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 2.19 д (3H, CH_3 -фуран, J_{RH} 4.4 Гц), 2.29 с (3H, CH_3 -ацетил), 3.25 д (2H, CH_2P , J_{RH} 21.2 Гц), 4.06 д. к (2H, CH_2OP , J_{HH} 7.2, J_{RH} 14.4 Гц), 7.99 с (1H, H^2 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 11.58 (CH_3 -фуран), 16.25 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.3 Гц), 20.98 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 141.2 Гц), 28.05 (CH_3 -ацетил), 61.72 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.5 Гц), 108.95 д (C^4 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 11.1 Гц), 126.27 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 2.8 Гц), 147.03 уш. с (C^2 -фуран), 152.39 д (C^5 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 9.4 Гц), 193.31 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 26.88 м. д.

2-Хлорметил-4-(диэтоксифосфорилметил)-5-метил-3-ацетилфуран (57). К раствору 3.16 г (11.5 ммоль) ацетилфурана **56** в 40 мл хлороформа прибавляли при перемешивании 0.60 г (20 ммоль) параформа и 0.40 г (3.0 ммоль) хлористого цинка и через полученную смесь пропускали при перемешивании хлористый водород при 40°C в течение 2 ч. После этого реакционную массу промывали раствором NaCl (2×15 мл) и сушили сульфатом натрия. Отфильтровывали осушитель, раствор пропускали через слой силикагеля и упаривали. Остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Выход 2.93 г (9.1 ммоль, 79%), светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.23 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 2.26 д (3H, CH_3 -фуран, J_{RH} 4.0 Гц), 2.53 с (3H, CH_3 -ацетил), 3.20 д (2H, CH_2P , J_{RH} 20.8 Гц), 4.01 д. к (2H, CH_2OP , J_{HH} 7.2, J_{RH} 14.8 Гц), 4.75 с (2H, CH_2Cl). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 11.63 д (CH_3 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.3 Гц), 16.36 д (CH_3 -фос-

фонат, $^3J_{PC}$ 6.1 Гц), 21.99 д (CH_2P , $^1J_{PC}$ 142.1 Гц), 30.49 (CH_3 -ацетил), 36.73 (CH_2Cl), 61.83 д (CH_2OP , $^2J_{PC}$ 6.6 Гц), 110.37 д (C^4 -фуран, $^2J_{PC}$ 10.9 Гц), 124.54 д (C^3 -фуран, $^3J_{PC}$ 2.4 Гц), 151.24 д (C^5 -фуран, $^3J_{PC}$ 9.3 Гц), 151.75 уш. с (C^2 -фуран), 194.20 ($C=O$). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$): δ_P 26.22 м. д.

2-Ацетоксиметил-4-(диэтоксифосфорилметил)-5-метил-3-ацетилфуран (53). К раствору 2.93 г (9.1 ммоль) хлорметилфурана **57** в 40 мл ацетонитрила прибавляли при перемешивании 1.50 г (18.3 ммоль) ацетата натрия и 0.30 г (1.6 ммоль) иодида калия. Полученную смесь кипятили 10 ч, затем отфильтровывали осадок, фильтрат упаривали досуха. Остаток растворяли в 50 мл хлороформа, промывали 20 мл 10%-ного раствора сульфата натрия, 20 мл раствора $NaCl$ и сушили сульфатом натрия. Отфильтровывали осушитель, фильтрат пропускали через слой силикагеля и упаривали. Остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Выход 1.97 г (5.7 ммоль, 63%), светло-коричневое масло. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.23 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 2.09 с (3H, CH_3 -ацетат), 2.27 д (3H, CH_3 -фуран, J_{RH} 4.0 Гц), 2.51 с (3H, CH_3 -ацетил), 3.24 д (2H, CH_2P , J_{RH} 20.8 Гц), 4.04 д. к (2H, CH_2OP , J_{HH} 7.2, J_{RH} 14.4 Гц), 5.23 с (2H, фуран- CH_2O). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 11.61 д (CH_3 -фуран, $^4J_{PC}$ 2.2 Гц), 16.38 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{PC}$ 6.2 Гц), 20.74 (CH_3 -ацетат), 21.78 д (CH_2P , $^1J_{PC}$ 141.8 Гц), 30.55 (CH_3 -ацетил), 57.26 (фуран- CH_2O), 61.93 д (CH_2OP , $^2J_{PC}$ 6.6 Гц), 110.22 д (C^4 -фуран, $^2J_{PC}$ 10.9 Гц), 125.58 д (C^3 -фуран, $^3J_{PC}$ 2.3 Гц), 150.71 уш. с (C^2 -фуран), 151.03 д (C^5 -фуран, $^3J_{PC}$ 9.5 Гц), 170.35 ($C=O$ -ацетил), 194.93 ($C=O$). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$): δ_P 26.55 м. д.

Метанолиз ацетатов (общая методика). К раствору 10 ммоль ацетата **7, 8, 17, 20, 24, 28, 32, 34, 51** или **53** в 30 мл метанола прибавляли при комнатной температуре раствор 10.5 ммоль метилата натрия в 10 мл метанола. Образовавшуюся смесь выдерживали 12 ч, подкисляли ледяной уксусной кислотой до pH 5 и упаривали. Остаток растворяли в 40 мл хлористого метилена, промывали 15 мл воды, 15 мл раствора $NaCl$ и сушили сульфатом натрия. Отфильтровывали осушитель, фильтрат пропускали через слой силикагеля и упаривали. Остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре.

Метилловый эфир 3-гидроксиметил-5-(диэтоксифосфорилметил)фуран-2-карбоновой кислоты (7a). Выход 78%, светло-желтое масло. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.30 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 3.26 д (2H, CH_2P , J_{RH} 21.2 Гц), 3.88 с (3H, CH_3O), 4.10 д. к (4H, CH_2OP , J_{HH} 7.2, J_{RH} 14.4 Гц), 4.73 с (2H, фуран- CH_2O), 6.46 с (1H, H^4 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 16.30 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{PC}$ 6.1 Гц), 26.96 д (CH_2P , $^1J_{PC}$ 141.9 Гц), 52.04 (CH_3O), 56.87 (фуран- CH_2O), 62.69 д (CH_2OP , $^2J_{PC}$ 6.6 Гц), 111.62 д (C^4 -фуран, $^3J_{PC}$ 8.4 Гц), 137.77 д (C^3 -фуран, $^4J_{PC}$ 3.4 Гц), 138.92 д (C^2 -фуран, $^4J_{PC}$ 3.2 Гц), 149.59 д (C^5 -фуран, $^2J_{PC}$ 8.5 Гц), 159.97 ($C=O$). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$): δ_P 21.55 м. д.

3-Гидроксиметил-5-(диэтоксифосфорилметил)-2-ацетилфуран (8a). Выход 74%, светло-желтое масло. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: общие сигналы, 1.27 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 4.04–4.14 м (4H, CH_2OP), 6.41 д (1H, H^4 -фуран, J_{RH} 2.8 Гц); основной конформер, 2.44 с (3H, CH_3 -ацетил), 3.23 д (2H, CH_2P , J_{RH} 21.2 Гц), 4.63 с (2H, фуран- CH_2O); минорный конформер, 2.43 с (3H, CH_3 -ацетил), 3.45 д (2H, CH_2P , J_{RH} 22.4 Гц), 4.60 с (2H, фуран- CH_2O). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: общие сигналы, 27.19 д (CH_2P , $^1J_{PC}$ 141.9 Гц), 62.62 д (CH_2OP , $^2J_{PC}$ 6.6 Гц), 129.17 (C^3 -фуран), 149.59 д (C^5 -фуран, $^2J_{PC}$ 9.0 Гц); основной конформер, 16.30 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{PC}$ 5.8 Гц), 26.34 (CH_3 -ацетил), 57.25 (фуран- CH_2O), 112.20 д (C^4 -фуран, $^3J_{PC}$ 6.6 Гц), 148.34 д (C^2 -фуран, $^4J_{PC}$ 4.0 Гц), 189.46 ($C=O$); минорный конформер, 16.06 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{PC}$ 6.5 Гц), 26.20 (CH_3 -ацетил), 57.31 (фуран- CH_2O), 110.86 д (C^4 -фуран, $^3J_{PC}$ 6.5 Гц), 147.89 уш. с (C^2 -фуран), 188.21 ($C=O$). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P , м. д.: 21.34 (основной конформер), 20.20 (минорный конформер). Соотношение конформеров 3.3:1.

Метилловый эфир 2-гидроксиметил-5-(диэтоксифосфорилметил)фуран-3-карбоновой кислоты (17a). Выход 65%, светло-коричневое масло. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.28 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 3.18 д (2H, CH_2P , J_{RH} 21.2 Гц), 3.82 с (3H, CH_3O), 4.08 д. к (4H, CH_2OP , J_{HH} 7.2, J_{RH} 14.8 Гц), 4.77 с (2H, фуран- CH_2O), 6.51 с (1H, H^4 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 16.35 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{PC}$ 5.9 Гц),

26.38 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 141.3 Гц), 51.86 (CH_3O), 56.80 (фуран- CH_2O), 62.57 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.6 Гц), 109.08 д (C^4 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 7.3 Гц), 115.70 д (C^3 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.3 Гц), 145.01 д (C^5 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 9.2 Гц), 160.49 д (C^2 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.4 Гц), 164.60 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 22.27 м. д.

2-Гидроксиметил-5-(диэтоксифосфорилметил)-3-ацетилфуран (20a). Выход 71%, светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.26 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 2.34 с (3H, CH_3 -ацетил), 3.16 д (2H, CH_2P , J_{PH} 21.2 Гц), 4.06 д.к (4H, CH_2OP , J_{HH} 7.2, J_{PH} 15.2 Гц), 4.65 с (2H, фуран- CH_2O), 6.56 с (1H, H^4 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 16.32 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 5.9 Гц), 26.26 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 141.3 Гц), 28.80 (CH_3 CH_3 -ацетил), 57.26 (фуран- CH_2O), 62.57 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.6 Гц), 109.10 д (C^4 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 7.0 Гц), 123.86 уш.с (C^3 -фуран), 144.88 д (C^5 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 8.6 Гц), 160.21 (C^2 -фуран), 195.93 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 22.20 м. д.

Метилвый эфир 2-(диэтоксифосфорилметил)-4-гидроксиметил-5-метилфуран-3-карбоновой кислоты (32a). Выход 75%, светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.27 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 2.25 д (3H, CH_3 -фуран, J_{PH} 1.2 Гц), 3.60 д (2H, CH_2P , J_{PH} 22.4 Гц), 3.86 с (3H, CH_3O), 4.08 д.к (4H, CH_2OP , J_{HH} 7.2, J_{PH} 14.8 Гц), 4.47 с (2H, фуран- CH_2O). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 11.32 (CH_3 -фуран), 16.28 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.2 Гц), 26.23 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 139.5 Гц), 51.86 (CH_3O), 55.25 (фуран- CH_2O), 62.45 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.5 Гц), 119.88 д (C^4 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.5 Гц), 114.95 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 8.3 Гц), 149.02 д (C^5 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.4 Гц), 151.09 д (C^2 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 13.7 Гц), 165.26 д ($\text{C}=\text{O}$, $^4J_{\text{PC}}$ 2.6 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 21.50 м. д.

2-(Диэтоксифосфорилметил)-4-гидроксиметил-5-метил-3-ацетилфуран (34a). Выход 75%, светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.30 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 2.26 д (3H, CH_3 -фуран, J_{PH} 2.0 Гц), 2.61 с (3H, CH_3 -ацетил), 3.54 д (2H, CH_2P , J_{PH} 22.0 Гц), 4.10 д.к (4H, CH_2OP , J_{HH} 7.2, J_{PH} 14.8 Гц), 4.41 с (2H, фуран- CH_2O). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 11.22 (CH_3 -фуран), 16.30 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.0 Гц), 26.23 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 139.5 Гц), 29.90 (CH_3 -ацетил), 55.33 (фуран- CH_2O), 62.76 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$

6.7 Гц), 120.05 д (C^4 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.3 Гц), 124.98 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 7.9 Гц), 149.01 д (C^5 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.3 Гц), 150.16 д (C^2 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 13.1 Гц), 196.27 д ($\text{C}=\text{O}$, $^4J_{\text{PC}}$ 2.1 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 20.42 м. д.

Метилвый эфир 2-гидроксиметил-4-(диэтоксифосфорилметил)-5-метилфуран-3-карбоновой кислоты (51a). Выход 78%, светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.24 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 2.25 д (3H, CH_3 -фуран, J_{PH} 4.4 Гц), 3.19 д (2H, CH_2P , J_{PH} 20.8 Гц), 3.85 с (3H, CH_3O), 4.02 д.к (4H, CH_2OP , J_{HH} 7.2, J_{PH} 14.4 Гц), 4.71 с (2H, фуран- CH_2O). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 11.65 д (CH_3 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.4 Гц), 16.37 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.1 Гц), 22.07 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 142.6 Гц), 51.62 (CH_3O), 57.12 (фуран- CH_2O), 61.90 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.6 Гц), 109.84 д (C^4 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 11.1 Гц), 114.75 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 1.9 Гц), 149.56 д (C^5 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 9.6 Гц), 159.57 уш.с (C^2 -фуран), 165.04 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 26.52 м. д.

2-Гидроксиметил-4-(диэтоксифосфорилметил)-5-метил-3-ацетилфуран (53a). Выход 78%, светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.26 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 2.26 д (3H, CH_3 -фуран, J_{PH} 4.4 Гц), 2.57 с (3H, CH_3 -ацетил), 3.18 д (2H, CH_2P , J_{PH} 20.8 Гц), 4.04 д.к (4H, CH_2OP , J_{HH} 7.2, J_{PH} 14.4 Гц), 4.65 с (2H, фуран- CH_2O). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 11.56 (CH_3 -фуран), 16.37 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.1 Гц), 22.48 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 142.9 Гц), 30.37 (CH_3 -ацетил), 57.31 (фуран- CH_2O), 62.19 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.8 Гц), 109.06 д (C^4 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 10.8 Гц), 124.04 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 1.9 Гц), 149.64 д (C^5 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 9.7 Гц), 158.36 уш.с (C^2 -фуран), 196.39 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 26.10 м. д.

Метанолиз этилового эфира 3-ацетоксиметил-4-(диэтоксифосфорилметил)-5-метилфуран-2-карбоновой кислоты (39) проводили по общей методике. Из 1.55 г (4.4 ммоль) вещества получено 0.94 г (3.2 ммоль) смеси метилового эфира 3-гидроксиметил-4-(диметоксифосфорилметил)-5-метилфуран-2-карбоновой кислоты **58** и метилового эфира 3-гидроксиметил-4-(диэтоксифосфорилметил)-5-метилфуран-2-карбоновой кислоты **59** в соотношении 1.25:1.

Метилловый эфир 3-гидроксиметил-4-(диметоксифосфорилметил)-5-метилфуран-2-карбоновой кислоты (58). Выход 42%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.30 д (3H, CH_3 -фуран, J_{PH} 4.0 Гц), 3.95 д (2H, CH_2P , J_{PH} 20.4 Гц), 3.78 д (6H, CH_3O -фосфонат, J_{PH} 10.8 Гц), 3.85 с (3H, CH_3O), 4.73 с (2H, фуран- CH_2O). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 11.97 д (CH_3 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 1.9 Гц), 21.08 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 143.3 Гц), 51.91 (CH_3O), 53.19 д (CH_3O -фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 7.1 Гц), 54.60 (фуран- CH_2O), 111.79 д (C^4 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 9.8 Гц), 131.43 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 3.1 Гц), 138.90 уш.с (C^2 -фуран), 153.71 д (C^5 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 9.1 Гц), 159.67 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 29.08 м. д.

Метилловый эфир 3-гидроксиметил-4-(диэтоксифосфорилметил)-5-метилфуран-2-карбоновой кислоты (59). Выход 33%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.24 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 2.31 д (3H, CH_3 -фуран, J_{PH} 4.0 Гц), 3.01 д (2H, CH_2P , J_{PH} 20.8 Гц), 3.87 с (3H, CH_3O), 4.02 д.к (4H, CH_2OP , J_{HH} 7.2, J_{PH} 14.8 Гц), 4.75 с (2H, фуран- CH_2O). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 12.56 д (CH_3 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 1.8 Гц), 16.40 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.0 Гц), 21.72 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 143.2 Гц), 51.65 (CH_3O), 58.07 (фуран- CH_2O), 62.01 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.8 Гц), 113.31 д (C^4 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 10.0 Гц), 134.96 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 3.1 Гц), 138.90 уш.с (C^2 -фуран), 154.13 д (C^5 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 8.3 Гц), 159.33 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 26.50 м. д.

2-Формил-5-(диэтоксифосфорилметил)-3-ацетилфуран (2a). К раствору 3.02 г (10.4 ммоль) спирта **20a** в 30 мл (423 ммоль) ДМСО прибавляли 21 мл (220 ммоль) уксусного ангидрида. Образовавшуюся смесь выдерживали при комнатной температуре 15 сут, затем отгоняли в вакууме летучие вещества. Остаток растворяли в 30 мл этилацетата, промывали водой (2×15 мл), 10 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. Отфильтровывали осушитель, фильтрат пропускали через слой силикагеля и упаривали. Остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Выход 1.44 г смеси спирта **20a** и альдегида **2a** в соотношении 1:2. Полученную смесь растворяли в 22 мл ДМСО, прибавляли 15 мл ангидрида и выдерживали еще 15 сут, затем отгоняли ДМСО и уксусный ангидрид. Остаток растворяли в 30 мл этилацетата, промывали водой (2×15 мл),

10 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. Отфильтровывали осушитель, фильтрат пропустили через слой силикагеля и упаривали. Остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Выход 1.01 г (3.5 ммоль, 34%), светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.27–1.34 м (6H, CH_3 -фосфонат), 2.55 с (3H, CH_3 -ацетил), 3.32 д (2H, CH_2P , J_{PH} 21.2 Гц), 4.06–4.14 м (4H, CH_2OP), 6.56 с (1H, H^4 -фуран), 10.04 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 16.33 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 5.7 Гц), 16.39 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 5.4 Гц), 26.95 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 141.7 Гц), 29.20 (CH_3 -ацетил), 62.54 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.5 Гц), 62.73 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.4 Гц), 110.89 д (C^4 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 6.1 Гц), 133.40 д (C^3 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 3.0 Гц), 150.82 д (C^2 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 3.0 Гц), 152.15 (C^5 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 7.8 Гц), 179.32 (CHO), 195.93 ($\text{C}=\text{O}$ -ацетил). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 20.60 м. д.

Метилловый эфир 2-формил-5-(диэтоксифосфорилметил)-фуран-3-карбоновой кислоты (2b). К раствору 2.35 г (7.7 ммоль) спирта **17a** в 22 мл (296 ммоль) ДМСО и прибавляли 15 мл (156 ммоль) уксусного ангидрида. Образовавшуюся смесь выдерживали при комнатной температуре 15 сут, затем отгоняли в вакууме летучие вещества. Остаток растворяли в 30 мл этилацетата, промывали водой (2×15 мл), 10 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. Отфильтровывали осушитель, фильтрат пропускали через слой силикагеля и упаривали. Остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Выход 1.25 г (4.1 ммоль, 53%), светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.31 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 3.32 д (2H, CH_2P , J_{PH} 21.2 Гц), 3.92 с (3H, CH_3O), 4.08–4.16 м (4H, CH_2OP), 6.77 д (1H, H^4 -фуран, J_{PH} 3.2 Гц), 10.3 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 16.31 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 5.8 Гц), 16.33 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 5.9 Гц), 26.93 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 141.8 Гц), 52.53 (CH_3O), 62.92 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.6 Гц), 111.43 д (C^4 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 6.1 Гц), 127.41 д (C^3 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 3.2 Гц), 151.74 д (C^2 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.8 Гц), 152.05 д (C^5 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 8.1 Гц), 160.17 ($\text{C}=\text{O}$ -эфир), 161.87 ($\text{C}=\text{O}$ -эфир), 178.23 ($\text{CH}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 20.64 м. д.

Окисление фурановых спиртов комплексом триоксида хрома с пиридином (общая методика). К раствору 120 ммоль пиридина в 30 мл хлористого метилена прибавляли небольшими порциями при охлаждении водой и перемешивании 60 ммоль триоксида хрома. Наблюдалось образование желтого осадка, который постепенно становился красным. Реакционную смесь перемешивали 30 мин и приливали порциями раствор 10 ммоль спирта **7а**, **8а**, **32а**, **34а**, **51а** или **53а** в 10 мл хлороформа. Окраска смеси постепенно переходила из красной в черную, наблюдалось обильное образование осадка. После перемешивания в течение 2–3 ч реакционную смесь оставляли на ночь. Органический слой декантировали и прибавляли 150 мл гексана. После коагуляции осадка солей хрома полученную смесь пропускали через слой силикагеля и упаривали досуха. Остаток растворяли в 40 мл хлороформа, промывали 20 мл 5%-ной соляной кислоты, 20 мл воды, 20 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. Раствор пропускали через слой силикагеля и упаривали, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре.

3-Формил-5-(диэтоксифосфорилметил)-2-ацетилфуран (1а). Выход 63%, светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.28–1.32 м (6H, CH_3 -фосфонат), 2.55 с (3H, CH_3 -ацетил), 3.28 д (2H, CH_2P , J_{PH} 21.6 Гц), 4.06–4.16 м (4H, CH_2OP), 6.46 с (1H, H^4 -фуран), 10.44 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 16.37 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 5.9 Гц), 27.07 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 142.2 Гц), 27.09 (CH_3 -ацетил), 62.68 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.7 Гц), 108.69 д (C^4 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 6.8 Гц), 131.03 д (C^3 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 3.0 Гц), 149.93 д (C^5 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 9.3 Гц), 153.34 д (C^2 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.7 Гц), 187.09 ($\text{CH}=\text{O}$), 187.96 ($\text{C}=\text{O}$ -ацетил). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 20.62 м. д.

Метилловый эфир 3-формил-5-(диэтоксифосфорилметил)фуран-2-карбоновой кислоты (1б). Выход 73%, светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.29 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 3.26 д (2H, CH_2P , J_{PH} 21.2 Гц), 3.93 с (3H, CH_3O), 4.09 д. к (4H, CH_2OP , J_{HH} 7.2, J_{PH} 14.0 Гц), 6.71 с (1H, H^4 -фуран), 10.41 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 16.29 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 5.9 Гц), 26.84 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 141.9 Гц),

52.59 (CH_3O), 62.68 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.5 Гц), 108.11 д (C^4 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 6.5 Гц), 132.15 д (C^3 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.9 Гц), 146.32 д (C^2 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.7 Гц), 150.91 д (C^5 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 8.5 Гц), 157.93 ($\text{C}=\text{O}$ -эфир), 186.29 ($\text{CH}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 20.66 м. д.

2-Формил-4-(диэтоксифосфорилметил)-5-метил-3-ацетилфуран (5а). Выход 28%, светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.29 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 2.42 д (3H, CH_3 -фуран, J_{PH} 3.2 Гц), 2.70 с (3H, CH_3 -ацетил), 3.17 д (2H, CH_2P , J_{PH} 20.4 Гц), 4.07 д. к (4H, CH_2OP , J_{HH} 7.2, J_{PH} 15.2 Гц), 9.85 с (1H, $\text{CH}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 12.33 д (CH_3 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 1.9 Гц), 16.42 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.0 Гц), 21.73 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 141.9 Гц), 30.95 (CH_3 -ацетил), 62.22 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.7 Гц), 113.36 д (C^4 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 10.4 Гц), 133.98 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 2.9 Гц), 148.97 уш. с (C^2 -фуран), 156.66 д (C^5 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 8.1 Гц), 178.28 ($\text{CH}=\text{O}$), 196.39 ($\text{C}=\text{O}$ -ацетил). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 25.34 м. д.

Метилловый эфир 2-формил-4-(диэтоксифосфорилметил)-5-метилфуран-3-карбоновой кислоты (5б). Выход 42%, светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.28 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 2.42 д (3H, CH_3 -фуран, J_{PH} 2.4 Гц), 3.29 д (2H, CH_2P , J_{PH} 21.2 Гц), 3.96 с (3H, CH_3O), 4.07 д. к (4H, CH_2OP , J_{HH} 7.2, J_{PH} 14.4 Гц), 10.05 с (1H, $\text{CH}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 11.37 д (CH_3 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 1.6 Гц), 16.39 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.1 Гц), 21.81 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 141.8 Гц), 52.34 (CH_3O), 62.13 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.7 Гц), 113.76 д (C^4 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 10.6 Гц), 126.09 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 2.9 Гц), 150.98 уш. с (C^2 -фуран), 156.79 д (C^5 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 8.1 Гц), 165.04 ($\text{C}=\text{O}$ -эфир), 178.41 ($\text{CH}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 25.27 м. д.

2-(Диэтоксифосфорилметил)-4-формил-5-метил-3-ацетилфуран (6а). Выход 36%, светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.31 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 2.59 уш. с (6H, CH_3 -фуран, CH_3 -ацетил), 3.53 д (2H, CH_2P , J_{PH} 21.6 Гц), 4.12 д. к (4H, CH_2OP , J_{HH} 7.2, J_{PH} 14.4 Гц), 10.16 с (1H, $\text{CH}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 13.21 (CH_3 -фуран), 16.33 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.2 Гц), 26.52 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 139.4 Гц), 31.05 (CH_3 -ацетил), 62.67 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.5 Гц), 120.85 д (C^4 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.1 Гц), 122.82 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$

8.5 Гц), 149.72 д (C²-фуран, ²J_{PC} 13.4 Гц), 161.20 д (C⁵-фуран, ⁴J_{PC} 1.1 Гц), 186.13 (CH=O), 196.27 д (C=O-ацетил, ⁴J_{PC} 2.6 Гц). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_p 20.61 м. д.

Метилвый эфир 2-(диэтоксифосфорилметил)-4-формил-5-метилфуран-3-карбоновой кислоты (66). Выход 53%, светло-желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.30 т (6H, CH₃-фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 2.58 д (3H, CH₃-фуран, J_{PH} 1.2 Гц), 3.67 д (2H, CH₂P, J_{PH} 22.0 Гц), 3.89 с (3H, CH₃O), 4.11 д. к (4H, CH₂OP, J_{HH} 7.2, J_{PH} 15.2 Гц), 10.32 с (1H, CH=O). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_c, м. д.: 14.05 (CH₃-фуран), 16.31 д (CH₃-фосфонат, ³J_{PC} 6.2 Гц), 26.45 д (CH₂P, ¹J_{PC} 139.2 Гц), 51.85 (CH₃O), 62.51 д (CH₂OP, ²J_{PC} 6.4 Гц), 114.10 д (C³-фуран, ³J_{PC} 8.4 Гц), 119.92 д (C⁴-фуран, ⁴J_{PC} 2.0 Гц), 151.86 д (C²-фуран, ²J_{PC} 13.7 Гц), 159.23 д (C⁵-фуран, ⁴J_{PC} 1.6 Гц), 163.32 д (C=O-эфир, ⁴J_{PC} 2.7 Гц), 188.51 (CH=O). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_p 20.86 м. д.

Взаимодействие фосфорилированных альдокетонов 1а, 2а, 5а, 6а и альдозэфиров 1б, 2б, 5б, 6б с гидразингидратом (общая методика). К раствору 10 ммоль соединения **1**, **2**, **5** или **6** в 25 мл этанола прибавляли при перемешивании 12 ммоль гидразингидрата. Реакционную массу перемешивали 30 мин и оставляли на ночь. На следующий день отгоняли этанол, остаток растворяли в 30 мл хлористого метилена, промывали 10 мл воды, 10 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. Отфильтровывали осушитель и упаривали хлористый метилен, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре.

Диэтиловый эфир (7-метилфуоро[2,3-*d*]пиридазин-2-ил)метанфосфоновой кислоты (60). Выход 75%, желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: общие сигналы, 1.39 т (6H, CH₃-фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 3.43 д (2H, CH₂P, J_{PH} 21.6 Гц), 4.05–4.15 м (4H, CH₂OP), 6.73 д (1H, H³, J_{PH} 3.2 Гц); основной конформер, 2.84 с (3H, CH₃), 9.29 с (1H, H⁴); минорный конформер, 2.82 с (3H, CH₃), 9.24 с (1H, H⁴). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_c, м. д.: общие сигналы, 27.30 д (CH₂P, ¹J_{PC} 141.7 Гц), 103.12 д (C³, ³J_{PC} 7.2 Гц); основной конформер, 14.12 (CH₃), 16.36 д (CH₃-фосфонат, ³J_{PC} 5.9 Гц), 62.76 д (CH₂OP, CH₂OP, ²J_{PC} 6.5 Гц), 126.02 д (C⁴-фуран, ⁴J_{PC} 1.9 Гц), 144.92 (C⁵-фуран), 146.27 (C⁴), 153.35

д (C², ²J_{PC} 8.7 Гц); 159.35 (C⁷); минорный конформер, 14.20 (CH₃), 16.08 д (CH₃-фосфонат, ³J_{PC} 6.6 Гц), 62.52 д (CH₂OP, CH₂OP, ²J_{PC} 6.4 Гц), 126.49 д (C⁴-фуран, ⁴J_{PC} 3.0 Гц), 144.92 (C⁵-фуран), 145.96 (C⁴), 152.13 д (C², ²J_{PC} 7.6 Гц); 159.95 (C⁷). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_p 20.58 м. д. Соотношение конформеров 1.7:1. Масс-спектр, *m/z*: 285.0998 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₁₂H₁₇N₂O₄P: 285.1003).

Диэтиловый эфир (4-метилфуоро[2,3-*d*]пиридазин-2-ил)метанфосфоновой кислоты (61). Выход 68%, желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.32 т (6H, CH₃-фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 2.89 с (3H, CH₃), 3.46 д (2H, CH₂P, J_{PH} 21.6 Гц), 4.08–4.18 м (4H, CH₂OP), 6.77 д (1H, H³, J_{PH} 3.6 Гц), 9.29 с (1H, H⁷). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_c, м. д.: 16.38 д (CH₃-фосфонат, ³J_{PC} 5.7 Гц), 22.83 (CH₃), 26.62 д (CH₂P, ¹J_{PC} 142.3 Гц), 62.86 д (CH₂OP, ²J_{PC} 6.7 Гц), 102.64 д (C³, ³J_{PC} 6.8 Гц), 120.42 (C⁴-фуран), 135.93 (C⁷), 142.94 (C⁵-фуран), 153.26 (C², ²J_{PC} 8.6 Гц), 155.02 (C⁴). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_p 20.68 м. д. Масс-спектр, *m/z*: 285.0999 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₁₂H₁₇N₂O₄P: 285.1003).

Диэтиловый эфир (2,4-диметилметилфуоро[2,3-*d*]пиридазин-3-ил)метанфосфоновой кислоты (62). Выход 67%, желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.25 т (6H, CH₃-фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 2.57 д (3H, C²H₃, J_{PH} 4.4 Гц), 3.05 с (3H, C⁴H₃), 3.25 д (2H, CH₂P, J_{PH} 20.4 Гц), 4.07 д. к (4H, CH₂OP, J_{HH} 7.2, J_{PH} 14.8 Гц), 9.25 с (1H, H⁷). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_c, м. д.: 12.52 д (C²H₃, ⁴J_{PC} 2.2 Гц), 16.21 д (CH₃-фосфонат, ³J_{PC} 5.9 Гц), 20.30 (C⁴H₃), 22.90 д (CH₂P, ¹J_{PC} 144.5 Гц), 62.43 д (CH₂OP, ²J_{PC} 7.0 Гц), 104.63 д (C³, ²J_{PC} 10.8 Гц), 125.94 д (C⁴-фуран, ³J_{PC} 2.9 Гц), 136.23 (C⁷), 143.27 (C⁵-фуран), 151.60 (C⁴), 157.03 (C², ³J_{PC} 8.7 Гц). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_p 24.57 м. д. Масс-спектр, *m/z*: 299.1157 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₁₃H₁₉N₂O₄P: 299.1160).

Диэтиловый эфир (4,7-диметилметилфуоро[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)метанфосфоновой кислоты (63). Выход 73%, желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: общие сигналы, 1.25–1.30 м (6H, CH₃-фосфонат), 4.09 д. к (4H, CH₂OP, J_{HH} 7.2, J_{PH} 14.8 Гц); основной конформер, 2.68 д (3H, C⁷H₃, J_{PH} 3.6 Гц), 2.78 с (3H, C⁴H₃), 3.67 д (2H, CH₂P, J_{PH} 21.2 Гц), 8.92 с (1H, H¹); минорный конформер, 3.12 д (3H, C⁷H₃, J_{PH} 2.0 Гц), 3.41 с (3H, C⁴H₃), 4.24

д (2Н, CH_2P , J_{PH} 22.8 Гц), 9.71 с (1Н, H^1). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: общие сигналы, 113.74 д (C^4 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 3.5 Гц), 114.50 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 8.4 Гц), 151.17 д (C^5 , $^2J_{\text{PC}}$ 9.7 Гц), 155.75 д (C^7 , $^4J_{\text{PC}}$ 3.4 Гц); основной конформер, 12.53 (C^7H_3), 14.12 (C^4H_3), 16.34 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.3 Гц), 27.72 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 142.9 Гц), 62.70 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.8 Гц), 139.72 (C^1), 144.74 (C^4); минорный конформер, 12.55 (C^7H_3), 16.26 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.3 Гц), 19.18 (C^4H_3), 35.34 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 134.2 Гц), 62.87 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.7 Гц), 139.87 (C^1), 146.84 (C^4). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ_{P} , м. д.: 20.33 (основной конформер), 21.62 (минорный). Соотношение конформеров 1.25:1. Масс-спектр, m/z : 299.1158 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$: 299.1160).

Гидразон 2-(метоксикарбонил)-5-(диэтоксифосфорилметил)-3-фуральдегида (64). Выход 72%, желтое сиропообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.27 т (6Н, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 6.8 Гц), 3.23 д (2Н, CH_2P , J_{PH} 21.6 Гц), 3.85 с (3Н, CH_3O), 4.08 д. к (4Н, CH_2OP , J_{HH} 6.8, J_{PH} 14.0 Гц), 5.87 уш. с (2Н, NH_2), 6.68 с (1Н, H^4 -фуран), 8.17 с (1Н, $\text{CH}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 16.31 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 5.8 Гц), 26.92 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 141.6 Гц), 51.76 (CH_3O), 62.60 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.5 Гц), 108.40 д (C^4 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 6.6 Гц), 131.94 д (C^3 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.8 Гц), 130.07 уш. с ($\text{CH}=\text{N}$), 139.03 д (C^2 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.7 Гц), 149.84 д (C^5 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 8.7 Гц), 159.20 ($\text{C}=\text{O}$ -эфир). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 21.42 м. д.

Гидразон 3-(метоксикарбонил)-5-(диэтоксифосфорилметил)-2-фуральдегида (65). Выход 67%, желтое сиропообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.28 т (6Н, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 3.24 д (2Н, CH_2P , J_{PH} 21.2 Гц), 3.80 уш. с (3Н, CH_3O), 4.09 д. к (4Н, CH_2OP , J_{HH} 7.2, J_{PH} 14.0 Гц), 6.21 уш. с (2Н, NH_2), 6.59 д (1Н, H^4 -фуран, J_{PH} 2.8 Гц), 8.16 с (1Н, $\text{CH}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 16.35 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 5.8 Гц), 26.47 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 142.6 Гц), 51.63 (CH_3O), 62.47 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 7.2 Гц), 62.57 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.8 Гц), 109.73 д (C^4 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 6.4 Гц), 116.06 д (C^3 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.7 Гц), 130.84 уш. с ($\text{CH}=\text{N}$), 146.41 д (C^5 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 7.0 Гц), 153.19 д (C^2 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.3 Гц), 163.40 ($\text{C}=\text{O}$ -эфир). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 21.99 м. д.

Гидразон 3-(метоксикарбонил)-4-(диэтоксифосфорилметил)-5-метил-2-фуральдегида (66). Выход 56%, желтое сиропообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.25 т (6Н, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 2.32 д (3Н, CH_3 -фуран, J_{PH} 4.0 Гц), 3.25 д (2Н, CH_2P , J_{PH} 21.2 Гц), 3.86 с (3Н, CH_3O), 4.08 д. к (4Н, CH_2OP , J_{HH} 7.2, J_{PH} 14.8 Гц), 5.88 уш. с (2Н, NH_2), 8.14 с (1Н, $\text{CH}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 11.92 д (CH_3 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.4 Гц), 16.39 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.2 Гц), 22.11 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 142.2 Гц), 51.46 (CH_3O), 61.92 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.7 Гц), 110.93 д (C^4 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 10.9 Гц), 115.35 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 2.7 Гц), 131.92 ($\text{CH}=\text{N}$), 151.27 д (C^5 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 9.3 Гц), 152.15 уш. с (C^2 -фуран), 163.93 ($\text{C}=\text{O}$ -эфир). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 26.33 м. д.

Гидразон 2-метил-4-(метоксикарбонил)-5-(диэтоксифосфорилметил)-3-фуральдегида (67). Выход 79%, т. пл. 38°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.29 т (6Н, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 2.47 д (3Н, CH_3 -фуран, J_{PH} 1.6 Гц), 3.64 д (2Н, CH_2P , J_{PH} 22.0 Гц), 3.84 с (3Н, CH_3O), 4.09 д. к (4Н, CH_2OP , J_{HH} 7.2, J_{PH} 15.2 Гц), 5.47 уш. с (2Н, NH_2), 8.10 с (1Н, $\text{CH}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 13.70 (CH_3 -фуран), 16.31 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.4 Гц), 26.76 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 139.3 Гц), 51.44 (CH_3O), 62.37 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.5 Гц), 113.89 д (C^4 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 8.2 Гц), 115.49 д (C^3 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.6 Гц), 137.66 ($\text{CH}=\text{N}$), 150.59 д (C^5 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 13.9 Гц), 150.88 д (C^5 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.0 Гц), 164.03 д ($\text{C}=\text{O}$ -эфир, $^4J_{\text{PC}}$ 2.7 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 20.86 м. д.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Певзнер Леонид Маркович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1678-2524>

Поняев Александр Иванович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1562-2510>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования России (№ 0785.00.X6019) с использованием оборудования Инжинирингового центра Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Robba M., Zaluski M.-C.* // *Compt. Rend. Seances Acad. Sci. (C)*. 1966. Vol. 263. P. 31.
2. *Robba M., Zaluski M.-C.* // *Bull. Soc. Chim. France*. 1968. P. 4959.
3. *Mavoungou-Gomes L.* // *Compt. Rend. Seances Acad. Sci. (C)*. 1967. Vol. 265. P. 677.
4. *Mavoungou-Gomes L.* // *Compt. Rend. Seances Acad. Sci. (C)*. 1966. Vol. 262. P. 1803.
5. *Le Guillanton G., Daver A.* // *Compt. Rend. Seances Acad. Sci. (C)*. 1969. Vol. 268. P. 643.
6. *Decroix B., Morel J., Paulmier C., Pastour P.* // *Bull. Soc. Chim. France*. 1972. P. 3453.
7. *Kessler S.N., Wegner H.A.* // *Org. Lett.* 2012. Vol. 14. N 13. P. 3268. doi 10.1021/ol301167q
8. *Karahan E., Koza G., Balci M.* // *Helv. Chim. Acta*. 2014. Vol. 97. N 11. P. 1487. doi 10.1002/hlca.201400042
9. Pat. WO 2007118602A (2007).
10. Pat. US 6689883 (2004).
11. *Robba M., Zaluski M.-C.* // *Compt. Rend. Seances Acad. Sci. (C)*. 1966. Vol. 263. P. 301.
12. *Mosby W.L.* // *J. Chem. Soc.* 1957. P. 3997. doi 10.1039/JR9570003997
13. *Adembri G., De Sio F., Nesi R., Scotton M.* // *J. Chem. Soc.* 1970. P. 1536. doi 10.1039/J39700001536
14. *Lepage L., Lepage Y.* // *Synthesis*. 1983. N 12. P. 1018. doi 10.1055/s-1983-30608
15. *Wu Y., He X., Xie M., Li R., Duan J., Zhang E., Shang Y.* // *J. Org. Chem.* 2021. Vol. 86. N 11. P. 7370. doi 10.1021/acs.joc.1c00259
16. *Yu Y., Chen Y., Wu W., Jang H.* // *Chem. Commun.* 2017. Vol. 53. N 3. P. 640. doi 10.1039/c6cc08320J
17. *Певзнер Л.М.* // *ЖОХ*. 2011. Т. 81. Вып. 8. С. 1275; *Pevzner L.M.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2011. Vol. 81. N 8. P. 1620. doi 10.1134/S107036321108007X
18. *Певзнер Л.М.* // *ЖОХ*. 2000. Т. 70. Вып. 10. С. 1526.
19. *Певзнер Л.М., Игнатъев В.М., Ионин Б.И.* // *ЖОХ*. 1997. Т. 67. Вып. 11. С. 1710.
20. *Певзнер Л.М., Игнатъев В.М., Ионин Б.И.* // *ЖОХ*. 1994. Т. 64. Вып. 1. С. 135; *Pevzner L.V., Ignat'ev V.M., Ionin B.I.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 1994. Vol. 64. N 1–2. P. 125.
21. *Yabu K., Masumoto S., Kanai M., Curran D.P., Shibasaki M.* // *Tetrahedron Lett.* 2002. Vol. 43. N 16. P 2923. doi 10.1016/S0040-4039(02)00451-3
22. *Певзнер Л.М., Поняев А.И.* // *ЖОХ*. 2021. Т. 91. Вып. 4. С. 556. doi 1031857/S0044460X21040107; *Pevzner L.M., Ponyaev A.I.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2021. Vol. 91. N 4. P. 636. doi 10.1134/S1070363221040101
23. *Певзнер Л.М., Завгородний В.С.* // *ЖОХ*. 2018. Т. 88. Вып. 3. С. 414.; *Pevzner L.M., Zavgorodnii V.S.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. Vol. 88. N 3. P. 439. doi 10.1134/S1070363218030106
24. *Albright J.D., Goldman L.* // *J. Am. Chem. Soc.* 1967. Vol. 89. N 10. P. 2416. doi 10.1021/ja00986a031
25. *Reich H.J., Shah S.K.* // *J. Am. Chem. Soc.* 1981. Vol. 103. N 11. P. 3112. doi 10.1021/ja00401a032
26. *Yoshina S., Maeba I.* // *Chem. Pharm. Bull.* 1973. Vol. 21. N 4. P. 885. doi 10.1248/cpb.21.885
27. *He J., Wei Y., Tong X.* // *Org. Lett.* 2011. Vol. 13. N 12. P. 3068. doi 10.1012/ol200940a
28. *Vors J.-P.* // *J. Het. Chem.* 1991. Vol. 28. N 4. P. 1043. doi 10.1002/jhet.5570280435

Phosphonomethylated Acetoxymethyl Derivatives of Acetylfurans and Furancarboxylic Acid Esters with Neighboring Substituents: Synthesis and Further Transformations

L. M. Pevzner^{a,*} and A. I. Ponyaev^a

^a St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), St. Petersburg, 190013 Russia

*e-mail: pevzner_lm@list.ru

Received June 1, 2022; revised June 16, 2022; accepted June 23, 2022

Methods for the synthesis of phosphonomethylated acetoxymethyl derivatives of acetylfurans and furancarboxylic acids esters was developed. Their methanolysis was studied. Due to the high acidity of hydroxymethylfurans derivatives, the reaction proceeds to completion only with an equivalent amount of methylate. If the acetoxymethyl and diethoxyphosphoryl groups occupy adjacent positions in the furan ring, transesterification of the phosphonate group occurs, accompanied by the destruction of P–C bonds. The ester group is transesterified in any case. The obtained alcohols are oxidized are formed by the dimethyl sulfoxide–acetic anhydride system or by the complex of chromium trioxide with pyridine to the corresponding aldehydes. The P–C bond is not affected in this case. Aldoketones formed react with hydrazine hydrate to form furo[2,3-*d*]- or furo[3,4-*d*]pyridazines depending on the location of the substituents in the furan ring. In the case of similarly constructed aldoester, the reaction stops at the stage of hydrazone formation.

Keywords: hydroxymethylacetylfuran, hydroxymethylfurancarboxylic acids, furylmethanephosphonates, chloromethylation, furaldehydes, furopyridazines

ОКИСЛЕНИЕ 2-ЦИАНОТИОАКРИЛАМИДОВ НИТРИТОМ НАТРИЯ В КИСЛОЙ СРЕДЕ

© 2022 г. П. Г. Дахно^а, Д. М. Жилиев^а, В. В. Доценко^{а,б,*}, В. Д. Стрелков^а, Г. Д. Крапивин^с,
Н. А. Аксенов^б, И. В. Аксенова^б, Н. Г. Лиховид^б

^а Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская 149, Краснодар, 350040 Россия

^б Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, 355009 Россия

^с Кубанский государственный технологический университет, Краснодар, 350072 Россия

*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Поступило в редакцию 23 июля 2022 г.

После доработки 6 августа 2022 г.

Принято к печати 9 августа 2022 г.

(*E*)-3-Арил-2-цианопроп-2-ентиамида, полученные конденсацией Кнёвенагеля между ароматическими альдегидами и цианотиоацетамидом, реагируют с нитритом натрия в уксусной кислоте с образованием (2*E*,2'*E*)-2,2'-(1,2,4-тиадиазол-3,5-диил)бис[3-арилакрилонитрилов]. Обсуждаются возможный механизм и ограничения реакции. Проведен молекулярный докинг с целью поиска возможных белковых мишеней для полученных 1,2,4-тиадиазолов. Одно из соединений обнаружило выраженный антидотный эффект в отношении гербицида 2,4-Д в лабораторном эксперименте на проростках подсолнечника и в условиях полевого опыта.

Ключевые слова: цианотиоацетамид, тиоамиды, 2-цианотиоакриламида, окислительная димеризация, 1,2,4-тиадиазолы

DOI: 10.31857/S00444460X22090086, **EDN:** JNSZQS

Тиоамиды – доступные и весьма реакционно-способные соединения, обладающие как нуклеофильными, так и электрофильными свойствами (наиболее значимые обзорные работы по химии и применению тиоамидов см. [1–14]). Это предопределяет разнообразие превращений тиоамидов и их активное использование в реакциях комплексообразования, в синтезе природных соединений и тонком органическом синтезе. Одной из самых интригующих и непредсказуемых является реакция окисления тиоамидов: в зависимости от условий, строения тиоамидного субстрата и типа окислителя, продуктами могут быть соответствующие нитрилы [15–17], дисульфиды [18, 19], амиды карбоновых кислот [4], бензотиазолы [20, 21], производные 1,2-дитиола [22, 23], 1,2,4-тиадиазолы [1–3], аминосульфиды (тиоамид-S-оксиды) [24, 25], α-кетотиоамиды [3] и др. (схема 1).

Цианотиоацетамид **1** [6–9] и продукты его взаимодействия с альдегидами, (*E*)-3-арил-2-цианопроп-2-ентиамида (3-арил-2-цианотиоакриламида) **2** [26–29], весьма широко используются в синтезе гетероциклических соединений [7–9]. Ранее было показано, что тиоамиды **2** могут окисляться под действием перекиси водорода с образованием S-оксидов **3** [30], либо под действием бромнитрометана [31] или системы ДМСО–HCl [32] – с образованием 1,2,4-тиадиазолов **4** (схема 2). Нужно отметить, что 1,2,4-тиадиазолы представляют значительный интерес для фармакологии [33–35] в силу доступности и профиля биологического действия, а также как исходные соединения – например, для получения сложных макроциклических систем [36–38].

Продолжая исследования в области функциональных производных цианотиоацетамида с по-

Схема 1.

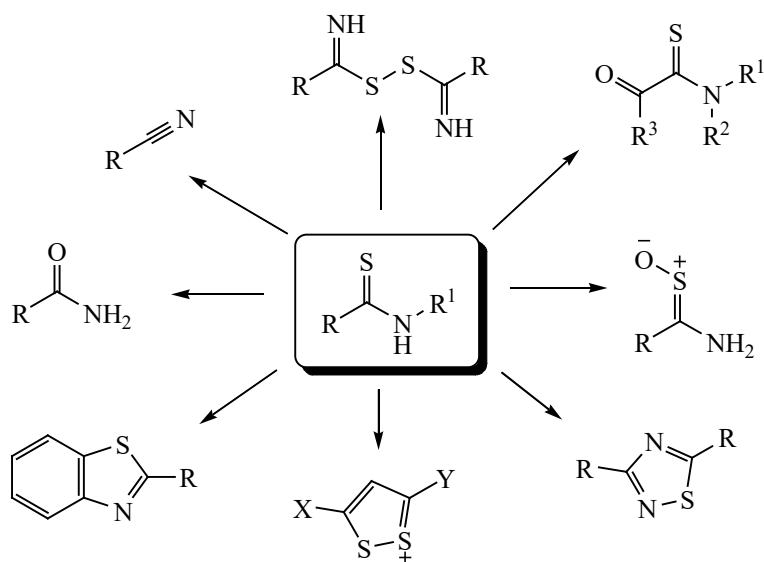
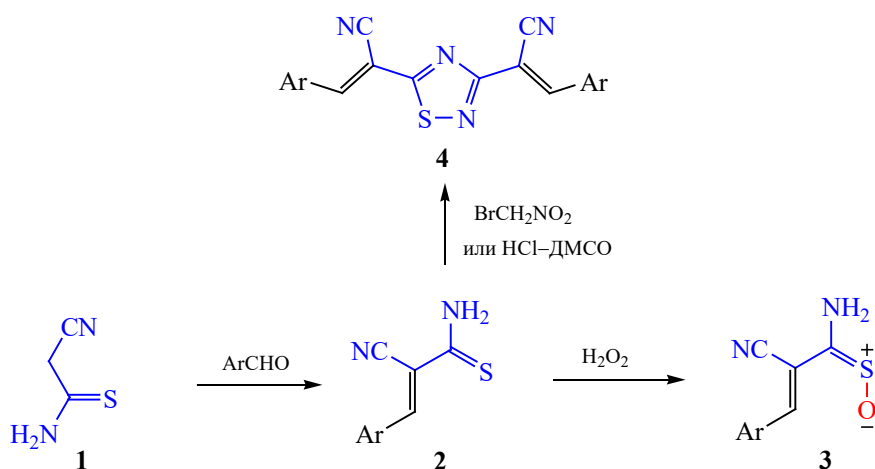


Схема 2.



тенциальным биологическим действием [39–43], мы остановили свое внимание на возможности получения новых гетероциклических продуктов через окисление 2-цианотиоакарламидов **2** нитритом натрия в кислой среде. NaNO_2 в присутствии кислот может действовать как нитрозирующий агент, а также как доступный мягкий окислитель. Так, незамещенный цианотиоацетамид **1** реагирует с NaNO_2 в присутствии HCl с образованием α -изонитрозоцианотиоацетамида **5** [44, 45] (схема 3). Есть указания, что первичные тиоамиды при окислении азотистой кислотой дают

нитрилы, тогда как вторичные и третичные тиоамиды превращаются в соответствующие амиды [4, 46]. Однако, по данным работ [47, 48], первичные ароматические тиоамиды окисляются HNO_2 до 1,2,4-тиадиазолов **6**. Алкилнитриты реагируют аналогично: из широкого круга первичных тиоамидов были получены 1,2,4-тиадиазолы с высокими выходами [47, 49]. Однако в работах [50, 51] на примере других нитрозирующих агентов и ряда N -замещенных тиоамидов было показано, что нитрозирование тиоамидов может протекать более сложным образом, с образованием

Схема 3.

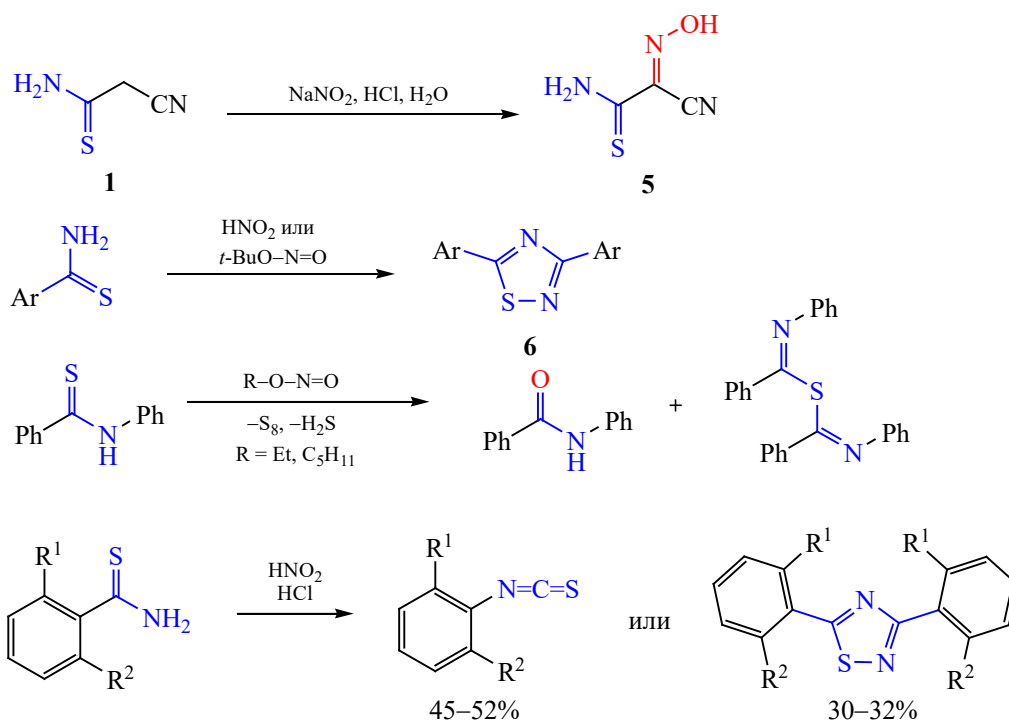
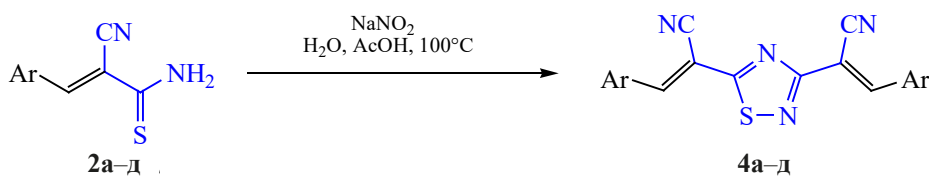


Схема 4.



Ar = 2-ClC₆H₄ (а), 4-ClC₆H₄ (б), 2-NO₂C₆H₄ (в), 4-НО-3-МеО-5-NO₂C₆H₂ (г), 4-BrC₆H₄ (д).

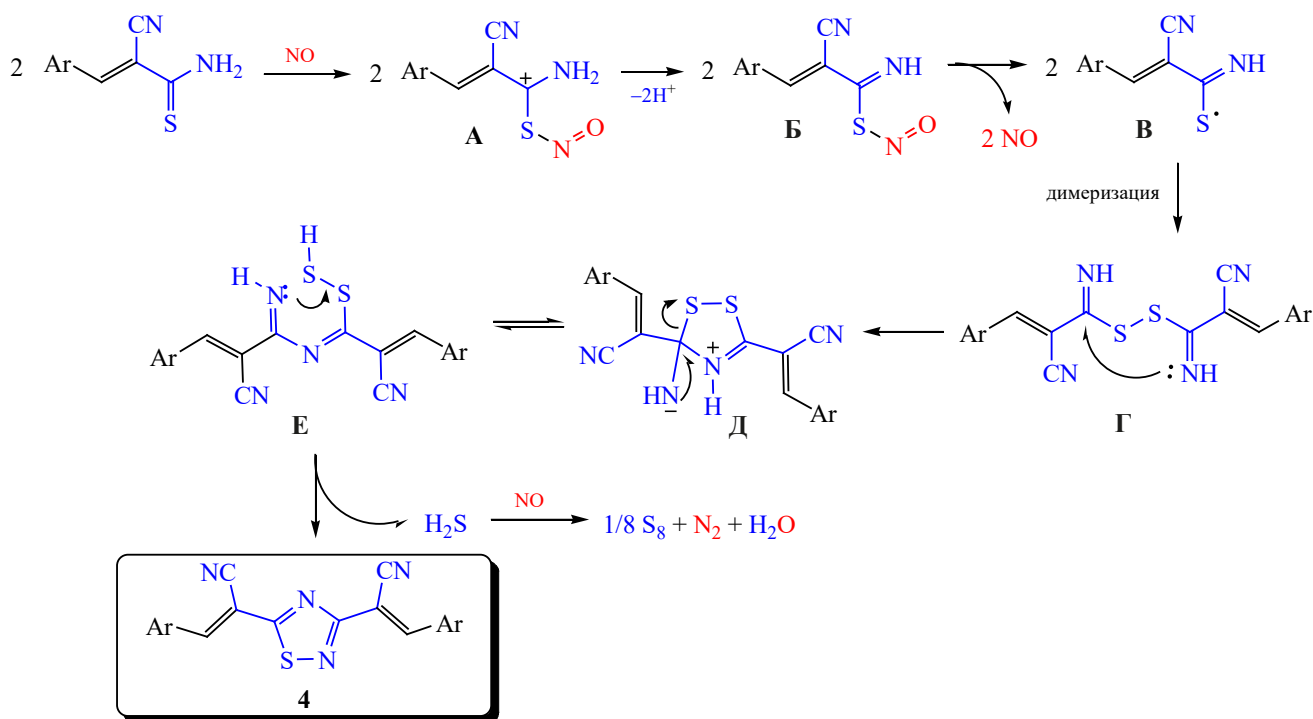
амидов и бис(имидаил)сульфидов. 2,6-Дизамещенные тиобензамиды в условиях нитрозиования превращаются преимущественно в изотиоцианаты либо в 1,2,4-тиадиазолы [52].

Установлено, что при обработке тиоакриламидов **2a–d** водным раствором NaNO₂ в горячей уксусной кислоте образуются (2*E*,2'*E*)-2,2'-(1,2,4-тиадиазол-3,5-диил)бис[3-арилакрилонитрилы] **4a–d** с выходом 62–87% (схема 4).

Следует указать, что соединения **4a** (Ar = 2-ClC₆H₄) и **4б** (Ar = 4-ClC₆H₄) ранее были получены окислением соответствующих тиоамидов **2**

бромнитрометаном [31] и системой ДМСО–HCl [31, 32] с выходами 21–65 (**4a**) и 58% (**4б**). При окислении нитритом натрия в AcOH выходы тиадиазолов **4a** и **4б** составили 87 и 62% соответственно. В то же время, в реакцию не удалось ввести тиоакриламиды **2**, содержащие ароматический заместитель с сильными донорными заместителями [Ar = 4-НОC₆H₄, 4-МеОC₆H₄, 3,4-(МеО)₂C₆H₃, 4-НО-3-МеОC₆H₃]. В этом случае наблюдается осмоление реакционной смеси, вероятно, из-за протекания побочных реакций окисления и нитрозиования в кольцо. Также следует отметить, что при окислении под действием бромнитрометана [31]

Схема 5.



или системы ДМСО–HCl [32] 2-цианотиоакриламиды **2** с донорными заместителями реагируют гладко с образованием соответствующих 1,2,4-тиадиазолов.

Вероятный механизм реакции (схема 5) предполагает нитрозирование по атому серы в соответствии с принципом ЖМКО с образованием катионов **A**, что соотносится с литературными данными [53, 54]. Катионы **A**, по аналогии с имеющимися данными [53–55], теряют молекулу NO, и вступают в окислительную димеризацию. Точный механизм данного этапа неизвестен, однако, по имеющимся данным [54], вероятен гомолитический процесс с образованием радикалов типа **B** и их димеризация с образованием дисульфидов **Г**. Димеры **Г** претерпевают внутримолекулярную циклизацию, предположительно, по описанной ранее [56] схеме: через возможное образование 1,2,4-дитиазольных интермедиатов **Д** и их рециклизацию в 1,2,4-тиадиазолы **4** через образование дитиопероксиимидата **Е** и элиминирование сероводорода, который в условиях реакции окисляется до элементарной серы.

Нами также была предпринята попытка окислить исходные тиоакриламиды **2** системой NaNO₂–HCl в этаноле. Вследствие невысокой растворимости тиоакриламидов **2** в спирте реакция носит гетерофазный характер, и, по данным ТСХ и ЯМР, приводит к смеси ожидаемого 1,2,4-тиадиазола с исходными тиоакриламидами **2**. Однако добавление избытка NaNO₂ и соляной кислоты приводит к осмолению реакционной массы. Попытка проведения синтеза в однореакторном варианте – через взаимодействие цианотиоацетамида **1** с альдегидами в EtOH в присутствии Et₃N с последующей обработкой NaNO₂–HCl без выделения полученного тиоакриламида **2** – также приводит к осмолению реакционной массы.

Строение полученных соединений подтверждено спектральными данными и коррелирует с результатами более ранних исследований [31, 32]. Соединения **4** представляют собой мелкокристаллические порошки, окрашенные в цвета от бледно-желтого до оранжевого, практически нерастворимые в EtOH, умеренно растворимые при

нагревании в ацетоне, этилацетате, муравьиной и уксусной кислотах, ДМСО.

Принимая во внимание фармакологическую активность многих производных 1,2,4-тиадиазола (см. обзорные работы [33–35]), представлялось целесообразным исследовать профиль возможного биологического действия для наиболее растворимых и поэтому наиболее биодоступных соединений **4а**, **б**, **д** средствами молекулярного докинга. Возможные протеиновые мишени для полученных соединений были спрогнозированы с использованием нового протокола протеин-лигандного докинга GalaxySagittarius [57] на базе веб-сервера GalaxyWeb [58, 59]. 3D-Структуры соединений были предварительно оптимизированы средствами молекулярной механики в силовом поле MM2 для оптимизации геометрии и минимизации энергии. Докинг с использованием протокола GalaxySagittarius проводился в режимах Binding compatability prediction и Re-ranking using docking. В табл. S1 (см. Дополнительные материалы) представлены результаты докинга по 1,2,4-тиадиазолам **4а**, **б**, **д** для протеин-лигандных комплексов с минимальным значением свободной энергии связывания ΔG_{bind} и наилучшей оценкой взаимодействия мишень–лиганд. Прогнозируемые протеиновые мишени указаны с помощью ID-идентификаторов в Protein Data Bank (PDB) и в базе данных UniProt. Как можно заметить из табл. S1, вероятными мишенями являются рецепторная тирозин-протеинкиназа TYK2 (PDB ID 5wal_A, UniProt ID P00519), $\Delta G_{\text{bind}} = -19.5 \div -21.1$ ккал/моль, белок-шаперон Hsp90 (PDB ID 5j20_A, UniProt ID P07900), $\Delta G_{\text{bind}} = -20.5 \div -23.9$ ккал/моль, рецептор васкулоэндотелиального фактора роста VEGF (PDB ID 3vo3_A, UniProt ID P35968), $\Delta G_{\text{bind}} = -22.5 \div -24.6$ ккал/моль, эукариотический фактор инициации трансляции 4E (eIF4E, PDB ID 4tqb_A, UniProt ID P06730), $\Delta G_{\text{bind}} = -19.6 \div -21.8$ ккал/моль, митоген-активируемая белковая киназа 14 (MAPK14, 3fly_A, UniProt ID Q16539), $\Delta G_{\text{bind}} = -21.4 \div -22.7$ ккал/моль. Общими мишенями для соединений **4а**, **б**, **д** являются регуляторы пролиферации клеток: рибосомальная протеинкиназа S6 альфа-3 (RPS6KA3, PDB ID 4jg7_A, UniProt ID P51812), $\Delta G_{\text{bind}} = -22.1 \div -22.3$ ккал/моль, рецептор тромбоцитарного фактора роста А

(PDGFR α , PDB ID 5grn_A, UniProt ID P16234), $\Delta G_{\text{bind}} = -23.6 \div -24.3$ ккал/моль, и митоген-активируемая белковая киназа 9 (MAPK9, PDB ID 3nrc_A, UniProt ID P45984) $\Delta G_{\text{bind}} = -23.5 \div -25.3$ ккал/моль. В целом, для данных соединений перспективным является скрининг в направлении поиска противоопухолевых препаратов, а также противовоспалительных агентов и регуляторов антивирусного иммунитета. Трехмерная визуализация результатов докинга (рис. S1, S2, см. Дополнительные материалы) реализована средствами программного комплекса UCSF Chimera [60, 61].

На базе Федерального научного центра биологической защиты растений (Краснодар) нами была изучена антидотная активность соединений в отношении гербицида 2,4-Д (2,4-дихлорфеноксисукусная кислота) на культуре подсолнечника. Известно, что 2,4-Д обладает довольно высокой токсичностью для подсолнечника: доза 15–18 г/га по действующему веществу приводит к 40–60%ному снижению урожая [62]. Для нейтрализации негативного действия пестицидов на сельхозкультуры используют антидоты гербицидов. Антидоты не влияют на активность гербицидов в отношении сорняков и уменьшают токсичность действия гербицида на культуру; они безвредны относительно культуры, или даже дополнительно оказывают ростстимулирующее воздействие. Концепция антидотов гербицидов была предложена О. Хоффманом в 1962 г. [63] и, несмотря на отсутствие стройной теории механизма действия, доказала свою эффективность и экономическую значимость (обзорные работы по антидотам гербицидов [64–66]). В условиях лабораторного эксперимента установлено, что одно из соединений, 1,2,4-тиадиазол **4б**, проявляет выраженный антидотный эффект в отношении 2,4-Д на проростках подсолнечника. Проросшие семена подсолнечника сорта Мастер обрабатывали гербицидом 2,4-Д (вариант эксперимента «гербицид»), гербицидом 2,4-Д и затем потенциальным антидотом (вариант «гербицид+антидот»), контрольную группу семян оставляли без обработки. Антидотный эффект определяли по увеличению длины гипокотиле и корня в варианте «гербицид+антидот» относительно названных величин в варианте «гербицид» в процентах. Результаты суммированы в табл. 1. Как можно заметить,

Таблица 1. Антидотная активность (2*E*,2'*E*)-2,2'-(1,2,4-тиадиазол-3,5-диил)бис[3-(4-хлорфенил)акрилонитрила] **46** к гербициду 2,4-Д на проростках подсолнечника сорта Мастер

Препарат	с, %	Длина гипокотиле		Длина корня	
		мм	к 2,4-Д, %	мм	к 2,4-Д, %
Контроль	0	70	–	120	–
2,4-Д	10 ⁻³	38	–	35	–
2,4-Д + тиадиазол 46	10 ⁻²	47	124 ^a	49	140 ^a
	10 ⁻³	54	142 ^a	48	137 ^a
	10 ⁻⁴	47	124 ^a	52	149 ^a
	10 ⁻⁵	48	126 ^a	47	134 ^a

^a Различия между вариантами достоверны при *P* 0.95.

Таблица 2. Антидотная активность соединения **46** в отношении 2,4-Д на подсолнечнике сорта Мастер в условиях полевого опыта

Антидот	Доза антидота, г/га	Варианты опыта			
		2,4-Д («гербицид»)	«гербицид+антидот»		
		урожайность, ц/га	урожайность, ц/га	антидотная активность	
				ц/га	%
Соединение 46	100	14.8 ^a	24.6	9.8	66.2 ^b

^a Урожайность в варианте «контроль» (необработанные растения) составила 30.0 ц/га.

^b Различия между вариантами достоверны при *P* 0.90.

соединение **46** снижало отрицательное действие 2,4-Д на гипокотили проростков подсолнечника на 24–42% и корни проростков – на 34–49%.

Оценку антидотного действия в условиях полевого опыта проводили на делянках площадью 2.8 м² с пятикратной повторностью. Антидотный эффект определяли по абсолютной величине прибавки урожая к гербицидному эталону и в процентах по формуле (1):

$$A_x = \frac{A - \mathcal{E}}{\mathcal{E}} \times 100, \quad (1)$$

где A_x – антидотный эффект, %; A – урожай в варианте «гербицид+антидот»; \mathcal{E} – урожай в варианте эталон («гербицид»).

Результаты представлены в табл. 2. В целом, использование тиадиазола **46** на растениях подсолнечника в качестве антидота в дозе 100 г/га позволяет обеспечить антидотный эффект на уровне 66%.

Таким образом, нам удалось разработать новый способ получения (2*E*,2'*E*)-2,2'-(1,2,4-тиадиазол-3,5-диил)бис[3-арилакрилонитрилов], основанный на окислении 3-арил-2-цианотиоакриламидов под действием нитрита натрия в уксусной кислоте. Реакция протекает относительно гладко только в случае 3-арил-2-цианотиоакриламидов, имеющих акцепторные заместители в ароматическом кольце. Поэтому, несмотря на достаточно высокие выходы продуктов, новый метод все же нельзя считать оптимальным для получения целевых тиадиазолов. Молекулярный докинг в отношении широкого круга протеиновых мишеней позволил выявить наиболее приоритетные направления для дальнейшего скрининга. Новые 1,2,4-тиадиазолы перспективны для поиска противоопухолевых и противовоспалительных агентов. (2*E*,2'*E*)-2,2'-(1,2,4-Тиадиазол-3,5-диил)-бис[3-(4-хлорфенил)акрилонитрил] проявляет выраженное антидотное действие в отношении гербицида 2,4-Д в условиях лабораторного опыта и мелкоделяночного эксперимента. В целом, даль-

нейший поиск оптимальных условий для окисления 3-арил-2-цианотиоакриламидов представляется целесообразным ввиду фармакологического и агрохимического потенциала продуктов реакции.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на спектрофотометре Bruker Vertex 70 с приставкой НПВО методом нарушенного полного внутреннего отражения на кристалле алмаза, погрешность $\pm 4 \text{ см}^{-1}$. Спектры ЯМР регистрировали на приборах Bruker Avance III HD 400MHz (400.17 и 100.63 МГц) и Agilent 400/MR (400 и 100 МГц соответственно) в растворе ДМСО- d_6 или $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}-\text{CDCl}_3$ (1:1). В качестве стандарта использовали остаточные сигналы растворителя. Элементный анализ проводили на приборе Carlo Erba EA 1106. Индивидуальность полученных образцов контролировали методом ТСХ на пластинах Сорбфил-А (ООО «Имид», Краснодар), элюент – ацетон–гексан (1:1), этилацетат–гексан (1:1) или ацетон–хлороформ (1:1), проявитель – пары иода, УФ детектор.

Цианотиоацетамид **1** [67] и 2-цианотиоакриламиды **2** [26–29] получены по известным методикам.

Окисление 2-цианотиоакриламидов 2 нитритом натрия в уксусной кислоте (общая методика). Смесь 1.5 ммоль соответствующего тиоакриламида **2a–d** и 5 мл уксусной кислоты нагревали при интенсивном перемешивании до 100°C , затем добавляли раствор избытка (0.6 г, 9.0 ммоль) нитрита натрия в 3 мл дистиллированной воды. Тиоакриламид **2** растворялся, реакционная масса краснела и быстро мутнела вследствие образования коллоидной серы. В течение 30 мин из раствора отделялся осадок продукта [*Внимание! Выделение оксида азота(IV)!*]. После охлаждения смеси продукт осаждали 10 мл дистиллированной воды, после чего осадок отфильтровывали, промывали водой и петролейным эфиром. Полученный продукт перекристаллизовывали из большого объема ацетона, EtOAc или AcOH .

(2E,2'E)-2,2'-(1,2,4-Тиадиазол-3,5-диил)-бис[3-(2-хлорфенил)акрилонитрил] (4a). Выход 87%, бледно-желтый мелкокристаллический порошок. Спектры соединения идентичны описанным в работе [32].

(2E,2'E)-2,2'-(1,2,4-Тиадиазол-3,5-диил)-бис[3-(4-хлорфенил)акрилонитрил] (4б). Выход 62%, бледно-желтый мелкокристаллический порошок. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2220 ш ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 7.70 д (2H, Ar, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц), 7.74 д (2H, Ar, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц), 8.09–8.13 м (4H, Ar, наложение двух дублетов), 8.63 с (1H, $\text{CH}=\text{}$), 8.65 с (1H, $\text{CH}=\text{}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}-\text{CDCl}_3$), δ , м. д.: 7.52 д (2H, Ar, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц), 7.55 д (2H, Ar, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц), 7.96 д (2H, Ar, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц), 8.00 д (2H, Ar, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц), 8.38 с (1H, $\text{CH}=\text{}$), 8.60 с (1H, $\text{CH}=\text{}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}-\text{CDCl}_3$), δ_{C} , м. д.: 100.7 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 103.2 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 115.0 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 115.1 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 129.8 (C_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 130.2 (2CH_{Ar}), 130.4 (C_{Ar}), 131.8 (2CH_{Ar}), 132.3 (2CH_{Ar}), 139.7 (C_{Ar}), 140.8 (C_{Ar}), 149.6 ($\text{CH}=\text{}$), 151.3 ($\text{CH}=\text{}$), 168.89 ($\text{C}^3_{\text{thiadiazole}}$), 184.0 ($\text{C}^5_{\text{thiadiazole}}$). Найдено, %: C 58.57; H 2.54; N 13.68. $\text{C}_{20}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 58.69; H 2.46; N 13.69. M 409.29.

(2E,2'E)-2,2'-(1,2,4-Тиадиазол-3,5-диил)-бис[3-(2-нитрофенил)акрилонитрил] (4в). Выход 70%, желто-оранжевый порошок. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2222 ш, 2233 ш ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1522 с, 1344 с (NO_2). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 7.87–8.03 м (8H, Ar), 8.33 с (1H, $\text{CH}=\text{}$), 8.35 с (1H, $\text{CH}=\text{}$). Спектр ЯМР ^{13}C записать не удалось вследствие недостаточной растворимости вещества в ДМСО- d_6 . Найдено, %: C 55.70; H 2.49; N 19.46. $\text{C}_{20}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 55.81; H 2.34; N 19.53. M 430.40.

(2E,2'E)-2,2'-(1,2,4-Тиадиазол-3,5-диил)-бис[3-(4-гидрокси-3-метокси-5-нитрофенил)акрилонитрил] (4г). Выход 64%, оранжевый порошок. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3192 с, ш ($\text{O}-\text{H}$), 2229 сл ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1547 с, 1335 с (NO_2). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.94 уш. с (6H, MeO), 7.58 уш. с (2H, H^2_{Ar}), 8.09 уш. с (2H, H^6_{Ar}), 9.83 с (1H, $\text{CH}=\text{}$), 9.84 с (1H, $-\text{CH}=\text{}$), 10.80 очень уш. с (2H, OH , интегральная интенсивность сигнала занижена вследствие дейтерообмена). Спектр ЯМР ^{13}C записать не удалось вследствие недостаточной растворимости вещества в ДМСО- d_6 . Найдено, %: C 50.42; H 2.76; N 16.20. $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_8\text{S}$. Вычислено, %: C 50.58; H 2.70; N 16.09. M 522.45.

(2E,2'E)-2,2'-(1,2,4-Тиадиазол-3,5-диил)-бис[3-(4-бромфенил)акрилонитрил] (4д). Выход 71%, желтый мелкокристаллический порошок. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2218 ш ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР

^1H ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}-\text{CDCl}_3$), δ , м. д.: 7.68 д (2H, Ar, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц), 7.71 д (2H, Ar, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц), 7.88 д (2H, Ar, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц), 7.91 д (2H, Ar, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц), 8.35 с (1H, CH=), 8.56 с (1H, CH=). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}-\text{CDCl}_3$), δ_{C} , м. д.: 100.9 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 103.5 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 115.1 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 115.2 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 128.1 (C–Br), 129.3 (C–Br), 130.2 (C^1_{Ar}), 130.8 (C^1_{Ar}), 131.8 (2CH_{Ar}), 132.2 (2CH_{Ar}), 132.9 (2CH_{Ar}), 133.2 (2CH_{Ar}), 149.4 (CH=), 151.0 (CH=), 168.8 ($\text{C}^3_{\text{thiadiazole}}$), 184.0 ($\text{C}^5_{\text{thiadiazole}}$). Найдено, %: С 48.17; Н 2.13; N 11.25. $\text{C}_{20}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{N}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 48.22; Н 2.02; N 11.25. M 498.19.

Оценка антидотной активности соединения 4б. Проросшие семена подсолнечника сорта Мастер с длиной зародышевого корешка 2–4 мм помещали на 1 ч в раствор 2,4-Д в концентрации $10^{-3}\%$ в расчете на 40–60%-ное ингибирование роста гипокотиле. После гербицидного воздействия проростки промывали водой и помещали в раствор/тонкую суспензию соединения **4б** в концентрациях 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} , $10^{-5}\%$ (вариант «гербицид+антидот»). Спустя 1 ч семена промывали водой и раскладывали на полосы фильтровальной бумаги (размер 10×75 см) по 20 штук, которые сворачивали в рулоны и помещали в стаканы с 50 мл воды. Дальнейшее проращивание семян проводили в термостате в течение 3 суток при 28°C . Температура растворов и промывной воды – 28°C . Семена варианта «гербицид» (эталон сравнения) выдерживали 1 ч в растворе 2,4-Д в концентрации $10^{-3}\%$ и затем 1 ч в воде. Семена контрольного варианта 2 ч выдерживали в воде. Повторность опыта трехкратная. В каждой повторности использовали по 20 штук семян. Антидотный эффект (%) определяли по увеличению длины гипокотиле и корня в варианте «гербицид+антидот» относительно длины гипокотиле и корня в варианте «гербицид». Статистическая обработка экспериментальных данных проведена с использованием t -критерия Стьюдента при P 0.95.

Оценку антидотной активности соединения **4б** в условиях полевого опыта осуществляли на экспериментальном поле Федерального научного центра биологической защиты растений (Краснодар). Растения подсолнечника сорта Мастер в фазу 10–16 листьев обрабатывали водным раствором 2,4-Д в дозе 18 г/га. Через 3 сут на участок внесли антидот в виде тонкой водной суспензии в дозе 100 г/га с нормой расхода рабочей жидкости

300 л/га. Эксперимент проводился в следующих вариантах: «контроль» – необработанные растения; «гербицид» (эталон) – растения, обработанные только 2,4-Д; «гербицид+антидот» – растения, обработанные 2,4-Д и затем антидотом. Опыты проводили на делянках площадью 2.8 м^2 с пятикратной повторностью. Уборку урожая подсолнечника проводили в момент полного созревания семян. Антидотный эффект (%) определяли по абсолютной величине прибавки урожая к гербицидному эталону по формуле (1). Полученные данные статистически обработаны с использованием t -критерия Стьюдента.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дахно Полина Григорьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5581-0241>

Жиляев Даниил Михайлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8640-5572>

Доценко Виктор Викторович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7163-0497>

Стрелков Владимир Денисович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0682-4815>

Крапивин Геннадий Дмитриевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2919-2566>

Аксенов Николай Александрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7125-9066>

Аксенова Инна Валерьевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8083-1407>

Лиховид Наталья Геннадьевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1902-6660>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Исследования проведены с использованием оборудования научно-образовательного центра «Диагностика структуры и свойств наноматериалов» и оборудования центра коллективного пользования «Эколого-аналитический центр» Кубанского государственного университета.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (проект 0795-2020-0031) и Северо-Кавказского федерального университета (междисциплинарный проект «Синтез и антидотная активность в отношении

гербицида 2,4-Д гетероциклических производных метиленактивных нитрилов») в рамках программы стратегического академического лидерства ПРИОРИТЕТ-2030.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X22090086 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hurd R.N., DeLaMater G. // Chem. Rev. 1961. Vol. 61. N 1. P. 45. doi 10.1021/cr60209a003
- Петров К.А., Андреев Л.Н. // Усп. хим. 1971. Т. 40. № 6. С. 1014; Petrov K.A., Andreev L.N. // Russ. Chem. Rev. 1971. Vol. 40. N 6. P. 505. doi 10.1070/RC1971v040n06ABEH001934.
- Chemistry of Thioamides / Ed. T. Murai. Singapore: Springer, 2019. 238 p. doi 10.1007/978-981-13-7828-7
- Corsaro A., Pistara V. // Tetrahedron. 1998. Vol. 54. N 50. P. 15027. doi 10.1016/S0040-4020(98)00880-1
- Sahu S., Rani Sahoo P., Patel S., Mishra B.K. // J. Sulfur Chem. 2011. Vol. 32. N 2. P. 171. doi 10.1080/17415993.2010.550294
- Abdel-Galil F.M., Sherif S.M., Elnagdi M.H. // Heterocycles. 1986. Vol. 24. N 7. P. 2023. doi 10.3987/R-1986-07-2023
- Литвинов В.П. // Усп. хим. 1999. Т. 68. № 9. С. 817; Litvinov V.P. // Russ. Chem. Rev. 1999. Vol. 68. N 9. P. 737. doi 10.1070/RC1999v068n09ABEH000533
- Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г. // Усп. хим. 2018. Т. 87. № 1. С. 1. doi 10.1070/RCR4760?locatt=label:RUSSIAN; Dyachenko V.D., Dyachenko I.V., Nenajdenko V.G. // Russ. Chem. Rev. 2018. Vol. 87. N 1. P. 1. doi 10.1070/RCR4760
- Магеррамов А.М., Шихалиев Н.Г., Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г. α -Цианотиоацетамид. М.: Техносфера, 2018. 224 с.
- Jagodziński T.S. // Chem. Rev. 2003. Vol. 103. N 1. P. 197. doi 10.1021/cr0200015
- Bakulev V., Shafran Y., Dehaen W. // Tetrahedron Lett. 2019. Vol. 60. N 7. P. 513. doi 10.1016/j.tetlet.2019.01.032
- Mahanta N., Szantai-Kis D.M., Petersson E.J., Mitchell D.A. // ACS Chem. Biol. 2019. Vol. 14. N 2. P. 142. doi 10.1021/acscchembio.8b01022
- Okamoto K., Kuwabara J., Kanbara T. // Chem. Lett. 2015. Vol. 44. N 2. P. 102. doi 10.1246/cl.140996
- Murai T. // Pure Appl. Chem. 2010. Vol. 82. N 3. P. 541. doi 10.1351/PAC-CON-09-08-04
- Sodeyama T., Kodomari M., Itabashi K. // Chem. Lett. 1973. Vol. 2. N 6. P. 577. doi 10.1246/cl.1973.577
- Lim M.I., Ren W.Y., Klein R.S. // J. Org. Chem. 1982. Vol. 47. N 23. P. 4594. doi 10.1021/jo00144a043
- Yamaguchi K., Yajima K., Mizuno N. // Chem. Commun. 2012. Vol. 48. N 91. P. 11247. doi 10.1039/C2CC36635E
- Lo W.-S., Hu W.-P., Lo H.-P., Chen C.-Y., Kao C.-L., Vandavasi J.-K., Wang J.-J. // Org. Lett. 2010. Vol. 12. N 23. P. 5570. doi 10.1021/ol102455x
- Ваушурин А.С., Бадаукайте Р.А., Футерман Н.А., Пуховская С.Г., Шапошников Г.П., Голубчиков О.А. // Нефтехимия. 2013. Т. 53. № 3. С. 221; Vashurin A.S., Badaukaite R.A., Futerman N.A., Pukhovskaya S.G., Shaposhnikov G.P., Golubchikov O.A. // Petroleum Chem. 2013. Vol. 53. N 3. P. 197. doi 10.1134/S0965544113030122
- Weekes A.A., Westwell A.D. // Curr. Med. Chem. 2009. Vol. 16. N 19. P. 2430. doi 10.2174/092986709788682137
- Gao X., Liu J., Zuo X., Feng X., Gao Y. // Molecules. 2020. Vol. 25. N 7. P. 1675. doi 10.3390/molecules25071675
- Takahashi M., Yoshizawa S. // Heterocycles. 1996. Vol. 43. N 12. P. 2733. doi 10.3987/COM-96-7633
- Menabue L., Pallacani G.C. // J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1976. N 5. P. 455. doi 10.1039/DT9760000455
- Corradi A.B., Boga C., Forlani L., Sgarabotto P. // J. Chem. Crystallogr. 1999. Vol. 29. N 1. P. 115. doi 10.1023/A:1009591819303
- Watanabe Y., Ishimura Y. // J. Org. Chem. 1988. Vol. 53. N 9. P. 2119. doi 10.1021/jo00244a055
- Гринштейн В.Я., Шеринь Л.А. // Изв. АН Латв. ССР. Сер. хим. 1963. № 4. С. 469; Grinsteins V., Serina L. // Latvijas PSR Zinatnu Akad. Vestis Kim. Ser. N 4. P. 469 // С. А. 1964. Vol. 60. 5391h.
- Brunskill J.S.A., De A., Ewing D.F. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1978. N 6. P. 629. doi 10.1039/p19780000629
- Sirivolu V.R., Vernekar S.K.V., Chen F., Sham Y.Y., Wang Z., Marchand C., Naumova A., Chergui A., Renaud A., Pommier Y., Stephen A.G. // J. Med. Chem. 2012. Vol. 55. N 20. P. 8671. doi 10.1021/jm3008773
- Bloxham J., Dell C.P. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1994. N 8. P. 989. doi 10.1039/P19940000989
- Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Шишкина С.В., Шишкин О.В. // Изв. АН. Сер. хим. 2012. № 11. С. 2065; Dotsenko V.V., Krivokolyisko S.G., Shishki-

- na S.V., Shishkin O.V. // Russ. Chem. Bull. 2012. Vol. 61. N 11. P. 2082. doi 10.1007/s11172-012-0291-3
31. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // ХГС. 2014. Т. 50. № 4. С. 607; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Chem. Heterocycl. Compd. 2014. Vol. 50. N 4. P. 557. doi 10.1007/s10593-014-1507-2
 32. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // ХГС. 2013. Т. 49. № 4. С. 682; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Chem. Heterocycl. Compd. 2013. Vol. 49. N 4. P. 636. doi 10.1007/s10593-013-1291-4
 33. Castro A., Castaño T., Encinas A., Porcal W., Gil C. // Bioorg. Med. Chem. 2006. Vol. 14. N 5. P. 1644. doi 10.1016/j.bmc.2005.10.012
 34. Tam T.F., Leung-Toung R., Li W., Spino M., Karimian K. // Mini Rev. Med. Chem. 2005. Vol. 5. N 4. P. 367. doi 10.2174/1389557053544056
 35. Frija L.M.T., Pombeiro A.J.L., Kopylovich M.N. // Eur. J. Org. Chem. 2017. Vol. 2017. N 19. P. 2670. doi 10.1002/ejoc.201601642
 36. Danilova E.A., Melenchuk T.V., Trukhina O.N., Islyaikin M.K. // Macroheterocycles. 2010. Vol. 3. N 1. P. 68. doi 10.6060/mhc2010.1.68
 37. Suvorova Y.V., Kustova T.V., Danilova E.A., Mileeva M.N. // Macroheterocycles. 2020. Vol. 13. N 3. P. 234. doi 10.6060/mhc200494s
 38. Xie S., Bernhardt P.V., Gahan L.R., Williams C.M. // Aust. J. Chem. 2019. Vol. 72. N 11. P. 894. doi 10.1071/CH19248
 39. Бибик И.В., Бибик Е.Ю., Доценко В.В., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Щербаков С.В., Овчаров С.Н. // ЖОХ. 2021. Т. 91. № 2. С. 190; Bibik I.V., Bibik E.Yu., Dotsenko V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Shcherbakov S.V., Ovcharov S.N. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 2. P. 154. doi:10.1134/S107036322102002X
 40. Доценко В.В., Гузь Д.Д., Тебиев Д.Т., Киндон В.К., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Нетреба Е.Е. // ЖОХ. 2021. Т. 91. № 9. С. 1340; Dotsenko V.V., Guz D.D., Tebiev D.T., Kindop V.K., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Netreba E.E. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 9. P. 1629. doi 10.1134/S107036322109005X
 41. Кривоколыско Д.С., Доценко В.В., Бибик Е.Ю., Самокиш А.А., Вендиктова Ю.С., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г., Василин В.К., Панков А.А., Аксенов Н.А., Аксенова И.В. // ЖОХ. 2021. Т. 91. № 9. С. 1359; Krivokolysko D.S., Dotsenko V.V., Bibik E.Yu., Samokish A.A., Venidiktova Yu.S., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Vasilin V.K., Pankov A.A., Aksenov N.A., Aksenova I.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 9. P. 1646. doi 10.1134/S1070363221090073
 42. Кривоколыско Д.С., Доценко В.В., Бибик Е.Ю., Мязина А.В., Кривоколыско С.Г., Василин В.К., Панков А.А., Аксенов Н.А., Аксенова И.В. // ЖОХ. 2022. Т. 92. № 1. С. 72; Krivokolysko D.S., Dotsenko V.V., Bibik E.Yu., Myazina A.V., Krivokolysko S.G., Vasilin V.K., Pankov A.A., Aksenov N.A., Aksenova I.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 12. P. 2588. doi 10.1134/S1070363221120306
 43. Кривоколыско Д.С., Доценко В.В., Бибик Е.Ю., Самокиш А.А., Вендиктова Ю.С., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г., Панков А.А., Аксенов Н.А., Аксенова И.В. // Биоорг. хим. 2022. Т. 48. № 4. С. 486; Krivokolysko D.S., Dotsenko V.V., Bibik E.Yu., Samokish A.A., Venidiktova Yu.S., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Pankov A.A., Aksenov N.A., Aksenova I.V. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2022. Vol. 48. N 3. P. 628. doi 10.1134/S1068162022030104
 44. Shaw G., Butler D.N. // J. Chem. Soc. 1959. P. 4040. doi 10.1039/JR9590004040
 45. Скопенко В.В., Домашневская О.А., Герасимчук Н.Н., Тюхтенко С.И. // Укр. хим. ж. 1986. Т. 52. № 7. С. 686.
 46. Jørgensen K.A., Ghattas A.-B.A.G., Lawesson S.-O. // Tetrahedron. 1982. Vol. 38. N 9. P. 1163. doi 10.1016/0040-4020(82)85099-0
 47. Cronyn M.W., Nakagawa T.W. // J. Am. Chem. Soc. 1952. Vol. 74. N 14. P. 3693. doi 10.1021/ja01134a506
 48. Krall H., Sagar V. // J. Ind. Chem. Soc. 1940. Vol. 17. P. 475.
 49. Chauhan S., Chaudhary P., Singh A.K., Verma P., Srivastava V., Kandasamy J. // Tetrahedron Lett. 2018. Vol. 59. N 3. P. 272. doi 10.1016/j.tetlet.2017.12.033
 50. Heyns K., von Bebenburg W. // Chem. Ber. 1956. Vol. 89. N 5. P. 1303. doi 10.1002/cber.19560890535
 51. Jørgensen K.A., El-Wassimy M.T.M., Lawesson S.-O. // Tetrahedron. 1983. Vol. 39. N 3. P. 469. doi 10.1016/S0040-4020(01)88548-3
 52. Inanici Y., Parlar H. // Chem. Ztg. 1980. Vol. 104. N 12. P. 365
 53. Jørgensen K.A., Lawesson S.-O. // Chem. Scrip. 1982. Vol. 20. P. 227.
 54. Williams D.L.H. // Chem. Soc. Rev. 1985. Vol. 14. N 2. P. 171. doi 10.1039/CS9851400171.
 55. Amado S., Dicks A.P., Williams D.L.H. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2. 1998. N 9. P. 1869. doi 10.1039/A803858I
 56. Liebscher J., Hartmann H. // Lieb. Ann. 1977. N 6. P. 1005. doi 10.1002/jlac.197719770614
 57. Yang J., Kwon S., Bae S.H., Park K.M., Yoon C., Lee J.H., Seok C. // J. Chem. Inf. Model. 2020. Vol. 60. N 6. P. 3246. doi 10.1021/acs.jcim.0c00104
 58. GalaxyWEB. A web server for protein structure prediction, refinement, and related methods.

- Computational Biology Lab, Department of Chemistry, Seoul National University, S. Korea. <http://galaxy.seoklab.org/index.html>
59. Ko J., Park H., Heo L., Seok C. // *Nucleic Acids Res.* 2012. Vol. 40. N W1. P. W294. doi 10.1093/nar/gks493
60. Pettersen E.F., Goddard T.D., Huang C.C., Couch G.S., Greenblatt D.M., Meng E.C., Ferrin T.E. // *J. Comput. Chem.* 2004. Vol. 25. N 13. P. 1605. doi 10.1002/jcc.20084
61. UCSF Chimera. Visualization system for exploratory research and analysis developed by the Resource for Biocomputing, Visualization, and Informatics at the University of California, San Francisco, US. <https://www.rbvi.ucsf.edu/chimera/>
62. Стрелков В.Д., Дядюченко Л.В., Дмитриева И.Г. Синтез новых гербицидных антидотов для подсолнечника. Краснодар.: Просвещение-Юг, 2014, С. 6.
63. Hoffmann O.L. // *Weeds.* 1962. Vol. 10. N 4. P. 322. doi 10.2307/4040837
64. Davies J., Caseley J.C. // *Pesticide Sci.* 1999. Vol. 55. N 11. P. 1043. doi 10.1002/(SICI)1096-9063(199911)55:11<1043::AID-PS60>3.0.CO;2-L
65. Abu-Qare A.W., Duncan H.J. // *Chemosphere.* 2002. Vol. 48. N 9. P. 965. doi 10.1016/S0045-6535(02)00185-6
66. Jia L., Jin X.Y., Zhao L.X., Fu Y., Ye F. // *J. Agric. Food Chem.* 2022. Vol. 70. N 18. P. 5499. doi 10.1021/acs.jafc.2c01565
67. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Половинко В.В., Литвинов В.П. // *ХГС.* 2012. Т. 48. № 2. С. 328; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Polovinko V.V., Litvinov V.P. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2012. Vol. 48. N 2. P. 309. doi 10.1007/s10593-012-0991-5

Oxidation of 2-Cyanothioacrylamides with Sodium Nitrite in Acidic Medium

P. G. Dahno^a, D. M. Zhilyaev^a, V. V. Dotsenko^{a,b,*}, V. D. Strelkov^a, G. D. Krapivin^c, N. A. Aksenov^b, I. V. Aksenova^b, and N. G. Likhovid^b

^a *Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia*

^b *North Caucasus Federal University, Stavropol, 355009 Russia*

^c *Kuban State Technological University, Krasnodar, 350072 Russia*

*e-mail: victor_dotsenko@mail.ru

Received July 23, 2022; revised August 6, 2022; accepted August 9, 2022

(*E*)-3-Aryl-2-cyanoprop-2-entioamides, prepared by Knoevenagel condensation between aromatic aldehydes and cyanothioacetamide, react with sodium nitrite in acetic acid to form (2*E*,2'*E*)-2,2'-(1,2,4-thiadiazole-3,5-diyl)-bis[3-arylacrylonitriles]. A possible mechanism and limitations of the reaction are discussed. Molecular docking was carried out in order to search for possible protein targets for the obtained 1,2,4-thiadiazoles. One of the compounds showed a pronounced antidote effect against the herbicide 2,4-D in a laboratory experiment on sunflower seedlings and under field conditions.

Keywords: cyanothioacetamide, thioamides, 2-cyanothioacrylamides, oxidative dimerization, 1,2,4-thiadiazoles

КОНДЕНСАЦИЯ 3,5-ДИАЛКИЛТЕТРАГИДРО-4Н-ТИОПИРАН-4-ОНОВ С ФОРМАЛЬДЕГИДОМ

© 2022 г. Л. А. Баева^{а,*}, Л. Ф. Бикташева^а, Р. Р. Гагауллин^а, А. А. Фатыхов^а

^а Уфимский Институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук,
пр. Октября 71, Уфа, 450054 Россия
*e-mail: sulfur@anrb.ru

Поступило в редакцию 31 марта 2022 г.

После доработки 31 марта 2022 г.

Принято к печати 21 апреля 2022 г.

При взаимодействии 3,5-диметил- и 5-метил-3-(2-пропил)тетрагидро-4Н-тиопиран-4-онов с формальдегидом в отсутствие или в присутствии 0.1–0.5 экв. гидроксида натрия образуются 3,5-диалкил-3-(гидроксиметил)тетрагидро-4Н-тиопиран-4-оны. При увеличении количества основания до 1 экв. 3,5-диметилтетрагидро-4Н-тиопиран-4-он превращается в 3,5-бис(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-тиопиран-4-ол, а 5-метил-3-(2-пропил)тетрагидро-4Н-тиопиран-4-он – в 3-гидроксиметилтетрагидро-2Н-тиопиран-4-ол, который циклизуется в 7-окса-3-тиабицикло[4.2.0]октан.

Ключевые слова: альдольная конденсация, реакция Канниццаро, тетрагидро-4Н-тиопиран-4-он, 3-тиабицикло[4.2.0]октан, формальдегид

DOI: 10.31857/S0044460X22090098, EDN: JOMGKS

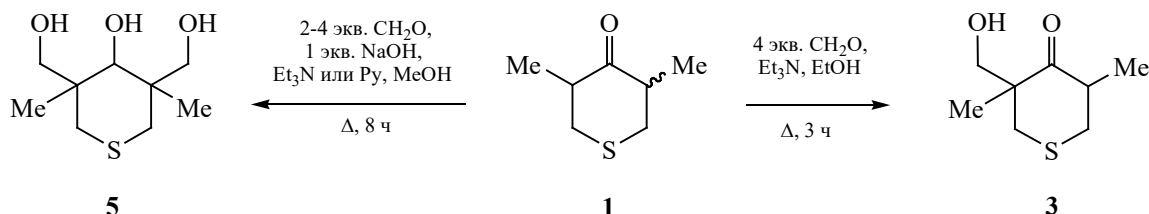
Функционализированные тетрагидро- и дигидро-2Н-тиопираны и -4Н-тиопираны привлекают внимание в связи с широким спектром их практических свойств [1–7]. 3,3'-(3-Метил-4-оксотетрагидро-2Н-тиопиран-3,5-диил)дипропанонитрил обнаружен в экстрактах листьев алжирской каламинты *Calamintha baborensis* Batt. [8] и обыкновенного дурмана *Datura stramonium* L. [9], а производные терпенов с тиопирановым фрагментом – в ферментационной жидкости эпифитных грибов *Pseudallescheria boydii*, обитающих у коралловых рифов атоллового архипелага Дунша в Южно-Китайском море [10]. Тетрагидро-4Н-тиопиран-4-он является прекурсором для получения нового анальгетика тапентадола [11], а также полипропионатных фрагментов, необходимых в синтезе аналогов природных соединений [12–16] и лекарственных средств [17]. Среди производных тетрагидро-4Н-тиопиран-4-онов найдены вещества с противоопухолевой [1, 18–23], противовирусной [23–25] и противомикробной [26, 27]

активностью. Гетероциклы с тиопирановым фрагментом обладают также другими фармакологическими [2, 27–31] и полезными свойствами [18, 32].

Целью настоящей работы является изучение возможности синтеза ранее неизвестных (гидроксиметил)замещенных тиопиранов конденсацией формальдегида с 3,5-диметил- или 3-(2-пропил)-5-метилтетрагидро-4Н-тиопиран-4-онами **1** и **2**, легко доступными трехкомпонентной реакцией пентан-3-она или 5-метилгексан-3-она с формальдегидом и сульфидом натрия [33]. Известно, что гидроксипроизводные тиопиранонолов и тиопиранолов проявляют активность в отношении вирусов ВИЧ [24, 25] и являются ценными реагентами [12–16].

В синтезе исходных соединений **1** и **2** перспективными источниками сульфида натрия могут быть сульфидно-щелочные растворы нефтеперерабатывающих предприятий, образующиеся при поглощении сероводорода растворами гидроксида натрия [33].

Схема 1.



Взаимодействие 3,5-диметилтетрагидро-4H-тиопиран-4-она **1** с 4 молями формальдегида в этаноле в присутствии эквимольных количеств триэтиламина (75–78°C, 3 ч) приводит к образованию 3-(гидроксиметил)-3,5-диметилтетрагидро-4H-тиопиран-4-она **3** с выходом 69% (схема 1).

При кипячении в метаноле выход α -гидроксиметилкетона **2** не превышает 55% из-за неполного превращения исходного соединения (табл. 1, оп. № 2). При увеличении содержания формальдегида или в присутствии гидроксида натрия (табл. 1, оп. № 4, 5 и 3, 6 соответственно) выходы α -гидроксиметилкетона **2** уменьшаются за счет образования 3,5-бис(гидроксиметил)замещенных тиопиран-4-она **4** и/или тиопиран-4-ола **5** – продукта одновременной двойной альдольной конденсации и восстановления карбонильной группы по перекрестной реакции Канницаро. При повышении количества NaOH до 1 экв. образование триола **5** становится преобладающим (схема 1, табл. 1,

оп. № 6–9). Отметим, что образование продукта **5** наблюдается в реакции тиопиран-4-она **1** с формальдегидом в присутствии бензиламина, однако выход его не превышает 45% [33]. Аналогичные превращения циклогексанона и циклопентанона в полиоксисоединения при взаимодействии с избытком формальдегида в присутствии гашеной извести описаны в [34].

Триол **5** с хорошими выходами образуется также при конденсации α -гидроксиметилкетона **3** с формальдегидом в присутствии гидроксида натрия или этилата натрия (схема 2, табл. 2, оп. № 6–8).

Во всех изученных условиях выходы α, α' -ди(гидроксиметил)кетона **4** не превышают 30% (табл. 1). И только в реакции α -гидроксиметилкетона **2** с 8-кратным избытком формальдегида в присутствии триэтиламина и 0.1 экв. гидроксида натрия (1%-ный раствор) в кипящем этаноле в те-

Таблица 1. Параметры конденсации 3,5-диметилтетрагидро-4H-тиопиран-4-она **1** с формальдегидом при кипячении в метаноле^a

№ опыта	Мольное соотношение 1:CH ₂ O:Et ₃ N:NaOH	Время, ч	Выход соединения, %		
			3	4	5
1 ^b	1:4:1:0	3	69	1	5
2	1:4:1:0	17	55	1	–
3	1:4:1:0.1	8	66	12	–
4	1:8:1:0.1	3	59	18	–
5	1:16:1:0.1	8	45	30	1
6	1:4:1:1	8	–	1	96
7	1:2:1:1	8	–	–	98
8	1:4:0:1	8	–	2	87
9	1:4:1 ^b :1	8	–	1	92

^a В опытах № 1–5 и 6–9 использованы 1%- и 10%-ный растворы NaOH соответственно.

^b В этаноле.

^c В присутствии 1 экв. пиридина.

Таблица 2. Параметры конденсации 3-(гидроксиметил)-3,5-диметилтетрагидро-4*H*-тиопиран-4-она **3** с формальдегидом (кипячение, 1%-ный раствор NaOH)

№ опыта	Мольное соотношение 3:CH ₂ O:Et ₃ N:NaOH	Растворитель	Время, ч	Выход соединения, %		
				3	4	5
1	1:4:1:0.1	MeOH	3	67	16	9
2	1:16:1:0.1	MeOH	0.5	39	11	34
3	1:4:1:0.1	EtOH	0.5	59	5	13
4	1:8:1:0.1	EtOH	8	12	52	34
5	1:8:5:0.1	EtOH	0.5	27	15	45
6	1:16:8:0.2	EtOH	1	10	10	69
7	1:4:1:1.5 ^б	EtOH	2	1	1	90
8 ^а	1:8:0:0	MeOH	0.8	9	6	74

^а В 1%-ном растворе MeONa.

^б Использовали 4%-ный раствор NaOH.

чение 8 ч получается α, α' -ди(гидроксиметил)кетон **4** с выходом 52% (схема 2, табл. 2, оп. № 4).

В отличие от тиопиран-4-она **1** 5-метил-3-(2-пропил)тетрагидро-4*H*-тиопиран-4-он **2** не взаимодействует с формальдегидом без гидроксида натрия. α -Гидроксиметилкетон **6** с выходами 66 и 58% образуется при кипячении исходного соединения **2** с 4-х кратным избытком формальдегида в среде метанол–триэтиламин в присутствии 0.5 экв. гидроксида натрия или в 0.5%-ном растворе метилата натрия соответственно (схема 3). Увеличение количества гидроксида натрия, формальдегида или EtONa приводит к смеси α -гидроксиметилкетона **6**, диола **7** и продукта его внутримолекулярной дегидратации – 1-метил-5-(2-пропил)-7-окса-3-тиабицикло[4.2.0]октана **8** – в различных соотношениях (табл. 3).

Смесь диола **7** и 7-окса-3-тиабицикло[4.2.0]октана **8** в соотношении 1:2.6 с выходом 81% по-

лучается также при кипячении α -гидроксиметилкетона **6** с 8 экв. формальдегида (MeOH–Et₃N, 0.5 экв. NaOH, 6 ч). Ранее диол **7** был обнаружен нами среди продуктов трехкомпонентной конденсации 5-метилгексан-3-она с формальдегидом и сульфидом натрия в присутствии метиламина [33]. Замечено, что при хранении диол **7** полностью превращается в 7-окса-3-тиабицикло[4.2.0]октан **8**.

Строение соединений **3**, **4**, **6** и **8** подтверждено спектральными характеристиками, а тиопиран-4-олов **5** и **7** – сравнением с известными данными [33]. В ИК спектрах (гидроксиметил)замещенных тиопиран-4-онов **3**, **4** и **6** наряду с полосой поглощения карбонильной группы при 1702–1705 см⁻¹ появляются полосы, характерные для поглощения гидроксильной группы (3437–3390 см⁻¹) и связи C–O (1048–1040 см⁻¹). В ИК спектре 7-окса-3-тиабицикло[4.2.0]октана **8** имеются полосы скелетных колебаний связи C–O при 1045 и 1023 см⁻¹.

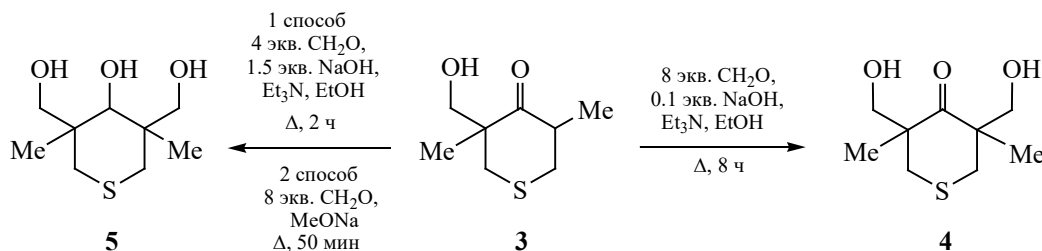
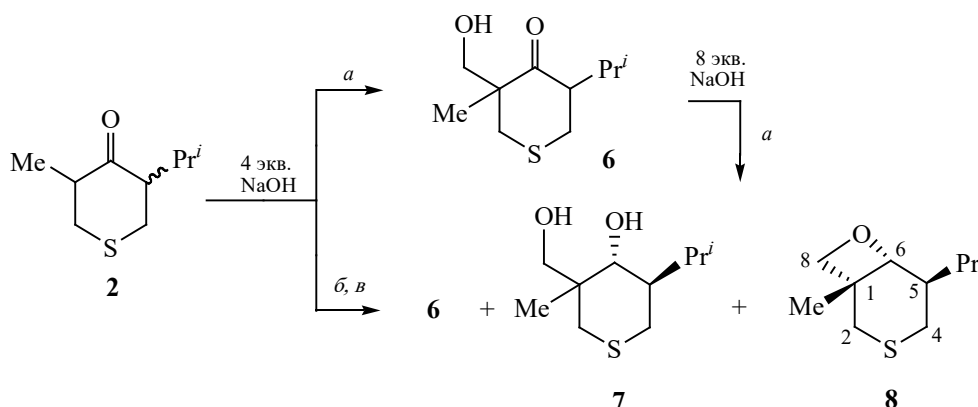
Схема 2.

Схема 3.



a, 0.5 экв. NaOH, Et₃N, MeOH; *b*, 1–2 экв. NaOH, Et₃N, MeOH; *v*, 0.5–5% MeONa или EtONa.

В спектрах ЯМР ¹H (гидроксиметил)замещенных тиопиран-4-онов **3**, **4** и **6** присутствуют характерные дублетные сигналы протонов гидроксиметиленовых групп при 3.30–3.86 и 3.72–4.04 м. д. и уширенные синглеты гидроксильных протонов в области 1.70–3.18 м. д. В спектрах ЯМР ¹³C кетоспиртов **3**, **4** и **6** атомам углерода метиленовых групп, связанных с гидроксилом, соответствуют сигналы в области 68.4–68.8 м. д.

В отличие от 3-(гидроксиметил)тиопиран-4-ола **7**, в спектре ЯМР ¹H 7-окса-3-тиабicyclo[4.2.0]октана **8** отсутствуют сигналы протонов гидроксиметиленовой группы при 3.26 и 3.39 м. д. [33], но наблюдаются двухпротонный синглетный (δ 3.57 м.д.) и однопротонный дублетный (3.48 м. д.) сигналы протонов групп C⁸H₂O и C⁶H. В спектре

ЯМР ¹³C углеродным атомам C⁸ и C⁶ отвечают характеристичные сигналы при 73.6 и 76.8 м. д. соответственно.

Как и в спектре ЯМР ¹H исходного тиопиран-4-она **2**, в спектрах соединений **6** и **8** присутствуют два дублетных сигнала протонов двух метильных групп в изопропильном заместителе. Диастереотопность указанных групп, вероятно, связано с затрудненностью вращения вокруг связи C⁵–C^{1'}.

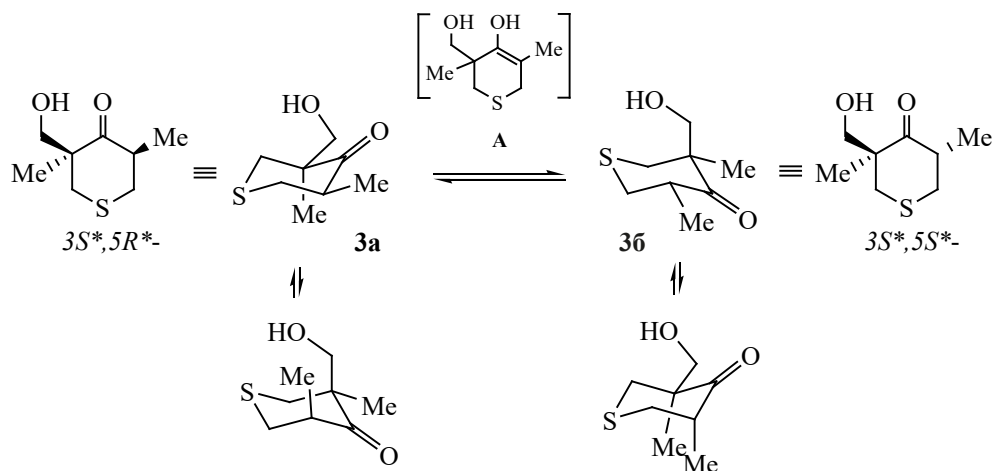
Согласно данным спектров ЯМР ¹H и ¹³C α -гидроксиметилкетон **3** образуется в виде смеси 3*S**,5*R**- и 3*S**,5*S**-диастереомеров **3a** и **3b** (в соотношении 1:1), которые были выделены методом колоночной хроматографии на силикагеле в систе-

Таблица 3. Параметры конденсации 3-метил-5-(2-пропил)тетрагидро-4H-тиопиран-4-она **2** с формальдегидом при кипячении в метаноле

№ опыта	Мольное соотношение 2:CH ₂ O:Et ₃ N	Основание	Время, ч	Выход соединения, %			
				2	6	7	8
1	1:4:1	NaOH (0.5 экв.)	3	14	66	2	4
2	1:8:1	NaOH (1 экв.)	8	9	13	30	28
3	1:4:1	NaOH (2 экв.)	8	отс.	4	22	65
4	1:4:1	MeONa (0.5%)	0.5	26	58	14	1
5 ^a	1:8:1	EtONa (5%)	1	отс.	2	37	54

^a В этаноле.

Схема 4.



ме EtOAc–гексан. Замечено, что изомер **3a** через 7 месяцев превращается в смесь соединений **3a** и **3b** в соотношении 1:0.8, а второй изомер **3b** – уже через 2 сут (в соотношении 0.4:1). Отмечено влияние полярности растворителя и изменения температуры на соотношение изомеров. При переходе от CDCl_3 к CD_3CN и при повышении температуры в равновесной смеси изомеров увеличивается доля более устойчивого изомера **3a**. Исходя из выше сказанного, предположено, что взаимопревращение диастереомеров **3a** и **3b** протекает за счет енолизации карбонильной группы [35] в тиопирановом цикле с образованием промежуточного енола **A** (схема 4).

В спектрах ЯМР ^1H изомера **3a** для экваториальных протонов $\text{C}^2\text{H}^{\text{eq}}$ наблюдается дальняя КССВ (4J) 2.9 Гц с экваториальными протонами $\text{C}^6\text{H}^{\text{eq}}$, что указывает на W-расположение протонов $\text{C}^2\text{H}^{\text{eq}}$ и $\text{C}^6\text{H}^{\text{eq}}$, а также на смещение конформационного равновесия в сторону преобладания формы *кресло*. Как и в спектре ЯМР ^1H исходного соединения **1** [33], в спектрах изомеров **3a** и **3b** наблюдаются триплетные сигналы при 2.67 и 2.63 м. д., отвечающие аксиально-ориентированным протонам $\text{C}^6\text{H}^{\text{ax}}$, с геминальной КССВ ($^2J_{6-\text{CHax},6-\text{CHeq}}$) 12.8 Гц. Значение вицинальной КССВ ($^3J_{6-\text{CH},5-\text{CH}} \approx ^2J_{6-\text{CHax},6-\text{CHeq}}$) 12.8 Гц соответствует аксиально-аксиальному взаимодействию и указывает на аксиальную ориентацию протонов $\text{C}^5\text{H}^{\text{ax}}$ и эква-

ториальное расположение метильных групп при этом же атоме C^5 . Наличие эффекта Оверхаузера у протонов метильной группы при атоме C^3 с протонами $\text{C}^2\text{H}^{\text{eq}}$ и $\text{C}^5\text{H}^{\text{ax}}$ позволяет предположить, что метильная группа занимает аксиальное, а гидроксиметиленовый заместитель – экваториальное расположение при углеродном атоме C^3 в изомере **3a** (схема 4). В другом изомере **3b** эффект Оверхаузера у протонов метильной группы при атоме C^3 с протонами $\text{C}^2\text{H}^{\text{eq}}$ и $\text{C}^2\text{H}^{\text{ax}}$ является следствием экваториальной и аксиальной ориентации метильной и гидроксиметиленовой групп соответственно при атоме C^3 . Полученные результаты согласуются с литературными данными [36, 37].

В спектре ЯМР ^1H 7-окса-3-тиабицикло[4.2.0]-октана **8** наблюдаемая дальняя константа 4J 3.0 Гц экваториального протона $\text{C}^2\text{H}^{\text{eq}}$ с экваториальным протоном $\text{C}^4\text{H}^{\text{eq}}$ свидетельствует об W-расположении данных протонов и сдвиге конформационного равновесия в сторону кресла для тиопиранового цикла. Протонам C^5H и C^6H отвечают триплет-триплетный и дублетный сигналы с КССВ ($^3J_{5-\text{CHax},6-\text{CHax}}$) 10.7 Гц, значение которой соответствует аксиальной ориентации атомов водорода при углеродных атомах C^6 , C^5 и экваториальному расположению изопропильного заместителя, как и в исходном диоле **7** [33]. Корреляционные пики $\text{C}^5\text{H}/\text{C}^8\text{H}_2\text{O}$ при отсутствии взаимодействия между протонами заместителей CH_3 и $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

в спектрах NOESY ЯМР ^1H соединения **8**, а также эффект Оверхаузера у протонов $\text{C}_2\text{H}^{\text{ax}}$ и $\text{C}_2\text{H}^{\text{eq}}$ с протонами метильной и оксаметиленовой групп соответственно, подтверждают экваториальную ориентацию метильной группы. Исходя из полученных данных узловым атомам C^1 , C^5 и C^6 в соединении **8** приписана $1R^*,5R^*,6R^*$ -конфигурация.

Таким образом, взаимодействие 3,5-диметил-, 3-метил-5-(2-пропил)тетрагидро-4*H*-тиопиран-4-онов и 3-(гидроксиметил)-3,5-диметилтетрагидро-4*H*-тиопиран-4-она с формальдегидом в зависимости от условий реакции (в присутствии гидроксида натрия или без него, концентрация основания) приводит к образованию не только ожидаемых моно- и ди(гидроксиметил)замещенных тиопиран-4-онов, но и продуктов одновременной альдольной конденсации и восстановления карбонильной группы – моно- и 3,5-ди(гидроксиметил)тиопиран-4-олов, а также внутримолекулярной циклизации с участием гидроксильных групп – 1-метил-5-(2-пропил)-7-окса-3-тиабицикло[4.2.0]-октана. Полученные соединения перспективны для создания веществ с полезными свойствами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Shimadzu JR Prestige-21 в тонком слое или в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^{13}C и ^1H получены на спектрометре Bruker AM-300 (300 и 75 МГц) и Bruker Avance III (125 и 500 МГц соответственно) в CDCl_3 , внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C и ^1H соединений **3** и **8** выполнено с помощью двумерных гомо- (^1H – ^1H NOESY, COSY) и гетероядерных экспериментов (^1H – ^{13}C HSQC, HMBC). Масс-спектры зарегистрированы на хроматомасс-спектрометре Shimadzu LCMS-2010 EV в режиме регистрации положительных ионов при потенциале капилляра 4.5 кВ, ионизация пробы электрораспылением, элюент MeCN – H_2O (95:5). Анализ соединений и контроль протекания реакций методом ГЖХ проведен на хроматографе Хромос 1000, колонка 1.2 м × 3 мм, неподвижная фаза SE-30 (5%) на носителе хроматон N-AW-DMCS (0.16–0.20 мм), рабочая температура рабочая 50–300°C, детектор пламенно-ионизационный, газ-носитель – гелий. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе HEKAtech Euro EA

3000. Хроматографическое разделение осуществлено на колонках с силикагелем MN Kieselgel 60 (0.063–0.2 мкм). Температуры плавления определены на приборе Voëtius.

Соединения **1**, **2** синтезированы по методикам, описанным в работе [33]. Растворители очищены по известным методикам [38]. Формалин (31%-ный водный раствор, ГОСТ 1625-2016, Россия) и триэтиламин (99.7%, CAS 121.44.8) производства фирмы «Acros Organics» использовали без очистки.

3-(Гидроксиметил)-3,5-диметилтетрагидро-4*H*-тиопиран-4-он (3). К раствору 1.44 г (0.01 моль) соединения **1** в 9 мл EtOH прибавляли 3.69 мл (0.04 моль) 30% раствора формальдегида и 1.39 мл (0.01 моль) Et_3N . Реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение 3 ч, упаривали, добавляли 20 мл воды, продукты реакции экстрагировали хлороформом (3 × 8 мл). Экстракты промывали водой и сушили MgSO_4 . После удаления растворителя получали 1.70 г (99%) смеси соединений **1**, **3**, **4** и **5** в соотношении 0.2:1:0.02:0.1, из которой с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент EtOAc –гексан, 1:6) последовательно выделяли аналитические образцы изомеров **3a** и **3b**.

3*S,5*R**-3-(Гидроксиметил)-3,5-диметилтетрагидро-4*H*-тиопиран-4-он (3a).** Выход 37%. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3437 ш (OH), 1702 с (C=O), 1454 ср, 1376 ср, 1046 с (C–O), 1003 ср. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.08 д (3H, C^5 - CH_3 , 3J 6.5 Гц), 1.39 с (3H, C^3 - CH_3), 2.12 уш. с (1H, OH), 2.48 д.д (1H, $\text{C}^2\text{H}^{\text{eq}}$, 2J 13.8, 4J 2.9 Гц), 2.67 т (1H, $\text{C}^6\text{H}^{\text{ax}}$, 3J 12.8 Гц), 2.82 д.т (1H, $\text{C}^6\text{H}^{\text{eq}}$, 2J 13.3, 3J 4J 2.9 Гц), 3.00–3.08 м (1H, C^5H), 3.25 д (1H, $\text{C}^2\text{H}^{\text{ax}}$, 2J 13.8 Гц), 3.45 д (1H, 3J 11.6 Гц) и 3.77 д (1H, CH_2OH , 2J 11.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.5 (CH_3 - C^5), 20.0 (CH_3 - C^3), 37.7 (C^2), 39.0 (C^6), 43.7 (C^5), 51.8 (C^3), 68.6 (CH_2OH), 216.0 (C^4). Найдено, %: C 55.04; H 8.00; S 18.55. $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 55.14; H 8.10; S 18.40.

3*S,5*S**-3-(Гидроксиметил)-3,5-диметилтетрагидро-4*H*-тиопиран-4-он (3b).** Выход 32%. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3429 ш (OH), 1702 с (C=O), 1454 ср, 1376 ср, 1048 с (C–O), 1003 ср. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.12 д (3H, C^5 - CH_3 , 3J 6.5 Гц), 1.19 с (3H, C^3 - CH_3), 1.97 уш.с (1H, OH), 2.63 т (1H, $\text{C}^6\text{H}^{\text{ax}}$, 3J 12.8), 2.65–2.75 м (1H, $\text{C}^2\text{H}^{\text{eq}}$),

2.88–2.98 м (2H, C⁶H^{eq}, C²H^{ax}), 2.96–3.04 м (1H, C⁵H), 3.86 д (1H, ³J 10.8 Гц) и 4.04 д (1H, CH₂OH, ²J 10.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 15.5 (CH₃-C⁵), 20.3 (CH₃-C³), 36.7 (C²), 38.4 (C⁶), 44.3 (C⁵), 52.3 (C³), 68.4 (CH₂OH), 213.1 (C⁴). Найдено, %: С 55.08; Н 8.05; S 18.51. C₈H₁₄O₂S. Вычислено, %: С 55.14; Н 8.10; S 18.40.

3-(Гидроксиметил)-3-метил-5-(2-пропил)-тетрагидро-4H-тиопиран-4-он (6). К раствору 0.86 г (5 ммоль) соединения **1** в 9 мл EtOH прибавляли 1.85 мл (20 ммоль) 30%-ного раствора формальдегида, 0.70 мл (5 ммоль) Et₃N и 9.89 мл (2.5 ммоль) 1%-ного раствора NaOH. Реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение 3 ч, затем упаривали, добавляли 20 мл воды, продукты реакции экстрагировали хлороформом (3 × 8 мл). Экстракт промывали водой и сушили MgSO₄. После удаления растворителя получали 0.97 г (99%) смеси соединений **2**, **6**, **8** и **9** в соотношении 0.22:1:0.06:0.1, из которой с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент EtOAc–гексан, 1:6) последовательно выделяли аналитические образцы изомеров **6a** и **6b**.

Изомер 6a. Выход 34%. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3398 (OH), 1705 (C=O), 1463 ср, 1369 ср, 1041 с (C–O), 1020 ср. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 0.87 д (3H, ³J 6.9 Гц) и 0.91 д [3H, (CH₃)₂CH, ³J 6.9 Гц], 1.33 с (3H, C³-CH₃), 1.70 уш. с (1H, OH), 2.16 октет [1H, (CH₃)₂CH, ³J 6.9 Гц], 2.46 д. д (1H, C²H^{eq}, ²J 13.8, ⁴J 3.1 Гц), 2.63 т (1H, C⁶H^{ax}, ³J 12.6 Гц), 2.66–2.73 м (1H, C⁵H), 2.88 д. т (1H, C⁶H^{eq}, ²J 12.6, ⁴J ³J 3.1 Гц), 3.17 д (2H, C²H^{ax}, ²J 13.8 Гц), 3.45 д. д (1H, ²J 11.6, ³J 7.0 Гц) и 3.72 д. д (1H, CH₂OH, ²J 11.6, ³J 7.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 19.2 (CH₃-C³), 20.1, 21.2 [(CH₃)₂CH], 26.3 [(CH₃)₂CH], 31.5, 38.9 (C^{2,6}), 52.6 (C³), 55.0 (C⁵), 68.7 (CH₂OH), 215.9 (C⁴). Найдено, %: С 59.33; Н 9.00; S 15.81. C₁₀H₁₈O₂S. Вычислено, %: С 59.37; Н 8.97; S 15.85.

Изомер 6b. Выход 32%. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3390 (OH), 1705 (C=O), 1463 ср, 1371 ср, 1045 с (C–O), 1020 ср. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 0.90 д (3H, ³J 6.8 Гц) и 0.91 [3H, (CH₃)₂CH, ³J 6.8 Гц], 1.20 с (3H, C³-CH₃), 2.05 уш. с (1H, OH), 2.26 октет [1H, (CH₃)₂CH, ³J 6.8 Гц], 2.54–2.75 м (3H) и 2.92–3.00 м (2H, C²H₂, C⁶H₂, C⁵H), 3.80 д. д (1H, ²J 10.8, ³J 2.4 Гц) и 3.92 д. д (1H, CH₂OH, ²J 10.8, ³J 2.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 18.5 (CH₃-C³), 20.1, 21.1 [(CH₃)₂CH], 27.0

[(CH₃)₂CH], 32.5, 38.2 (C^{2,6}), 52.2 (C³), 56.2 (C⁵), 68.6 (CH₂OH), 213.4 (C⁴). Найдено, %: С 59.41; Н 8.99; S 15.82. C₁₀H₁₈O₂S. Вычислено, %: С 59.37; Н 8.97; S 15.85.

3,5-Бис(гидроксиметил)-3,5-диметилтетрагидро-4H-тиопиран-4-он (4). К раствору 0.58 г (3.3 ммоль) соединения **3** в 9 мл EtOH прибавляли 2.44 мл (26.4 ммоль) 30%-ного раствора формальдегида, 0.46 мл (3.3 ммоль) Et₃N и 1.31 мл (0.33 ммоль) 1%-ного раствора NaOH. Реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение 8 ч. После завершения реакции добавляли 15 мл воды, продукты реакции экстрагировали хлороформом (3×10 мл). Экстракт промывали водой и сушили MgSO₄. После удаления растворителя получали 0.66 г (98%) смеси соединений **3**, **4** и **5** в соотношении 0.2:1:0.7, из которой с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюенты петролейный эфир–EtOAc, градиент от 4:1 до 3:1, петролейный эфир–EtOAc–MeOH, 3:1:0.3) последовательно выделяли аналитические образцы изомеров **4a** и **4b**.

Изомер 4a. Выход 25%. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3391 ш (OH), 1702 с (C=O), 1458 ср, 1377 ср, 1045 с (C–O), 1017 с. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.19 с (6H, C^{3,5}-CH₃), 2.37 д (2H, ²J 13.5 Гц) и 3.27 д (2H, C^{2,6}H₂, ²J 13.5 Гц), 3.18 уш. с (2H, OH); 3.30 д (2H, ²J 11.2 Гц) и 3.92 д (2H, CH₂OH, ²J 11.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 22.6 (CH₃-C^{3,5}), 37.6 (C^{2,6}), 51.9 (C^{3,5}), 68.4 (CH₂OH), 218.9 (C⁴). Найдено, %: С 52.40; Н 7.84; S 15.81. C₉H₁₆O₃S. Вычислено, %: С 52.91; Н 7.89; S 15.70.

Изомер 4b. Выход 24%. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3404 ш (OH), 1702 с (C=O), 1459 ср, 1371 ср, 1040 с (C–O), 1016 с. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.23 с (6H, CH₃-C^{3,5}), 2.41 уш. с (2H, OH), 2.59 д (2H, ²J 13.9 Гц) и 3.08 д (2H, C^{2,6}H₂, ²J 13.9 Гц), 3.57 д (2H, ²J 11.0 Гц) и 3.85 д (2H, CH₂OH, ²J 11.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 21.2 (CH₃-C^{3,5}), 36.8 (C^{2,6}), 51.8 (C^{3,5}), 68.8 (CH₂OH), 217.0 (C⁴). Найдено, %: С 51.98; Н 7.82; S 15.97. C₉H₁₆O₃S. Вычислено, %: С 52.91; Н 7.89; S 15.70.

3,5-Бис(гидроксиметил)-3,5-диметилтетрагидро-2H-тиопиран-4-ол (5). а. К раствору 1.44 г (0.01 моль) соединения **1** в 9 мл EtOH последовательно прибавляли 1.85 мл (0.02 моль) 30%-ного раствора формальдегида, 1.39 мл (0.01 моль) Et₃N

и 3.61 мл (0.01 моль) 10% раствора NaOH. Реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение 8 ч, затем упаривали. Осадок отфильтровывали, промывали водой (3×10 мл), диэтиловым эфиром и сушили на воздухе. Выход 98%, т. пл. 165–167°C. ИК, ЯМР спектры соединения **4** идентичны опубликованным в работе [33].

б. К раствору 0.172 г (1 ммоль) соединения **2** в 9 мл EtOH последовательно прибавляли 0.37 мл (4 ммоль) 30%-ного раствора формальдегида, 0.14 мл (1 ммоль) Et₃N и 1.44 мл (1.5 ммоль) 4%-ного раствора NaOH. Реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение 2 ч, затем упаривали. Осадок отфильтровывали, промывали водой (3×5 мл), диэтиловым эфиром и сушили на воздухе. Выход 90%, т. пл. 165–167°C. ИК, ЯМР спектры соединения **4** идентичны опубликованным в работе [33].

1-метил-5-(2-пропил)-7-окса-3-тиабицикло[4.2.0]октан (8). К раствору 0.86 г (0.005 моль) соединения **1** в 9 мл EtOH прибавляли 1.85 мл (0.02 моль) 30%-ного раствора формальдегида, 1.40 мл (0.01 моль) Et₃N и 3.61 мл (0.01 моль) 10%-ного раствора NaOH. Реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение 8 ч, упаривали, добавляли 20 мл воды, продукты реакции экстрагировали хлороформом (3×8 мл). Экстракт промывали 10%-ной HCl, водой и сушили MgSO₄. После удаления растворителя получали 0.94 г смеси соединений **6**, **7** и **8** в соотношении 0.07:0.4:1, из которой с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент EtOAc–гексан, градиент от 1:6 до 1:2) последовательно выделяли аналитические образцы соединений **7** и **8**.

3-Гидроксиметил-3-метил-5-(2-пропил)-тетрагидро-2Н-тиопиран-4-ол (7). Выход 22%. ИК спектры, спектры ЯМР ¹H и ¹³C соединения **7** идентичны опубликованным ранее [33].

1R*,5R*,6R*-1-Метил-5-(2-пропил)-7-окса-3-тиабицикло[4.2.0]октан (8). Выход 65%, т. пл. 115–118°C (EtOAc–гексан). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1464 ср, 1377 ср, 1045 ср (C–O), 1023 ср (C–O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 0.83 д (3H, ³J 7.0 Гц) и 0.97 д [3H, (CH₃)₂CH, ³J 7.0 Гц], 1.21 с (3H, C³-CH₃), 1.78 т. т (1H, C⁵H, ³J 10.7, ³J 3.0 Гц), 2.09 д. д (1H, C²H^{eq}, ²J 13.6, ³J⁴J 3.0 Гц), 2.20–2.30 м [1H, (CH₃)₂CH], 2.30–2.40 м (1H, C⁴H^{ax}), 2.45 д. т

(1H, C⁴H^{eq}, ²J 13.5, ³J 3.0 Гц), 2.54–2.60 м (1H, C²H^{ax}), 3.48 д (1H, C⁶H, ²J 10.7), 3.57 с (2H, C⁸H₂). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.0 (CH₃-C³), 15.4, 20.9 [(CH₃)₂CH], 25.7 [(CH₃)₂CH], 26.9 (C⁴), 36.5 (C²), 45.2 (C⁵), 73.6 (C⁸), 76.8 (C⁶). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 187 (100) [M + H]⁺, 228 (15) [M + H + MeCN]⁺. Найдено, %: C 64.33; H 9.80; S 17.31. C₁₀H₁₈OS. Вычислено, %: C 64.46; H 9.74; S 17.21.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Баева Лариса Асхатовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4475-8556>

Бикташева Ляйсан Фаритовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1242-4858>

Гатауллин Раил Рафкатович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3269-2729>

Фатыхов Ахнэф Амирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7839-7402>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Спектральные и аналитические результаты получены с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского института химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания (тема № 122031400274-4).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Leong S.W., Chia S.L., Abas F., Yusoff K. // *Molecules*. 2020. Vol. 25. P. 3877. doi 10.3390/molecules25173877
2. Kerns J.K., Busch-Petersen J., Fu W., Boehm J.C., Nie H., Muratore M., Bullion A., Lin G., Li H., Davis R.S., Lin X., Lakdawala A.S., Cousins R., Field R., Payne J., Miller D.D., Bamborough P., Christopher J.A., Baldwin I., Osborn R.R., Yonchuk J., Webb E., Rumsey W.L. // *ACS Med. Chem. Lett.* 2018. Vol. 9. N 12. P. 1164. doi 10.1021/acsmchemlett.8b00291

3. Mizojiri R., Takami K., Ito T., Maeda H., Yamano M., Kawamoto T. // *Org. Process Res. Dev.* 2017. Vol. 21. N 7. P. 1034. doi 10.1021/acs.oprd.7b00147
4. Palchykov V.A., Chabanenko R.M., Konshin V.V., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Chigorina E.A., Horak Y.L., Lytvyn R.Z., Vakhula A.A., Obushak M.D., Mazepa A.V. // *New J. Chem.* 2018. Vol. 42. P. 1403. doi 10.1039/c7nj03846a
5. Муканова М.С., Ержанов К.Б. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2014. Т. 63. № 1. С. 130; Mukanova M.S., Yerzhanov K.B. // *Russ. Chem. Bull.* 2014. Vol. 63. P. 130. doi 10.1007/s11172-014-0406-0
6. Дяченко И.В., Карпов Е.Н., Дяченко В.Д. // *ЖОХ.* 2015. Т. 85. Вып. 5. С. 765; Dyachenko I.V., Karpov E.N., Dyachenko V.D. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2014. Vol. 85. P. 1063. doi 10.1134/S1070363215050102
7. Желдакова Т.А., Будникова М.В., Рубинов Д.Б. // *ЖОрХ.* 2003. Т. 39. Вып. 11. С. 258; Zheldakova T.A., Budnikova M.V., Rubinov D.B. // *Russ. J. Org. Chem.* 2003. Vol. 39. N 2. P. 235. doi 10.1023/A:1025544404200
8. Seraoui R., Benkinouar R., Akkal S., Ros G., Nieto G. // *Pharm. Chem. J.* 2018. Vol. 52. N 4. P 347. doi 10.1007/s11094-018-1820-7
9. Ademiluyi A.O., Ogunsuyi O.B., Oboh G. // *NeuroToxicology.* 2016. Vol. 56. P. 107. doi 10.1016/j.neuro.2016.06.012
10. Zhang W., Tang H., Liu D., Sun Y., Zhuang C. Pat. 109970687 (2019). China // *C.A.* 2019. Vol. 172. P. 83149.
11. Srivari C., Prathama S.M., Ramagonolla K.K., Genji S. Pat. WO 2020/194326 A1 (2020) // *C. A.* 2020. Vol. 173. P. 656962.
12. Ward D.E. // *Chem. Commun.* 2011. Vol. 47. P. 11375. doi 10.1039/c1cc13323c
13. Ward D. E., Kazemeini A. // *J. Org. Chem.* 2012. Vol. 77. P. 10789. doi 10.1021/jo302142v
14. Karagiannis A., Diddi N., Ward D.E. // *Org. Lett.* 2016. Vol. 18. N 15. P. 3794. doi 10.1021/acs.orglett.6b01798
15. Beye G.E., Becerril-Jiménez F., Ward D.E. // *Strategies and Tactics in Organic Synthesis.* 2019. Vol. 14. P. 61. doi 10.1016/B978-0-12-814805-1.00003-X
16. Diddi N., Ward D.E. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2021. Vol. 60. N 51. P. 26777. doi 10.1002/anie.202111895
17. Karisalmi K., Koskinen A. M. P., Nissinen M., Rissanen K. // *Tetrahedron.* 2003. Vol. 59. P. 1421. doi 10.1016/S0040-4020(03)00070-X
18. Баева Л.А., Бикташева Л.Ф. // *ХГС.* 2019. Т. 55. № 1. С. 25; Baeva L.A., Biktasheva L.F. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2019. Vol. 55. N 1. P. 25. doi 10.1007/s10593-019-02413-9
19. Khazaei A., Sarmasti N., Seyf J.Y. // *J. Mol. Struct.* 2016. Vol. 1108. P. 168. doi 10.1016/j.molstruc.2015.11.072
20. Zhou X.-T., Lin K.-L., Ma X., Chui W.-K., Zhou W.-C. // *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 125. P. 1279. doi 10.1016/j.ejmech.2016.11.010
21. Patel H., Mothia B., Patel J., Fasanya O., Sooda K., Javid F., Wyatt P.B. // *Med. Chem. Res.* 2020. Vol. 29. P. 935. doi 10.1007/s00044-020-02532-5
22. Tan K.-L., Ali A., Du Y., Fu H., Jin H.-X., Chin T.-M., Khan M., Go M.-L. // *J. Med. Chem.* 2014. Vol. 57. P. 5904. doi 10.1021/jm401352a
23. Hegab M.I., Morsy E.M.H., Abd El-Mageed A.E., Ali M.M., El-Senousy W.M., Tolan H.E.M., Gad F.A., Abdel-Megeid F.M.E. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* 2015. Vol. 190. N 11. P. 1901. doi 10.1080/10426507.2015.1032410
24. Chenera B., DesJarlais R.L., Dreyer G.B. Pat. WO 92/21647 (1992) // *C. A.* 1993. Vol. 118. P. 254446.
25. Chenera B., DesJarlais R.L., Finkelstein J.A., Eggleston D.S., Meek T.D., Tomaszek T.A., Jr., Dreyer G.B. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1993. Vol. 3. N 12. P. 2717. doi 10.1016/S0960-894X(01)80749-6
26. Pasha G.F., Asghari S., Tajbakhsh M., Mohseni M. // *Res. Chem. Intermed.* 2017. Vol. 43. N 12. P. 7291. doi 10.1007/s11164-017-3075-4
27. Łączkowski K.Z., Biernasiuk A., Baranowska-Łączkowska A., Zielińska S., Salat K., Furgala A., Misiura K., Malm A. // *J Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2016. Vol. 31. N 2. P. 24. doi 10.1080/14756366.2016.1186020
28. Gill A.L., Buckl A., Koltun E.S., Aay N., Tamboong A.A., Thompson S., Gliedt M.J., Knox J.E., Cregg J., Edwards A.V., Liu Y., Burnett G.L. Pat. 2021/0139517 (2021). US // *C. A.* 2021. Vol. 175. P. 27596.
29. Klar U., Ketschau G., Sülzle D., Pühler F., Kosemund D., Lienau P., Bömer U. Pat. WO 2013/174743 (2013) // *C. A.* 2013. Vol. 160. P. 33897.
30. Klar U., Bohlmann R., Schäcke H., Sülzle D., Menz S., Panknin O. Pat. WO 2018/134148 (2018) // *C. A.* 2018. Vol. 169. P. 211677.
31. Zhao X., Zhou Z., He C., Li Z., Rong Y., Tan R., Zhang H., Liu H., Zhang W., Tan H., Chen Z., Jiang L., Liu Y., Lin M., Sun J., Wang W. Pat. WO 2018/127130 (2018) // *C. A.* 2018. Vol. 169. P. 168493.
32. Баева Л.А. // *ХГС.* 2018. Т. 54. № 12. С. 1108; Baeva L.A. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2018. Vol. 54. N 12. P. 1108. doi 10.1007/S10593-019-02399-4

33. Баева Л.А., Бикташева Л.Ф., Фатыхов А.А., Ляпина Н.К. // ХГС. 2015. Т. 51. № 11–12. С. 969; Baeva L.A., Biktasheva L.F., Fatykhov A.A., Lyapina N.K. Chem. Heterocycl. Compd. 2015. Vol. 51. N 11–12. P. 969. doi 10.1007/s10593-016-1806-x
34. Уокер Д.Ф. Формальдегид. М.: ГНТИХЛ, 1957. С. 261.
35. Потапов В.М. Стереохимия. М.: Химия, 1976. С. 114.
36. Илиел Э., Аллинджер Н., Энжиаал С., Моррисон Г. Конформационный анализ. М.: Мир, 1969. 592 с.
37. Зефирова Н.С., Казимирчик И.В. // Усп. хим. 1974. Т. 43. № 2. С. 252; Zefirov N.S., Kazimirchik I.V. // Russ. Chem. Rev. 1974. Vol. 43. N 2. P. 107. doi 10.1070/RC1974v043n02ABEH001793
38. Кейл Б., Героут В., Гудлицкий М., Эрнест И., Протива М., Комерс Р., Моравек И. Лабораторная техника органической химии. М.: Мир, 1966. С. 592.

Condensation of 3,5-Dimethyltetrahydro-4H-thiopyran-4-ones with Formaldehyde

L. A. Baeva^{a,*}, L. F. Biktasheva^a, R. R. Gataullin^a, and A. A. Fatykhov^a

^a Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Researcher Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia
*e-mail: sulfur@anrb.ru

Received March 31, 2022; revised March 31, 2022; accepted April 21, 2022

The reaction of 3,5-dimethyl- and 3-(2-propyl)-5-methyltetrahydro-4H-thiopyran-4-ones with formaldehyde without or in the presence of 0.1–0.5 equiv. sodium hydroxide produces 3,5-dialkyl-3-(hydroxymethyl)tetrahydro-4H-thiopyran-4-ones. 3,5-Dimethyltetrahydro-4H-thiopyran-4-one converted into 3,5-bis(hydroxymethyl)-tetrahydro-2H-thiopyran-4-ol when the amount of base to 1 equiv increase. Under similar conditions 3-(2-propyl)-5-methyltetrahydro-4H-thiopyran-4-one form 3-hydroxymethyltetrahydro-2H-thiopyran-4-ol, which cyclization to 7-oxa-3-thiabicyclo[4.2.0]octane.

Keywords: aldol condensation reaction, Cannizzaro reaction, tetrahydro-4H-thiopyran-4-one, formaldehyde

СИНТЕЗ НОВЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4-(ФУР-2-ИЛ)ПИРАНО[4,3-*b*]ПИРИДИНОВ

© 2022 г. В. В. Дабаева^{а,*}, М. Р. Багдасарян^а, И. М. Бархударянц^а, Е. Г. Пароникян^а,
Г. А. Паносян^а, Ш. Ш. Дашян^а

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

*e-mail: valya.dabayeva@mail.ru

Поступило в редакцию 7 июня 2022 г.

После доработки 7 июня 2022 г.

Принято к печати 30 июня 2022 г.

Разработан метод синтеза новых конденсированных производных 4-(фур-2-ил)пирано[4,3-*b*]пиридина гидролизом 7,7-диметил-4-(фур-2-ил)-2-хлор-7,8-дигидро-5*H*-пирано[4,3-*b*]пиридин-3-карбонитрила, взаимодействием его с гидратом гидразина и тиогликолевой кислотой. Направление электрофильного замещения в пиридиновом кольце 7,7-диметил-2-оксо-4-(фур-2-ил)-1,5,7,8-тетрагидро-2*H*-пирано[4,3-*b*]пиридин-3-карбонитрила зависит от структуры электрофила.

Ключевые слова: тиофен, фуран, пирано[4,3-*b*]пиридин, тиено[3,2-*d*]пиримидин, электрофильное замещение

DOI: 10.31857/S00444460X22090104, **EDN:** JOMVPW

Среди производных пиранопиридина [1–6] и тиено[3,2-*d*]пиримидина [7–9] выявлено большое количество представителей, обладающих ценными биологическими свойствами. Целесообразна дальнейшая разработка методов синтеза новых производных пирано[4,3-*b*]пиридина, конденсированных с тиофеновым и пиримидиновым кольцами.

Присутствие в пиридиновом кольце ранее полученного нами 7,7-диметил-4-(фур-2-ил)-2-хлор-7,8-дигидро-5*H*-пирано[4,3-*b*]пиридин-3-карбонитрила **1** [10] реакционноспособных функциональных групп позволило провести ряд превращений. Так, при кипячении соединения **1** в 5%-ном растворе гидроксида натрия нитрильная группа гидролизуется с образованием хлорамида **2** (схема 1), на что указывает отсутствие в ИК спектре полосы группы CN при 2240 см⁻¹ и появление полосы в области 1670 см⁻¹, соответствующей карбонильной группе амида. Взаимодействием соединения **1** с гидратом гидразина в этиловом спирте получен 7,7-диметил-4-(фур-2-ил)-1,5,7,8-тетра-

гидропирано[4,3-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридин-3-амин **3** (схема 1), в спектре ЯМР ¹H которого присутствуют синглет при 5.40 и уширенный сигнал при 9.50 м. д., относящиеся к химическим сдвигам протонов групп NH₂ и NH пиразольного цикла соответственно.

Для синтеза тиено[2,3-*b*]пиридинов, конденсированных с тетрагидропиранопиридином, разработано 2 метода. Сущность первого метода состоит в алкилировании бромуксусной кислотой атома серы 2-сульфанилпроизводного **4**, полученного, в свою очередь, из хлорнитрила **1** и тиомочевины. В присутствии этилата натрия продукт алкилирования **5** в соответствии с закономерностями реакции Торпа–Циглера легко циклизуется в аминокислоту **6** (схема 2).

Сущность второго метода заключается в гидролизе ранее полученного эфира аминокислоты **7** [10] 5%-ным водным раствором гидроксида натрия (схема 2).

Схема 1.

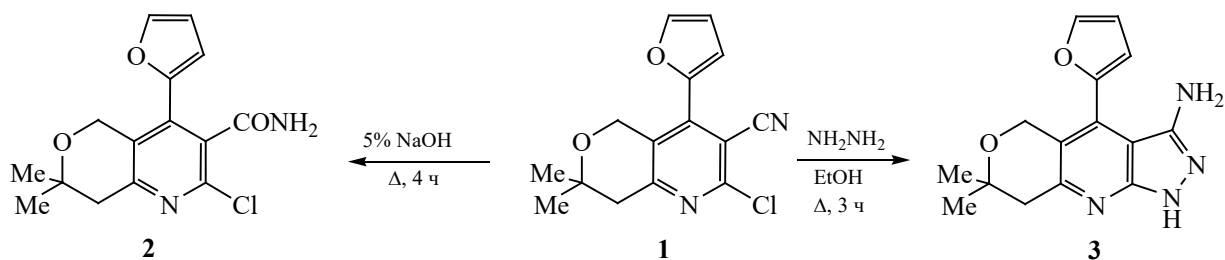
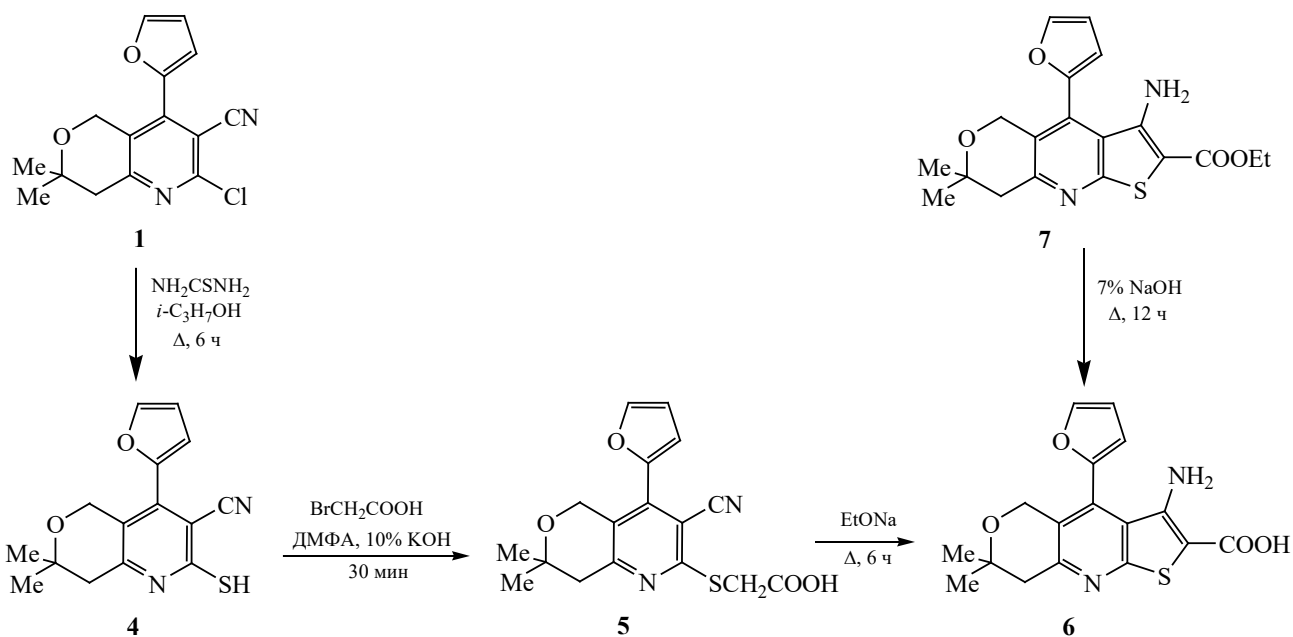


Схема 2.

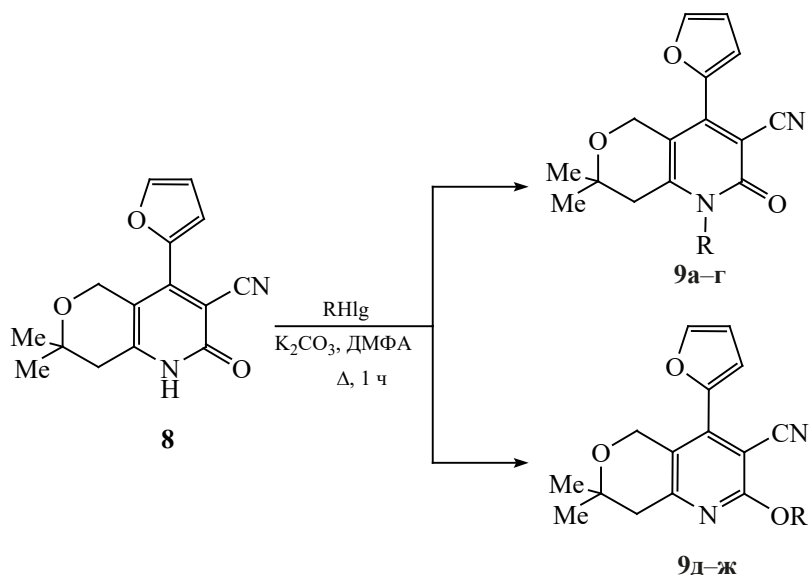


В продолжение исследований в этой области была проведена реакция электрофильного замещения в пиридиновом кольце 7,7-диметил-2-оксо-4-(фуран-2-ил)-1,5,7,8-тетрагидро-2*H*-пирано[4,3-*b*]-пиридин-3-карбонитрила **8** [10]. Принимая во внимание присутствие в молекуле соединения **8** двух реакционных центров, естественно было предположить образование *N*- или *O*-производных. Направление реакции зависит от структуры галогенопроизводного. Если в последнем находится амидный фрагмент, то получаются *N*-производные **9а–г** (схема 3), о чем свидетельствует наличие сигналов групп NCH_2 в области 4.58–4.61 м. д. спектре

ЯМР ^1H и в области 45.5–46.4 м. д. в спектре ЯМР ^{13}C . В отсутствие амидной группировки реакция в тех же условиях идет с образованием *O*-производных **9д–ж**, в спектрах ЯМР которых присутствуют сигналы групп OCH_2 в области 5.76–5.79 (^1H) и 67.8 м. д. (^{13}C) (схема 3).

Таким образом, нами разработаны удобные методы синтеза 3-амино-7,7-диметил-4-(фуран-2-ил)-7,8-дигидро-5*H*-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоновой кислоты. В результате электрофильного замещения в пиридиновом кольце 7,7-диметил-2-оксо-4-(фуран-2-ил)-1,5,7,8-тетрагидро-2*H*-пирано[4,3-*b*]пиридин-3-карбонитрила в

Схема 3.



R = CH₂CONHCH₂C₆H₅ (**9a**), CH₂CONH(CH₂)₂C₆H₅ (**9б**), CH₂CONHC₆H₄-4-CH₃ (**9в**), CH₂CONHC₆H₅ (**9г**), CH₂COC₆H₄-4-Br (**9д**), CH₂COC₆H₄-4-Cl (**9е**), CH₂COC₆H₅ (**9ж**).

зависимости от структуры галогенопроизводного получают N- или O-производные.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на спектрометре Nicolet Avatar 330 FT-IR (США) в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборе Mercury 300 Vx (США) с рабочими частотами 300 и 75.462 МГц соответственно, внутренний стандарт – ТМС. При отнесении сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C использовали метод DEPT. Элементный анализ выполнен на приборе Elemental Analyzer Euro EA 3000 (Германия). Температуры плавления определяли на микронагревательном столике Voetius (Германия). В работе использовали коммерческие реактивы фирм «Fluka» (Германия), «Aldrich», «Sigma» (США). Растворители очищали по стандартным методикам.

7,7-Диметил-4-(фур-2-ил)-2-хлор-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-b]пиридин-3-карбоксамид (2). Смесь 2.9 г (0.01 моль) 7,7-диметил-4-(фур-2-ил)-2-хлор-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-b]пиридин-3-карбонитрила **1** и 30 мл 5%-ного раствора ги-

дроксида натрия кипятят 4 ч. После охлаждения раствор подкисляли уксусной кислотой, выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили и кристаллизовали из этанола. Выход 2.0 г (65%), т. пл. 223–224°C, R_f 0.61 (этилацетат–петролейный эфир, 1:4). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3200, 3380 (NH₂), 1690 (C=O), 1620, 1650 (Ar). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м. д.: 1.31 с (6H, CH₃), 2.81 с (2H, CH₂), 4.72 с (2H, OCH₂), 6.56 д. д (1H, H⁴_{фурил}, J 3.4, 1.8 Гц), 6.89 д. д (1H, H³_{фурил}, J 3.4, 0.6 Гц), 7.37 уш. с (1H) и 7.66 уш. с (1H, CONH₂), 7.70 д. д (1H, H⁵_{фурил}, J 1.8, 0.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ_C, м. д.: 26.0 (2CH₃), 42.3 (CH₂), 60.4 (OCH₂), 70.1 [C(CH₃)₂], 111.3 (C⁴_{фурил}), 113.1 (C³_{фурил}), 125.6, 129.2, 133.5, 143.6 (C⁵_{фурил}), 144.9, 146.8, 153.4, 166.1. Найдено, %: C 58.96; H 5.12; Cl 11.48; N 9.28. C₁₅H₁₅ClN₂O₃. Вычислено, %: C 58.73; H 4.93; Cl 11.56; N 9.13.

7,7-Диметил-4-(фур-2-ил)-1,5,7,8-тетрагидропирано[4,3-b]пиразоло[4,3-e]пиридин-3-амин (3). К раствору 2.9 г (0.01 моль) соединения **1** в 10 мл абсолютного этанола при перемешивании по каплям прибавляли 1.2 мл концентрированного гидрата гидразина. Смесь кипятят 3 ч. Выпавшие

кристаллы отфильтровывали, промывали водой, этанолом, сушили и кристаллизовали из спирта. Выход 2.2 г (78%), т. пл. 176–177°C, R_f 0.55 (этилацетат–метанол, 5:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3270–3470 (NH, NH₂), 1600, 1630 (Ar). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1:3), δ , м. д.: 1.30 с (6H, CH₃), 2.91 с (2H, CH₂), 4.50 уш. с (2H, NH₂), 4.76 с (2H, OCH₂), 6.68 д. д (1H, H⁴_{фурил}, J 3.4, 1.8 Гц), 6.77 д. д (1H, H³_{фурил}, J 3.4, 0.7 Гц), 7.82 д. д (1H, H⁵_{фурил}, J 1.8, 0.7 Гц), 11.85 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1:3), δ_C , м. д.: 26.3 (2CH₃), 43.7 (CH₂), 60.9 (OCH₂), 70.3 [C(CH₃)₂], 101.2, 111.5 (C⁴_{фурил}), 112.9 (C³_{фурил}), 117.5, 127.4, 143.3 (C⁵_{фурил}), 146.3, 147.0, 151.8, 153.3. Найдено, %: C 63.25; H 5.59; N 19.75. C₁₅H₁₆N₄O₂. Вычислено, %: C 63.37; H 5.67; N 19.71.

7,7-Диметил-2-сульфанил-4-(фур-2-ил)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]пиридин-3-карбонитрил (4). Смесь 2.9 г (0.01 моль) соединения **1** и 0.8 г (0.01 моль) тиомочевин в 15 мл изопропилового спирта кипятили 6 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой и растворяли в 5%-ном растворе гидроксида натрия. Раствор фильтровали, фильтрат подкисляли уксусной кислотой. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, этанолом, сушили и кристаллизовали из этанола. Выход 1.6 г (56%), т. пл. 259–260°C, R_f 0.53 (этилацетат–метанол, 1:4). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3122, 3200 (NH), 2220 (CN), 1610 (Ar). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1:3), δ , м. д.: 1.29 с (6H, CH₃), 2.68 с (2H, CH₂), 4.57 с (2H, OCH₂), 6.71 д. д (1H, H⁴_{фурил}, J 3.6, 1.8 Гц), 7.34 д. д (1H, H³_{фурил}, J 3.6, 0.6 Гц), 7.84 д. д (1H, H⁵_{фурил}, J 7.1, 0.6 Гц), 13.85 уш. с (1H, SH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1:3), δ_C , м. д.: 25.8 (2CH₃), 37.1 (CH₂), 59.6 (OCH₂), 68.9 [C(CH₃)₂], 110.5 (CCN), 111.9 (C⁴_{фурил}), 115.2 (CN), 115.9, 117.0 (C³_{фурил}), 139.8, 145.4 (C⁵_{фурил}), 145.8, 147.7, 177.1. Найдено, %: C 70.03; H 4.87; N 9.85; S 11.31. C₁₅H₁₄N₂O₂S. Вычислено, %: C 69.92; H 4.93; N 9.78; S 11.20.

{[7,7-Диметил-4-(фур-2-ил)-3-циано-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]пиридин-2-ил]сульфанил}уксусная кислота (5). К смеси 2.9 г (0.01 моль) соединения **4** в 5 мл ДМФА при перемешивании последовательно добавляли 5.6 мл 10%-ного раствора гидроксида натрия и 1.4 г (0.01 моль)

бромуксусной кислоты, поддерживая температуру 10–15°C. Перемешивали 30 мин при комнатной температуре, затем смесь разбавляли холодной водой. Полученные кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили и кристаллизовали из этанола. Выход 2.3 г (67%), т. пл. 194–195°C, R_f 0.51 (пиридин–бутан-1-ол, 1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2850, 2930 (O–H), 2215 (CN), 1722 (C=O), 1570, 1590, 1610 (Ar). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1:3), δ , м. д.: 1.30 с (6H, CH₃), 2.86 с (2H, CH₂), 3.96 с (2H, SCH₂), 4.77 с (2H, OCH₂), 6.69 д. д (1H, H⁴_{фурил}, J 3.6, 1.8 Гц), 7.18 д. д (1H, H³_{фурил}, J 3.6, 0.6 Гц), 7.82 д. д (1H, H⁵_{фурил}, J 1.8, 0.6 Гц), 12.50 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1:3), δ_C , м. д.: 26.0 (2CH₃), 32.1 (SCH₂), 43.0 (CH₂), 60.2 (OCH₂), 70.0 [C(CH₃)₂], 100.5 (CCN), 111.8 (C⁴_{фурил}), 114.7 (CN), 115.2 (C³_{фурил}), 122.1, 136.8, 144 (C⁵_{фурил}), 145.9, 157.2, 159.7, 168.9. Найдено, %: C 59.32; H 4.75; N 8.24; S 9.28. C₁₇H₁₆N₂O₄S. Вычислено, %: C 59.29; H 4.68; N 8.13; S 9.31.

3-Амино-7,7-диметил-4-(фур-2-ил)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоновая кислота (6). *а.* К раствору этилата натрия, приготовленному из 0.5 г натрия (0.02 моль) и 100 мл абсолютного этанола, добавляли 3.4 г (0.01 моль) соединения **5** и кипятили 6 ч. После охлаждения к раствору добавляли 50%-ный раствор уксусной кислоты до кислой реакции. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, этанолом и кристаллизовали из диоксана. Выход 1.9 г (55%), т. пл. 201–202°C, R_f 0.50 (пиридин–бутан-1-ол, 1:4). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3200, 3340, 3430 (NH₂, OH), 1660 (C=O), 1560, 1590, 1610 (Ar). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1:3), δ , м. д.: 1.29 с (6H, CH₃), 2.93 с (2H, CH₂), 4.58 с (2H, OCH₂), 5.78 уш. с (2H, NH₂), 6.69 д. д (1H, H⁴_{фурил}, J 3.3, 1.8 Гц), 6.73 д. д (1H, H³_{фурил}, J 3.3, 0.8 Гц), 7.81 д. д (1H, H⁵_{фурил}, J 1.8, 0.8 Гц), 12.10 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1:3), δ_C , м. д.: 26.1 (2CH₃), 43.0 (CH₂), 60.0 (OCH₂), 70.5 [C(CH₃)₂], 97.5, 111.1 (C⁴_{фурил}), 112.1 (C³_{фурил}), 120.7, 124.9, 130.1, 143.9 (C⁵_{фурил}), 144.7, 146.2, 154.5, 159.0, 166.1. Найдено, %: C 59.38; H 4.65; N 18.40; S 9.39. C₁₇H₁₆N₂O₄S. Вычислено, %: C 59.29; H 4.68; N 18.58; S 9.31.

б. Смесь 3.7 г (0.01 моль) сложного эфира **7** [10] в 50 мл 7%-ного раствора гидроксида натрия

кипятили 12 ч. После охлаждения смесь нейтрализовали уксусной кислотой, полученные кристаллы отфильтровывали, промывали водой, этанолом, кристаллизовали из этанола. Выход 1.8 г (52%). Физико-химические параметры соединений, полученных по методикам *a* и *b*, совпадали.

Общая методика получения N- и O-производных 9а–ж. Смесь 2.7 г (0.01 моль) 7,7-диметил-2-оксо-4-(фур-2-ил)-1,5,7,8-тетрагидро-2H-пирано[4,3-*b*]пиридин-3-карбонитрила **8**, 1.4 г (0.01 моль) K_2CO_3 и 10 мл абсолютного этанола при перемешивании нагревали до 70°C и постепенно добавляли соответствующее галогенопроизводное. Полученную смесь нагревали 1 ч при 70°C, после охлаждения содержимое выливали в ледяную воду. Осадок отфильтровывали, промывали водой, диэтиловым эфиром и кристаллизовали из этанола. В ИК спектрах полученных соединений присутствуют характерные полосы поглощения при 1647–1700 (C=O), 2210–2221 cm^{-1} (CN) (соединения 9а–г) и 1645–1670 cm^{-1} (C=O) (соединения 9д–ж).

N-Бензил-2-{7,7-диметил-2-оксо-4-(фур-2-ил)-3-циано-7,8-дигидро-2H-пирано[4,3-*b*]пиридин-1(5H)-ил}ацетамид (9а). Выход 3.1 г (75%), т. пл. 210–211°C, R_f 0.52 (пиридин–бутан-1-ол, 1:1). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м. д.: 1.27 с (6H, CH_3), 2.65 уш. с (2H, CH_2), 4.35 д (2H, $NHCH_2$, J 5.8 Гц), 4.58 с (2H, NCH_2), 4.78 уш. с (2H, OCH_2), 6.70 д. д (1H, $H^4_{\text{фурил}}$, J 3.6, 1.8 Гц), 7.19–7.27 м (1H $_{Ar}$), 7.23 д. д (1H, $H^3_{\text{фурил}}$, J 3.6, 0.6 Гц), 7.27–7.34 м (4H $_{Ar}$), 7.83 д. д (1H, $H^5_{\text{фурил}}$, J 1.8, 0.6 Гц), 8.68 уш. т (1H, NH, J 5.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ_C , м. д.: 25.9 (2 CH_3), 37.3 (OCH_2), 42.4 (OCH_2), 45.6 (NCH_2), 59.7 (OCH_2), 69.2 [$C(CH_3)_2$], 97.1, 109.4, 111.8 ($C^4_{\text{фурил}}$), 115.6, 116.1 ($C^3_{\text{фурил}}$), 126.4 (C_{Ar}), 127.2 (2 C_{Ar}), 127.8 (2 C_{Ar}), 138.5, 142.9, 145.0 ($C^5_{\text{фурил}}$), 145.9, 147.9, 159.5, 165.3. Найдено, %: C 69.10; H 5.47; N 10.12. $C_{24}H_{23}N_3O_4$. Вычислено, %: C 69.05; H 5.55; N 10.07.

2-[7,7-Диметил-2-оксо-4-(фур-2-ил)-3-циано-7,8-дигидро-2H-пирано[4,3-*b*]пиридин-1(5H)-ил]-N-(2-фенилэтил)ацетамид (9б). Выход 3.3 г (77%), т. пл. 209–210°C, R_f 0.51 (пиридин–бутан-1-ол, 1:1). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м. д.: 1.29 с (6H, CH_3), 2.62 уш. с (2H, CH_2), 2.79 т

(2H, $CH_2C_6H_5$, J 7.4 Гц), 3.38 т. д (2H, $NHCH_2$, J 7.4, 5.6 Гц), 4.58 с (2H, NCH_2), 4.68 уш. с (2H, OCH_2), 6.70 д. д (1H, $H^4_{\text{фурил}}$, J 3.5, 1.8 Гц), 7.13–7.29 м (6H, $5H_{Ar} + H^3_{\text{фурил}}$), 7.83 д. д (1H, $H^5_{\text{фурил}}$, J 1.8, 0.6 Гц), 8.24 уш. т (1H, NH, J 5.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ_C , м. д.: 25.9 (2 CH_3), 35.0 (CH_2), 37.3 (CH_2), 40.2 (CH_2), 45.5 (NCH_2), 59.7 (OCH_2), 69.2 [$C(CH_3)_2$], 109.3, 111.7 ($C^4_{\text{фурил}}$), 115.6, 116.1 ($C^3_{\text{фурил}}$), 125.5 (C_{Ar}), 127.7 (2 C_{Ar}), 128.3 (2 C_{Ar}), 138.80, 142.9, 144.9 ($C^5_{\text{фурил}}$), 145.9, 147.9, 159.4, 165.1, 165.5. Найдено, %: C 69.62; H 5.79; N 9.82. $C_{25}H_{25}N_3O_4$. Вычислено, %: C 69.59; H 5.84; N 9.74.

2-[7,7-Диметил-2-оксо-4-(фур-2-ил)-3-циано-7,8-дигидро-2H-пирано[4,3-*b*]пиридин-1(5H)-ил]-N-(4-метилфенил)ацетамид (9в). Выход 3.1 г (76%), т. пл. 270–271°C, R_f 0.57 (пиридин–бутан-1-ол, 1:2). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м. д.: 1.32 с (6H, CH_3), 2.30 с (3H, CH_3), 2.72 уш. с (2H, CH_2), 4.60 с (2H, NCH_2), 4.90 уш. с (2H, OCH_2), 6.70 д. д (1H, $H^4_{\text{фурил}}$, J 3.5, 1.7 Гц), 7.02–7.08 м (2H $_{Ar}$), 7.24 уш. д (1H, $H^3_{\text{фурил}}$, J 3.5 Гц), 7.44–7.49 м (2H $_{Ar}$), 7.84 уш. д (1H, $H^5_{\text{фурил}}$, J 1.7 Гц), 10.19 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ_C , м. д.: 20.3 (CH_3), 26.0 (2 CH_3), 37.4 (CH_2), 46.3 (NCH_2), 59.7 (OCH_2), 69.3 [$C(CH_3)_2$], 97.0, 109.4, 111.8 ($C^4_{\text{фурил}}$), 115.6, 116.2 ($C^3_{\text{фурил}}$), 118.9 (2 C_{Ar}), 128.5 (2 C_{Ar}), 131.8, 135.9, 143.0, 145.0 ($C^5_{\text{фурил}}$), 145.9, 148.1, 159.5, 163.6. Найдено, %: C 69.14; H 5.59; N 9.99. $C_{24}H_{23}N_3O_4$. Вычислено, %: C 69.05; H 5.55; N 10.07.

2-[7,7-Диметил-2-оксо-4-(фур-2-ил)-3-циано-7,8-дигидро-2H-пирано[4,3-*b*]пиридин-1(5H)-ил]-N-фенилацетамид (9г). Выход 3.1 г (77%), т. пл. 230–231°C, R_f 0.59 (пиридин–бутан-1-ол, 1:2). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м. д.: 1.32 с (6H, CH_3), 2.72 уш. с (2H, CH_2), 4.61 с (2H, NCH_2), 4.92 уш. с (2H, OCH_2), 6.71 д. д (1H, $H^4_{\text{фурил}}$, J 3.6, 1.8 Гц), 6.98–7.05 м (1H, $H^4_{\text{фурил}}$), 7.21–7.30 м (3H, $H^3_{\text{фурил}}$, 2H $_{Ar}$), 7.57–7.62 м (2H $_{Ar}$), 7.84 уш. д (1H, $H^5_{\text{фурил}}$, J 1.8 Гц), 10.29 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ_C , м. д.: 26.0 (2 CH_3), 37.4 (CH_2), 46.4 (NCH_2), 59.7 (OCH_2), 69.3 [$C(CH_3)_2$], 97.0, 109.4, 111.8 ($C^4_{\text{фурил}}$), 115.6, 116.2 ($C^3_{\text{фурил}}$), 118.8 (2 C_{Ar}), 122.9 (C_{Ar}), 128.1 (2 C_{Ar}), 138.4, 143.0, 145.0 ($C^5_{\text{фурил}}$), 145.9, 148.1, 159.5, 163.9. Найдено, %: C 68.49; H

5.30; N 10.52. $C_{23}H_{21}N_3O_4$. Вычислено, %: C 68.47; H 5.25; N 10.42.

2-[2-(4-Бромфенил)-2-оксоэтокси]-7,7-диметил-4-(фур-2-ил)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]-пиридин-3-карбонитрил (9д). Выход 3.7 г (79%), т. пл. $>300^{\circ}C$, R_f 0.56 (пиридин-бутан-1-ол, 1:3). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м. д.: 1.25 с (6H, CH_3), 2.64 уш. с (2H, CH_2), 4.75 уш. с (2H, OCH_2), 5.76 с (2H, OCH_2), 6.71 д. д (1H, $H^4_{\text{фурил}}$, J 3.6, 1.8 Гц), 7.24 д. д (1H, $H^3_{\text{фурил}}$, J 3.6, 0.5 Гц), 7.66–7.71 м (2H $_{Ar}$), 7.83 д. д (1H, $H^5_{\text{фурил}}$, J 1.8, 0.5 Гц), 7.90–7.95 м (2H $_{Ar}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м. д.: 25.9 (2 CH_3), 42.9 (CH_2), 60.2 (OCH_2), 67.8 (OCH_2), 69.7 [$C(CH_3)_2$], 90.1, 111.7 ($C^4_{\text{фурил}}$), 114.2, 115.2 ($C^3_{\text{фурил}}$), 119.9, 127.7, 129.2 (2 C_{Ar}), 131.4 (2 C_{Ar}), 132.9, 139.0, 144.6 ($C^5_{\text{фурил}}$), 146.2, 155.7, 161.5, 191.3. Найдено, %: C 59.25; H 4.05; N 6.10; Br 17.19. $C_{23}H_{19}BrN_2O_4$. Вычислено, %: C 59.11; H 4.10; N 5.99; Br 17.10.

7,7-Диметил-2-[2-оксо-2-(4-хлорфенил)этокси]-4-(фур-2-ил)-1,5,7,8-тетрагидро-2H-пирано[4,3-*b*]-пиридин-3-карбонитрил (9е). Выход 3.2 г (77%), т. пл. 106 – $107^{\circ}C$, R_f 0.58 (пиридин-бутан-1-ол, 1:3). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м. д.: 1.24 с (6H, CH_3), 2.64 уш. с (2H, CH_2), 4.75 уш. с (2H, OCH_2), 5.76 с (2H, OCH_2), 6.71 д. д (1H, $H^4_{\text{фурил}}$, J 3.3, 1.7 Гц), 7.24 уш. д (1H, $H^3_{\text{фурил}}$, J 3.3 Гц), 7.49–7.55 м (2H $_{Ar}$), 7.83 д (1H, $H^5_{\text{фурил}}$, J 1.7 Гц), 7.97–8.03 м (2H $_{Ar}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м. д.: 25.9 (2 CH_3), 42.9 (CH_2), 60.2 (OCH_2), 67.8 (OCH_2), 69.7 [$C(CH_3)_2$], 90.1, 111.7 ($C^4_{\text{фурил}}$), 114.2, 115.2 ($C^3_{\text{фурил}}$), 119.9, 128.4 (2 C_{Ar}), 129.1 (2 C_{Ar}), 132.5, 138.8, 139.1, 144.6 ($C^5_{\text{фурил}}$), 146.2, 155.8, 161.1, 191.1. Найдено, %: C 63.52; H 4.39; N 6.71; Cl 8.12. $C_{23}H_{19}ClN_2O_4$. Вычислено, %: C 63.33; H 4.53; N 6.62; Cl 8.38.

7,7-Диметил-2-(2-оксо-2-фенилэтокси)-4-(фур-2-ил)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]-пиридин-3-карбонитрил (9ж). Выход 2.9 г (76%), т. пл. 156 – $157^{\circ}C$, R_f 0.55 (пиридин-бутан-1-ол, 1:3). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м. д.: 1.24 с (6H, CH_3), 2.64 уш. с (2H, CH_2), 4.76 уш. с (2H, OCH_2), 5.79 с (2H, OCH_2), 6.72 д. д (1H, $H^4_{\text{фурил}}$, J 3.2, 1.6 Гц), 7.22 уш. д (1H, $H^3_{\text{фурил}}$, J 3.2 Гц), 7.44–7.61 м (3H $_{Ar}$), 7.83 д (1H, $H^5_{\text{фурил}}$, J 1.6 Гц), 7.96–8.02 м (2H $_{Ar}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м. д.: 25.9 (2 CH_3), 42.9 (CH_2), 60.2 (OCH_2), 67.8 (OCH_2), 69.7 [$C(CH_3)_2$], 90.2, 111.7 ($C^4_{\text{фурил}}$), 114.2, 115.2 ($C^3_{\text{фурил}}$), 119.9,

127.3 (2 C_{Ar}), 128.2 (2 C_{Ar}), 132.9 (C_{Ar}), 134.1, 139.0, 144.5 ($C^5_{\text{фурил}}$), 146.2, 155.8, 161.6, 191.8. Найдено, %: C 71.28; H 5.09; N 7.25; $C_{23}H_{20}N_2O_4$. Вычислено, %: C 71.12; H 5.19; N 7.21.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дашян Шушаник Шамировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6365-3725>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Souza B.C., Oliveira T.B., Aquino T.M., De Lima M.C., Pitta I.R., Galidino S.L., Lima E.O., Gonclaves T.S., Militao G.C., Scotti M.T., Mendonca F.J., Jr. // Acta Pharm. 2012. Vol. 62. N 2. P. 221. doi 10.2478/v10007-012-0017-v
2. Srivastava S.K., Tripathi R.P., Ramachandran R. // J. Biol. Chem. 2005. Vol. 280. P. 30273. doi 10.1074/jbc.M502155200
3. Yamada N., Kadowaki S., Takahashi K., Umeza K. // Biochem. Pharmacol. 1992. Vol. 44. P. 1211. doi 10.1016/0006-2952(92)90387-X
4. Ahmad S. // J. Nat. Prod. 1984. Vol. 47. P. 391. doi 10.1021/np50032a035
5. Kolokythas G., Pouli N., Marakos P., Pratsinis H., Klestas D // Eur. J. Med. Chem. 2006. Vol. 41. P. 71. doi 10.1016/j.ejmech. 2005. 10.011.
6. Ukawa K., Ishiguro T., Kuriki H., Nohara A. // Chem. Pharm. Bull. 1985. Vol. 33. P. 4432. doi 10.1248/cpb.33.4432
7. Webber L.G. // Pat. 7202648 (1979); С. А. 1980. Vol. 92. 35997q.
8. Buchanan J.G., Graven D.A., Wighmtan R.H., Harnden M. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1991. P. 195. doi 10.1039/P19910000195
9. Munchhof M.J., Sobolev-Jaynes S.B. // Pat. WO 99.1999.24.440; С. А. 1999. Vol. 131. 5266 z
10. Дабаяева В.В., Багдасарян М.Р., Пароникян Е.Г., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Дашян Ш.Ш. // ЖОХ. 2019. Т. 89. Вып. 12. С. 1811; Dabaeva V.V., Bagdasaryan M.R., Paronikyan E.G., Tamazyan R.A., Ayvazyan A.G., Dashyan Sh.Sh. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 12. P. 2364. doi 10.1134/S1070363219120065

Synthesis of New Fused Derivatives of 4-(Fur-2-yl)pyrano[4,3-*b*]pyridines

V. V. Dabaeva^{a,*}, M. R. Baghdasaryan^a, I. M. Barkhudaryants^a,
E. G. Paronikyan^a, H. A. Panosyan^a, and Sh. Sh. Dashyan^a

^a *Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences
of the Republic of Armenia, Yerevan, 0014 Armenia*

**e-mail: valya.dabayeva@mail.ru*

Received June 7, 2022; revised June 7, 2022; accepted June 30, 2022

A method for the synthesis of new fused derivatives of 4-(fur-2-yl)pyrano[4,3-*b*]pyridines was developed by hydrolysis of 2-chloro-4-(2-furyl)-7,7-dimethyl-7,8-dihydro-5*H*-pyrano[4,3-*b*]pyridine-3-carbonitrile, its further reaction with hydrazine hydrate and thioglycolic acid. The direction of electrophilic substitution in the pyridine ring was studied.

Keywords: thiophene, furan, pyrano[4,3-*b*]pyridine, thieno[3,2-*d*]pyrimidine, electrophilic substitution

СИНТЕЗ, МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ И ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4-(ТИЕН-2-ИЛ)-3-АМИНОПИРИДИН-2(1H)-ОНА

© 2022 г. И. В. Паламарчук^a, З. Т. Шульгау^b, Ш. Д. Сергазы^b,
А. М. Жуликеева^b, Т. М. Сейлханов^c, И. В. Кулаков^{a,*}

^a Тюменский государственный университет, ул. Перекопская 15а, Тюмень, 625003 Россия

^b Республиканское государственное предприятие «Национальный центр биотехнологии»,
Нур-Султан, 010000 Казахстан

^c Кокшетауский государственный университет имени Ш. Уалиханова, Кокшетау, 020000 Казахстан
*e-mail: i.v.kulakov@utmn.ru

Поступило в редакцию 18 мая 2022 г.

После доработки 8 июня 2022 г.

Принята к публикации 9 июня 2022 г.

На основе 4-(тиен-2-ил)-3-аминопиридин-2(1H)-она реакцией ацилирования хлорацетилхлоридом получены соответствующий хлорацетамид и конденсированный 1H-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3H)-он. Взаимодействием с рядом изотиоцианатов получены тиоуреидные производные 3-аминопиридин-2(1H)-она. Показано, что карбамотионилметакриламидное производное достаточно легко циклизуется в замещенный 1,3-тиазин. Проведен молекулярный докинг синтезированных производных на противотромботическую активность, результаты которого показали, что наличие тиомочевинного фрагмента у пиридинового ядра приводит к увеличению аффинности к выбранному белку. Проведенные гемореологические исследования соединений в условиях модели синдрома повышенной вязкости крови *in vitro* также показали активность на уровне препарата сравнения пентоксифиллина.

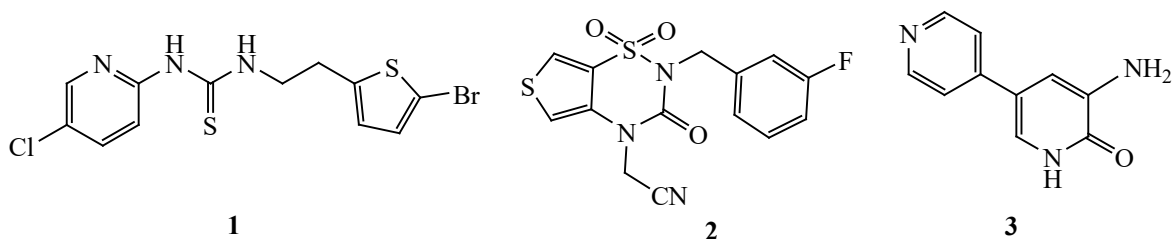
Ключевые слова: производные тиофена, 3-аминопиридин-2(1H)-он, 1H-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3H)-он, тиоуреидные производные, внутримолекулярная гетероциклизация, гемореологическая активность

DOI: 10.31857/S0044460X22090116, **EDN:** JOOWGC

Серосодержащие гетероциклы уже давно зарекомендовали себя в фармацевтической практике в качестве эффективных лекарственных препаратов [1–3]. На протяжении последних 30–40 лет фармацевтическая индустрия активно проводит поиск новых препаратов на основе соединений, содержащих в своей структуре самый простой среди многочисленных серосодержащих циклов тиофеновый фрагмент. Известно, что тиофен является важнейшим из серосодержащих гетероциклов. Многие его производные обладают не только

высокой устойчивостью к раскрытию цикла, но и высокой реакционной способностью в реакциях электрофильного и нуклеофильного замещения, что позволяет достаточно селективно вводить различные функциональные группы и проводить на их основе дальнейшие химические трансформации. Все эти свойства создают широкие исследовательские возможности для получения новых, практически значимых производных тиофена, например, в качестве материалов для органической электроники [4–6] или фармакологически

Схема 1.



активных веществ, обладающими разнообразными видами активности. К таковым можно отнести противораковое [7–10], анальгетическое [11] и противовоспалительное действие [12]. Конденсированные и сопряженные производные тиофена также обладают антиартритной, противоопухолевой, анти ВИЧ активностью, проявляют офтальмологические, противомикробные и психотропные свойства [13–18]. В литературе имеется много других примеров фармакологических агентов, содержащих тиофеновый фрагмент и проявляющих другие виды биологической активности.

К настоящему времени уже существует множество лекарственных препаратов на основе тиофена, применяемых для лечения ангины, ишемической болезни сердца, диабета, воспалительных болезней верхних дыхательных путей. Однако одним из перспективных направлений в фармацевтической химии производных тиофена является синтез биологически активных соединений, действие которых направлено на лечение симптомов СПИДа. Примеров таких соединений среди производных тиофена в настоящее время имеется сравнительно мало (схема 1). Так, тиомочевинное производное **1** проходит стадию биотестирования по механизму ингибирования некоторых видов транскриптаз и как анти-ВИЧ агент [15]. Соединение **2** предложено фирмой «CSIC» в качестве противоинфекционного средства для больных СПИДом [16].

Известно, что сочетание в молекуле двух и более фармакофорных фрагментов, является одним из основных подходов химического дизайна новых биологически активных веществ. Среди основных синтетических модификантов довольно часто выступают и производные пиридина, которые входят

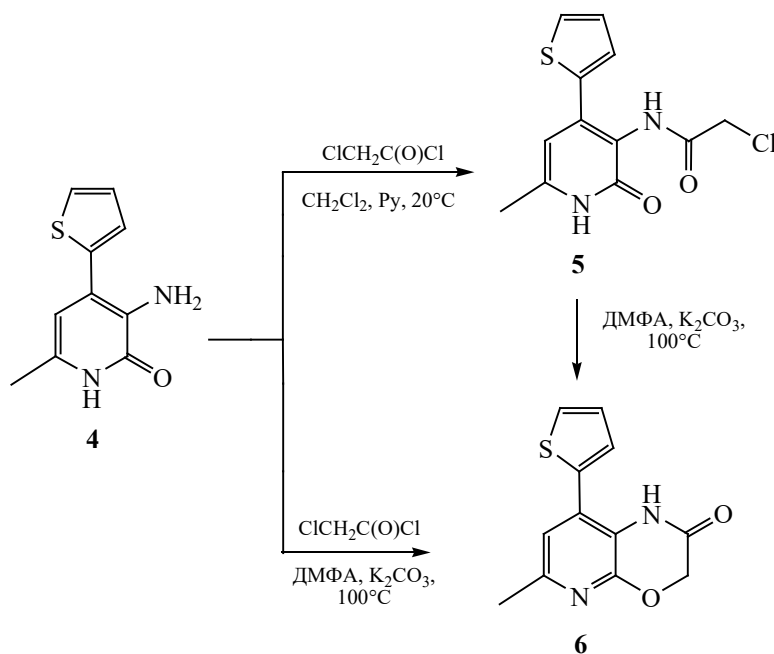
в состав жизненно необходимых витаминов (V_5 и V_6), играющих важную роль в жизнедеятельности организма, широко используются не только в медицинской практике в виде лекарственных препаратов с разнообразным терапевтическим действием (антибактериальной, противотуберкулезной, антидепрессантной, антигистаминной, анальгетической, психотропной, ноотропной и другими) [1–3], но и в сельском хозяйстве в качестве эффективных фунгицидов, гербицидов и ростостимулирующих веществ [19, 20].

В работе [21] нами была показана циклизация N -(3-оксоалкенил)амидов в неописанные ранее в литературе 3-аминозамещенные пиридин-2(1*H*)-оны и установлена их высокая антирадикальная активность. Наличие встроенного фрагмента аминокислоты делает такие 3-аминопиридин-2(1*H*)-оны довольно привлекательными строительными блоками для синтеза, например, пептидомиметиков [22–24]. Одно из производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов (амрилон **3**) применяется в клинической медицинской практике в качестве инотропного (усиливает силу сокращения сердца) препарата с сосудорасширяющим действием [25].

Также нами был разработан и оптимизирован общий однореакторный метод получения ранее не доступных и в литературе не описанных 6-арилбензо(тиено)[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов, основанный на реакции 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов с ароматическими альдегидами в кислых средах (полифосфорная кислота, 80% H_3PO_4) по Пикте–Шпенглеру [26, 27].

Поскольку 3-аминопиридин-2(1*H*)-оны являются бинуклеофилами, они могут быть использованы для синтеза конденсированных по связи C^2 – C^3 производных пиридина, например, 1*H*-пи-

Схема 2.



ридо[2,3-*b*][1,4]оксазинов, методы получения которых описаны на немногочисленных примерах [28–30] исходя из различных производных пиридина. Нами на единичных примерах [31, 32] также было показано, что 3-аминопиридин-2(1H)-оны достаточно гладко циклизуются в соответствующие 1H-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3H)-оны под действием хлорацетила хлорида.

В качестве объекта модификации мы выбрали не изученный ранее в плане химической модификации 4-(тиен-2-ил)-3-аминопиридин-2(1H)-он **4**, для которого также провели реакцию ацилирования хлорацетилом в разных условиях. Показано, что 3-аминопиридин-2(1H)-он **4**, также как и ранее описанные в [31] 3-аминопиридин-2(1H)-оны, ацилируется достаточно гладко в среде хлористого метилена в присутствии пиридина при комнатной температуре с получением соответствующего хлорацетамида **5** с выходом 85% (схема 2). Замена хлористого метилена на ДМФА и повышение температуры реакционной среды до 80–100°C приводит к циклизации промежуточно образующегося хлорацетамида **5** в 1H-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3H)-он **6**.

Сравнение спектров ЯМР ¹H соединений **5** и **6** показывает, что протон при атоме C⁵ аннелирован-

ного пиридинового цикла смещается в слабое поле с 6.42 до 6.96 м. д.

Известно, что тиоуреидные производные обладают ценными фармакологическими свойствами и находят применение как противоэпилептические, антидиабетические, антитуберкулезные и другие терапевтически активные вещества [1–3, 33–35]. Таким образом, введение в структуру 3-аминопиридинон серосодержащих фармакофорных групп, в том числе и гетероциклических, может привести к усилению основных или появлению новых биологических свойств.

С целью получения новых функциональных тиомочевинных производных на основе 4-(тиен-2-ил)-3-аминопиридин-2(1H)-она **4** нами проведена его модификация путем взаимодействия с некоторыми изотиоцианатами, поскольку данный способ достаточно препаративный и приводит к хорошим выходам тиомочевин [36–38], а их производные на основе пиридин-2(1H)-онов описаны в литературе лишь на единичных примерах [39, 40].

Синтез исходных ацильных изотиоцианатов проводили *in situ* (без выделения) нагреванием соответствующих хлорангидридов (бензоилхлорид, *n*-бромбензоилхлорид и метакрилоилхлорид) с роданистым калием в среде ацетона. Даль-

Схема 3.

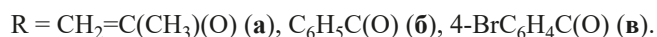
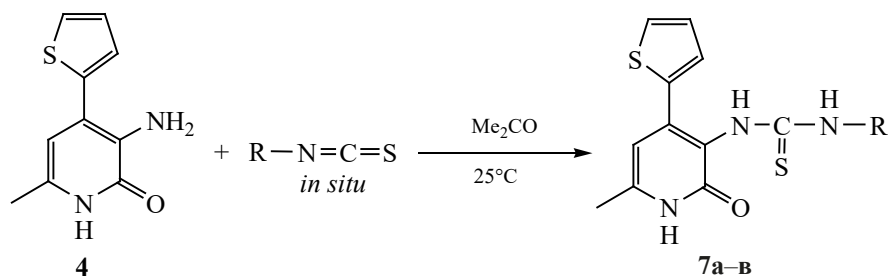
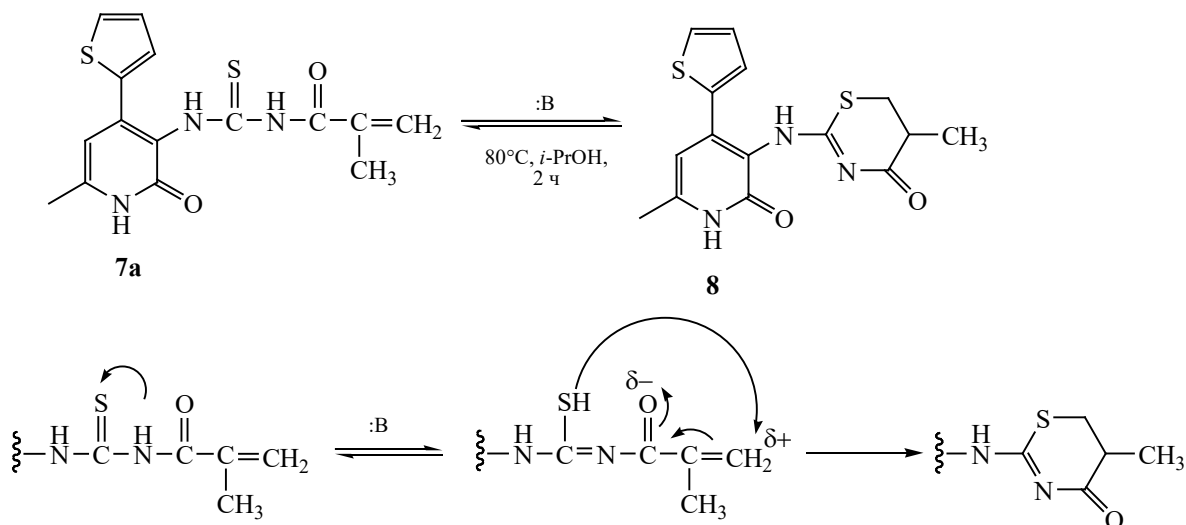


Схема 4.



нейшее взаимодействие полученных растворов изотиоцианатов в мягких условиях с 3-аминопиридин-2-(1*H*)-оном **4** приводило к образованию целевых продуктов – замещенных производных тиомочевины **7а–в** с выходами 60–80% (схема 3).

Полученные карбамотиоиламиды **7а–в** представляют собой умеренно растворимые в полярных органических растворителях мелкокристаллические порошкообразные вещества белого или бежевого цвета. Строение соединений **7а–в** подтверждено данными ИК и ЯМР ¹H спектроскопии. Так, в спектре соединения **7а** помимо основных протонов регистрируются синглеты протонов NH-групп при 11.18, 11.58 и 11.76 м. д.

С целью изучения возможной внутримолекулярной гетероциклизации метакрилоилтиомочевинного производного **7а** под действием основания, как это было описано в работах [40, 41], мы кипятили его в растворе 2-пропанола с добавлением морфолина. Было показано, что синтезированное соединение **7а** при нагревании в 2-пропаноле в течение 10 ч претерпевает внутримолекулярную гетероциклизацию в 1,3-тиазиновое производное **8** с выходом 53% (схема 4). Циклизация соединения **7а** в производное 5,6-дигидро-1,3-тиазин-4-она **8**, видимо, протекает вследствие внутримолекулярной нуклеофильной атаки атома серы по электронно-дефицитному атому углерода при связи C=C.

Образование 5,6-дигидро-1,3-тиазин-4-она **8** подтверждено отсутствием в его ИК спектре колебаний группы C=S в области 1511 см^{-1} , проявляющихся у исходного соединения **7a**. В спектре ЯМР ^1H отсутствуют протоны при двойной связи =CH₂, проявляющихся для соединения **7a** двумя синглетами при 5.74 и 6.05 м. д., а также синглет тиоурейдного NH-протона при 11.76 м. д. Кроме того, в спектре ЯМР ^1H наблюдается расщепление метильных протонов группы CH₃ на дублет при 1.19 м. д., свидетельствующее об их взаимодействии с метиновым СН-протоном тиазинового кольца, появляются сигналы метинового и метиленовых протонов 1,3-тиазинового кольца в виде мультиплетов и дублета дублетов, также свидетельствующих в пользу образования соединения **8**.

Таким образом, нами был осуществлен одностадийный синтез некоторых тиоурейдных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-она **4** и проведена внутримолекулярная гетероциклизация метакрилоилтиомочевинного производного с получением 5,6-дигидро-4*H*-1,3-тиазин-4-она **8**.

В работе [42] представлен синтез серии N,N'-дизамещенных тиомочевин с ароматическими и алифатическими заместителями, которые были испытаны в качестве неанионных антиагрегационных агентов против свертывания тромбоцитов арахидоновой кислотой. Некоторые из производных тиомочевин снижали продукцию как PGE₂, так и TXB₂ в тромбоцитах человека, что свидетельствовало о прямом ингибировании фермента циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1). Кроме того, полученная авторами [42] серия соединений демонстрирует низкие мутагенные, генотоксические профили согласно тесту Эймса и SOS-хромотесту, а также хорошую гемосовместимость с эритроцитами здорового человека.

Для оценки предполагаемой противотромботической активности синтезированных нами производных **4–8** нами был применен метод молекулярного докинга. В качестве белка-мишени был выбран протеазный домен фактора свертывания XI(F11) в комплексе с ингибитором активного центра (идентификатор PDB: 6TS4) [43]. Трехмерные (3D) структуры были получены из банка данных RCSB Protein Data Bank [44], в то время как молекулы лиганда были зарисованы с помощью ChemBio3D Ultra 14.0. Структура белка была под-

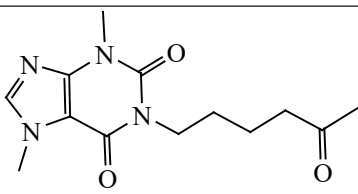
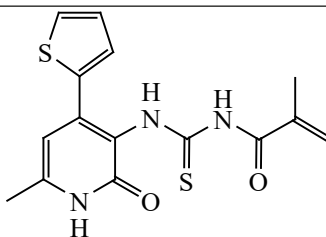
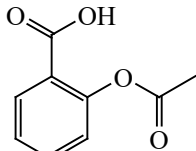
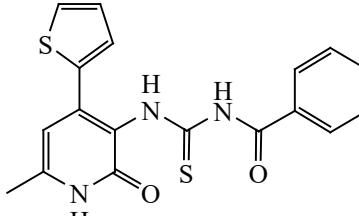
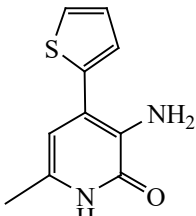
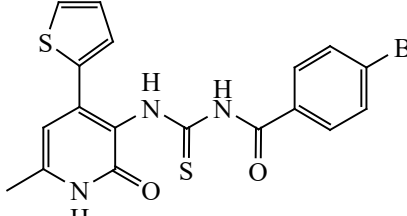
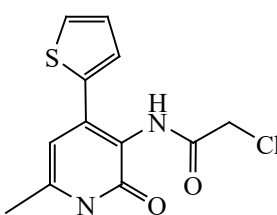
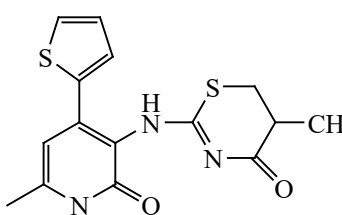
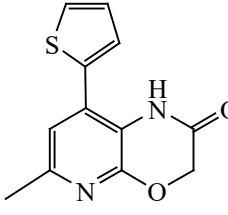
готовлена для докинга путем удаления молекулы воды, нативного лиганда и добавления полярных атомов водорода, и преобразованы в pdbqt-формат с использованием программного пакета AutoDock MGL [45]. Процесс докинга проводился с использованием AutoDock Vina [46]. Для доменов протеазы фактора свертывания (PDB: 6TS4) [43] были применены координаты сетки активного сайта (X = 32.0765, Y = 5.02065 и Z = -5.0; размер 17×17×20 Å). Взаимодействие лигандов в сайтах связывания интерпретировали с помощью Discovery Studio Visualizer [47].

Результаты докинга показали, что для исследуемых структур свободные энергии комплексов с выбранными рецепторами выше свободной энергии комплекса данного белка с соответствующими нативными лигандами (табл. 1). Также было обнаружено, что наличие фрагмента тиомочевин в соединениях **7a–в**, а также наличие циклического 1,3-тиазинового цикла в соединении **8** увеличивает их аффинность к выбранным рецепторам по сравнению с остальными производными.

Для синтезированных соединений **4–8** определили также количество межмолекулярных водородных связей, энергию связывания стабильных комплексов лиганд-6TS4 и количество ближайших аминокислотных остатков (табл. 2). Все синтезированные производные образовывали комплекс с целевыми белками. Анализ взаимодействий комплекса белка 6TS4 и лиганда **7a** показал, что молекула лиганда ориентируется за счет одной Pi–Pi T-образной связи с аминокислотным фрагментом HIS57 и Pi-алкильных и алкильных взаимодействий с аминокислотными остатками ALA97, LYS192, ALA195, образуя три простые водородные связи с остатками ASP194, GLY193, ALA195. Кроме того, обнаружено восемь ван-дер-ваальсовых взаимодействий с аминокислотными остатками ASP189, CYS219, GLY216, TRP215, SER214, CYS191, THR213, ALA190 (рис. 1).

Проведен также и анализ взаимодействий комплекса белка 6TS4 и лиганда **7в**, который показал, что молекула лиганда ориентируется за счет одной Pi–Pi T-образной связи с аминокислотным фрагментом HIS57 и Pi-алкильных и алкильных взаимодействий с аминокислотными остатками ALA190, LEU39, ALA97, одна связь галогена с

Таблица 1. Аффинность связывания (ккал/моль) комплекса белков бТS4 с нативным лигандом и соединениями 4–8

Лиганд	бТS4	Лиганд	бТS4
 <p>Пентоксифиллин</p>	-6.6	 <p>7a</p>	-7.3
 <p>Аспирин</p>	-5.9	 <p>7b</p>	-7.7
 <p>4</p>	-6.8	 <p>7b</p>	-8.1
 <p>5</p>	-6.4	 <p>8</p>	-7.5
 <p>6</p>	-6.7		

TYR59A и четыре простые водородные связи с остатками ASP194, CYS191, GLY193, ALA195. Кроме того, обнаружено восемь ван-дер-ваальсовых взаимодействий с аминокислотными остат-

ками CYS58, ARG37D, CYS40, GLU98, SER214, TRP215, THR213, LYS192 (рис. 2).

Кроме того, был выполнен анализ взаимодействий комплекса белка бТS4 и лиганда **8**, который

Таблица 2. Взаимодействия основных аминокислот и Н-связи для соединений **7а–в, 8**

Соединение	Рецептор	Н-связь	Основные аминокислотные взаимодействия	
			Pi-алкил, Pi-сигма, алкил, Pi-S/Pi-Pi стекинг/ Pi-Pi T-образная/галоген/ невыгодные донор-донорные взаимодействия	ван-дер-ваальсовы взаимодействия
7а	6TS4	ASP194, GLY193, ALA195	ALA97, HIS57, LYS192, ALA195	CYS191, THR213, ALA190, ASP189, TRP215, SER214
7б		SER214, ALA195	ALA190, SER214, HIS57, CYS219, CYS191	TRP215, CYS191
7в		GLY193, ASP194, ALA195, CYS191	LEU39, TYR59A, ALA97, ALA190, ALA195, GLY193, HIS57	CYS58, ARG37D, GLU98, SER214, TRP215, THR213, CYS40
8		GLY193, ASP194, ALA195, CYS191.	ALA97, HIS57, CYS219, GLY193, ALA195.	LEU39, ARG37D, LYS192, THR213, ALA190, TRP215, SER214, GLU98

показал, что молекула лиганда ориентируется за счет одного Pi-S взаимодействия с аминокислотным фрагментом HIS57 и Pi-алкильных взаимодействий с аминокислотными остатками ALA195, CYS219, ALA97 и четыре простые водородные

связи с CYS191, GLY193, ALA195, ASP194. Также обнаружено восемь ван-дер-ваальсовых взаимодействий с аминокислотными остатками SER214, TRP215, THR213, ALA190, ARG37D, LEU39, LYS192, GLU98 (рис. 3).

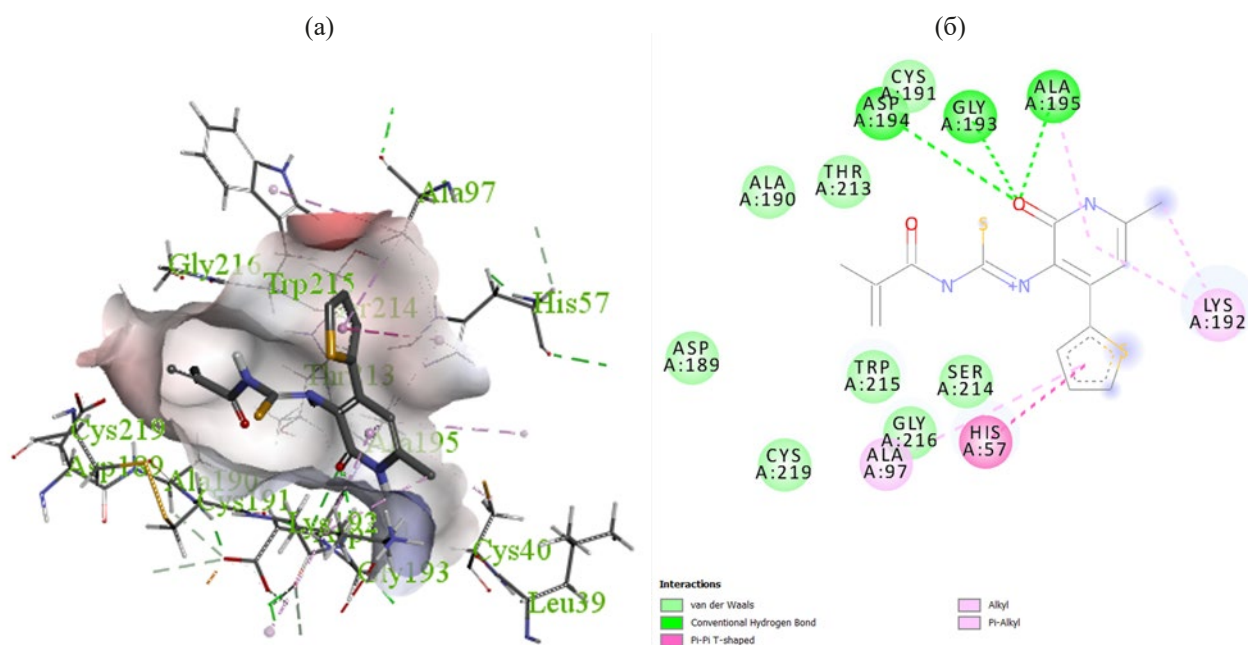


Рис. 1. 3D (а) и 2D докинг-модели (б) комплекса между соединением **7а** и доменом протеазы фактора свертывания (PDB: 6TS4).

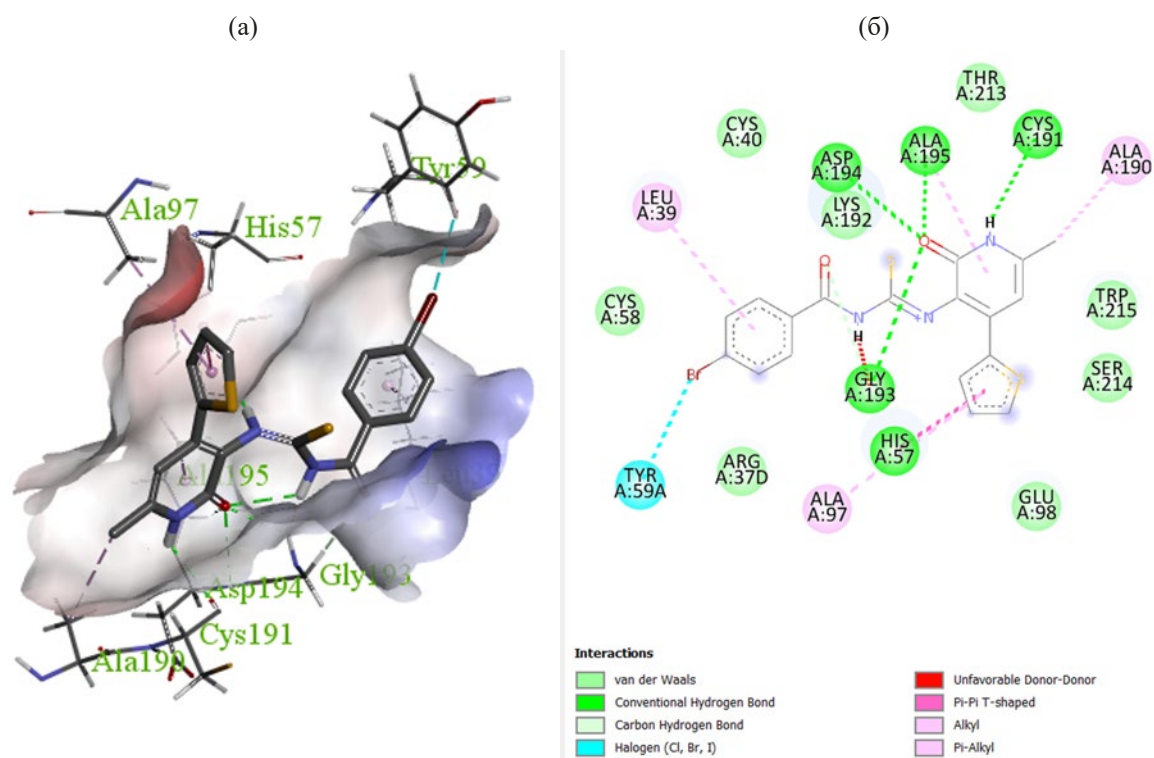


Рис. 2. 3D (а) и 2D докинг-модели (б) комплекса между соединением **7b** и доменом протеазы фактора свертывания (PDB: 6TS4).

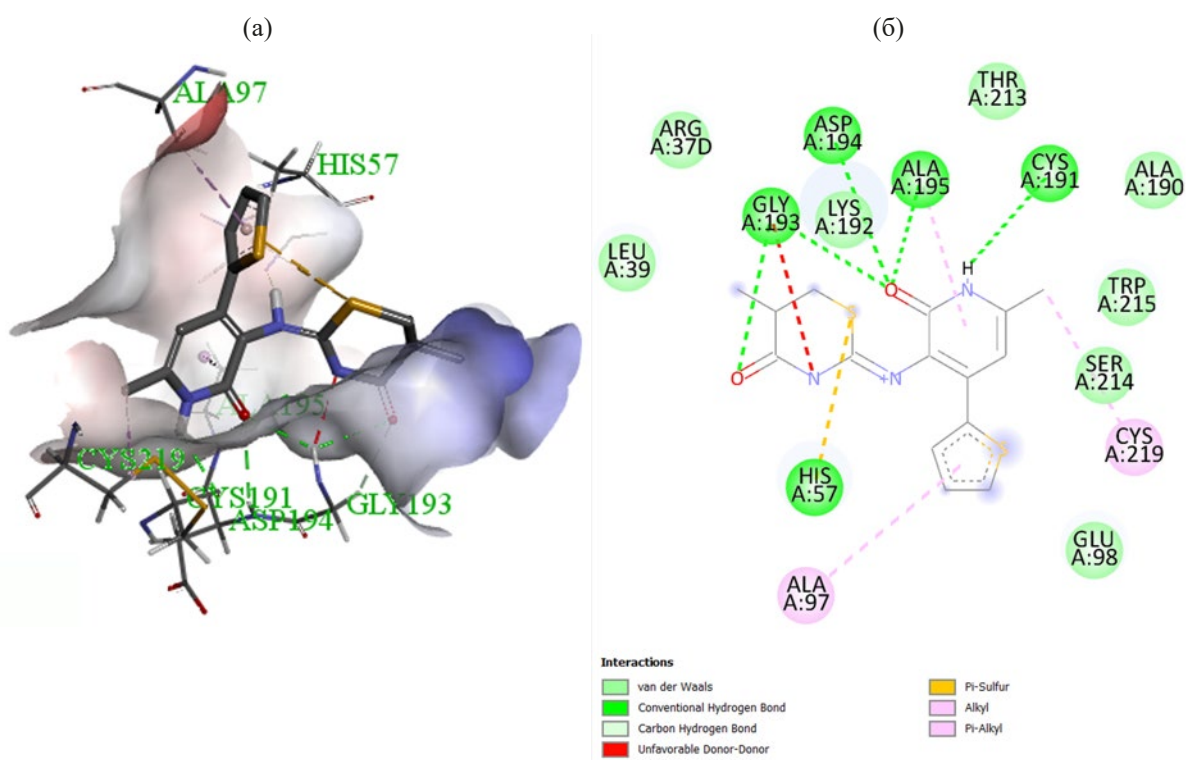


Рис. 3. 3D (а) и 2D докинг-модели (б) комплекса между соединением **8** и доменом протеазы фактора свертывания (PDB: 6TS4).

Таким образом, результаты проведенного компьютерного докинга свидетельствуют о том, что модификация 3-аминопиридона **4** по аминогруппе приводит к увеличению аффинности к выбранному белку. При этом именно наличие тиомочевинного фрагмента увеличивает сродство к выбранному белку-рецептору, что свидетельствует об их потенциальной противотромботической активности и подтверждается ранее приведенными литературными данными [42].

Исходная высокая антирадикальная активность синтезированных ранее производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов [21] предполагает достаточно широкий спектр биологической активности. Доказано активное участие реологических механизмов в нарушении кровообращения, реологическая окклюзия рассматривается в качестве инициирующего фактора плазменных коагуляционных механизмов, приводящих к тромбообразованию. Ухудшение вязкоэластических свойств эритроцитов приводит к ухудшению микроциркуляции, что ведет к уменьшению локального кровотока и гипоксии тканей [48]. Известно, что нарушения гемодинамики определяются не только состоянием тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, но и реологическими свойствами крови [49], поэтому представляет интерес изучить возможности фармакологического воздействия синтезированных соединений на вязкостные свойства крови. Так, известное негативное воздействие избыточного перекисного окисления липидов на гемореологические свойства [50, 51] послужило основой успешных попыток предотвращения негативного влияния липидной перекисидации на реологические функции эритроцитов с помощью антиоксидантов [52, 53]. Это обстоятельство, а также результаты положительно проведенного молекулярного докинга на антитромботическую активность, побудило нас провести скрининг синтезированных соединений на реологическую активность.

С этой целью нами проведено исследование гемореологической активности соединений **4–8** в условиях модели синдрома повышенной вязкости крови *in vitro*. Среди семи изученных образцов три образца (**5**, **7в**, **8**) проявили способность снижать вязкость крови на модели гипервязкости крови *in vitro*. Результаты скрининга образцов **5**, **7в**, **8** на

гемореологическую активность на модели гипервязкости крови *in vitro* приведены в табл. 3.

Из табл. 3 видно, что инкубирование крови в течение 60 мин при 43.0°C приводит к достоверному повышению вязкости крови по сравнению с исходными значениями вязкости крови при различной скорости вращения шпинделя от 2 до 60 об/мин, что свидетельствует о формировании гипервязкости крови.

Скрининг соединения **5** показывает, что вязкость крови в контроле после инкубации растет при всех скоростях вращения шпинделя от 48.6 до 76.3% по сравнению с исходной. Исследуемое соединение **5** препятствует росту вязкости крови от 3.1 (при скорости вращения шпинделя 2 об/мин) до 10.2% (при скорости вращения 60 об/мин) по сравнению с контрольными значениями. В случае соединения **7в** вязкость крови в контроле после инкубации растет при всех скоростях вращения шпинделя от 48.4 до 74.0% по сравнению с исходной. Соединение **7в** препятствует росту вязкости крови от 2.1% (при 60 об/мин) до 13.7% (при 2 об/мин) по сравнению с контрольными значениями. В случае соединения **8** увеличение вязкость крови в контроле после инкубации при всех скоростях вращения шпинделя увеличивается от 52.8 до 96.9% по сравнению с исходной. Соединение **8** препятствует росту вязкости крови от 2.8 (при 60 об/мин) до 11.0% (при 2 об/мин) по сравнению с контрольными значениями.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что соединения **5**, **7в** и **8** не уступают препарату сравнения пентоксифиллину в проявлении гемореологических эффектов на модели гипервязкости крови *in vitro*.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Jeol JNM-ECA 400 (400 и 100 МГц соответственно) в $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ выполнен на приборе Carlo Erba 1106 CHN. Температуры плавления определяли с помощью нагревательного столика Stuart SMP10. Контроль за ходом реакции и чистотой продуктов осуществляли методом ТСХ на пластинах Sorbfil (система – 2-пропанол–бензол–аммиак, 10:5:2) и проявляли с помощью паров

Таблица 3. Влияние соединений **5**, **7в**, **8** на вязкость крови при различной скорости вращения шпинделя на модели гипервязкости крови *in vitro*

Показатель	Вязкость крови при различной скорости вращения шпинделя (об/мин), мПа·с							
	2	4	6	8	12	20	40	60
Скрининг соединения 5 ($n = 3$)								
Исходная	3.10±0.04	3.05±0.04	2.52±0.03	2.36±0.01	2.26±0.01	2.19±0.01	2.15±0.02	2.12±0.01
После инкубации в контроле	5.16±0.28 p1 15×10 ⁻⁴	4.85±0.22 p1 8×10 ⁻⁴	4.30±0.10 p1 1×10 ⁻⁵	4.16±0.14 p1 4×10 ⁻⁵	3.67±0.05 p1 4×10 ⁻⁷	3.41±0.02 p1 2×10 ⁻⁹	3.21±0.03 p1 3×10 ⁻⁸	3.15±0.01 p1 2×10 ⁻⁹
После инкубации пробы с соединением 5	5.00±0.27 p1 0.0019 p2 0.6937	4.66±0.20 p1 0.0009 p2 0.5382	4.07±0.12 p1 0.0001 p2 0.1676	3.81±0.09 p1 0.00001 p2 0.0543	3.40±0.04 p1 1×10 ⁻⁷ p2 0.0015	3.12±0.08 p1 0.0001 p2 0.0053	2.90±0.15 p1 0.0110 p2 0.0706	2.83±0.16 p1 0.0195 p2 0.0754
Скрининг соединения 7в ($n = 3$)								
Исходная	3.23±0.04	3.09±0.03	2.89±0.16	2.76±0.16	2.45±0.05	2.30±0.03	2.21±0.03	2.18±0.03
После инкубации в контроле	5.62±0.19 p1 5×10 ⁻⁵	4.89±0.13 p1 3×10 ⁻⁵	4.29±0.04 p1 1×10 ⁻⁵	4.14±0.09 p1 1×10 ⁻⁴	4.02±0.10 p1 1×10 ⁻⁴	3.47±0.03 p1 1×10 ⁻⁷	3.37±0.03 p1 3×10 ⁻⁸	3.26±0.02 p1 3×10 ⁻⁸
После инкубации пробы с 7в	4.85±0.15 p1 0.0001 p2 0.0080	4.33±0.03 p1 1×10 ⁻⁷ p2 0.0020	4.18±0.04 p1 2×10 ⁻⁵ p2 0.1032	3.97±0.11 p1 0.0004 p2 0.2629	3.83±0.12 p1 0.0001 p2 0.2328	3.33±0.05 p1 2×10 ⁻⁶ p2 0.0258	3.23±0.03 p1 1×10 ⁻⁷ p2 0.0046	3.19±0.02 p1 2×10 ⁻⁸ p2 0.0449
Скрининг соединения 8 ($n = 3$)								
Исходная	3.27±0.02	3.19±0.04	3.10±0.04	2.56±0.03	2.49±0.02	2.24±0.01	2.16±0.01	2.12±0.01
После инкубации в контроле	6.44±0.22 p1 2×10 ⁻⁵	5.38±0.23 p1 4×10 ⁻⁴	4.74±0.24 p1 0.0025	4.27±0.06 p1 3×10 ⁻⁷	3.86±0.07 p1 2×10 ⁻⁶	3.54±0.02 p1 2×10 ⁻⁹	3.32±0.05 p1 1×10 ⁻⁶	3.24±0.03 p1 1×10 ⁻⁷
После инкубации пробы с 8	5.73±0.25 p1 0.0003 p2 0.0598	5.16±0.26 p1 0.0012 p2 0.5380	4.45±0.19 p1 0.0018 p2 0.3792	4.09±0.02 p1 3×10 ⁻⁹ p2 0.0195	3.58±0.02 p1 3×10 ⁻⁹ p2 0.0026	3.39±0.02 p1 1×10 ⁻⁸ p2 0.0008	3.20±0.03 p1 1×10 ⁻⁷ p2 0.0695	3.15±0.02 p1 1×10 ⁻⁸ p2 0.0498
Скрининг препарата сравнения – пентоксифиллина ($n = 6$)								
Исходная	5.94±0.59	4.90±0.43	4.10±0.38	3.87±0.34	3.40±0.29	2.69±0.26	2.32±0.12	2.21±0.12
После инкубации в контроле	7.53±0.45 p1 0.0519	6.36±0.40 p1 0.0364	5.79±0.44 p1 0.0250	5.19±0.31 p1 0.0184	4.37±0.13 p1 0.0026	3.56±0.15 p1 0.0065	2.76±0.09 p1 0.0098	2.53±0.07 p1 0.0218
После инкубации пробы с пентоксифиллином	7.03±0.43 p1 0.1584 p2 0.4306	5.81±0.30 p1 0.1009 p2 0.2800	5.00±0.21 p1 0.0357 p2 0.1205	4.56±0.16 p1 0.0532 p2 0.0855	4.05±0.10 p1 0.0171 p2 0.0631	3.24±0.14 p1 0.0563 p2 0.1353	2.56±0.08 p1 0.0960 p2 0.0999	2.39±0.07 p1 0.1887 p2 0.1590

^a n – количество животных в группе; p – уровень значимости; $p1 < 0.05$ – статистически значимые различия по сравнению с исходными значениями; $p2 < 0.05$ – статистически значимые различия по сравнению с соответствующими значениями в контрольных пробах.

иода или УФ света. Образцы анализировались методом ВЭЖХ-МС на хроматографе Agilent 1260 Infinity II сопряженным с масс-спектрометром высокого разрешения Agilent 6545 LC/Q-TOF с источником ионизации Dual AJS ESI, работающем в режиме регистрации положительных. Хроматографическое разделение осуществлялось на колонках ZORBAX RRHD Eclipse Plus C18 (2.1×50 мм, размер частиц 1.8 мкм). Температура колонки в ходе анализа поддерживалась 30°C. Подвижная фаза формировалась элюентами А (0.1%-ный раствор муравьиной кислоты в деионизированной воде) и Б (0.1%-ный раствор муравьиной кислоты

в ацетонитриле). Хроматографическое разделение выполнялось при элюировании по следующей схеме: 0–10 мин 95% А, 10–13 мин 100% Б, 13–15 мин 95% А. Поток подвижной фазы на протяжении анализа поддерживался 400 мкл/мин. Во всех экспериментах объем ввода образца составлял 1 мкл. Проба готовилась растворением в метаноле (для ВЭЖХ) всего образца (в 1000 мкл). Разведение пробы осуществлялось непосредственно перед анализом. Зарегистрированные данные обрабатывались в программном обеспечении Agilent MassHunter 10.0.

2-Хлор-N-[6-метил-2-оксо-4-(тиен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил]ацетамид (5) получали аналогично методике [31]. К раствору 0.206 г (1 ммоль) 3-амино-6-метил-4-(тиен-2-ил)пиридин-2(1*H*)-она **4** в дихлорметане (20 мл) при охлаждении прибавляли хлорацетилхлорид (1.0 мл, 1.2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. Растворитель удаляли, остаток обрабатывали ледяной водой. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили на воздухе, затем перекристаллизовывали из 2-пропанола. Выход 0.240 г (85%), мелкокристаллический порошок светло-бежевого цвета, т. пл. 230–232°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1677–1639 (NC=O), 3230 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.20 с (3H, CH₃), 4.26 с (2H, CH₂Cl), 6.42 с (1H, H⁵), 7.15 уш. с (1H, H⁴_{Th}), 7.64 уш. с (1H, H³_{Th}), 7.72 уш. с (1H, H⁵_{Th}), 9.44 с (1H, NHCO'), 11.75 уш. с (1H, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 18.4 (CH₃), 42.9 (CH₂Cl), 102.8 (C⁵), 118.8, 127.2 (C³_{Th}), 128.9 (C⁴_{Th}), 129.7 (C⁵_{Th}), 137.1, 140.8, 143.2, 160.6, 165.8. Масс-спектр (HRMS), m/z : 282.9139 [$M + \text{H}$]⁺ (вычислено для C₁₂H₁₂ClN₂O₂S⁺: 283.0303).

6-Метил-8-(тиен-2-ил)-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]-оксазин-2(3*H*)-он (6). К раствору 0.206 г (1 ммоль) 3-амино-6-метил-4-(тиен-2-ил)пиридин-2(1*H*)-она **4** в 5 мл ДМФА добавляли 0.276 г (2 ммоль) K₂CO₃ и при охлаждении 0.12 мл (1.5 ммоль) хлорангидрида монохлоруксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при 80–100°C в течение 2 ч. По окончании реакции смесь обрабатывали ледяной водой (150 мл). Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из диоксана. Выход 0.138 г (56%), т. пл. 185–187°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1703 (NC=O), 3303 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.33 с (3H, CH₃), 4.73 с (2H, H³), 6.96 с (1H, H⁷), 7.21 д. д (1H, H⁴_{Th}, ³*J* 5.0, 3.7 Гц), 7.43 д. д (1H, H³_{Th}, ³*J* 3.7, ⁴*J* 0.9 Гц), 7.75 д. д (1H, H⁵_{Th}, ³*J* 5.0, ⁴*J* 0.9 Гц), 10.07 с (1H, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 22.8 (CH₃), 67.0 (C³), 116.2, 118.1 (C⁷), 128.1 (C³_{Th}), 128.2 (C⁴_{Th}), 128.6 (C⁵_{Th}), 130.4, 135.6, 149.6, 152.1, 164.4. Найдено, %: C 58.46; H 5.23; N 10.99. C₁₂H₁₂N₂O₂S. Вычислено, %: C 58.05; H 4.87; N 11.28.

Общая методика получения тиомочевинных производных 7а–в. К смеси 76 мг (1 ммоль) роданида аммония в 50 мл ацетона при перемешивании

по каплям добавляли 1 ммоль хлорангидрида карбоновой кислоты. Реакционную смесь кипятили при интенсивном перемешивании в течение 4 ч. Образовавшийся осадок NH₄Cl отфильтровывали. Полученную реакционную смесь прибавляли к раствору 3-амино-6-метил-4-(тиен-2-ил)пиридин-2(1*H*)-она **4** в 30 мл ацетона и кипятили в течение 4–6 ч. Растворитель удаляли, образовавшийся осадок перекристаллизовывали из смеси 2-пропанол–ДМФА (3:1).

N-[(6-Метил-2-оксо-4-тиен-2-ил-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамотионил]метакриламид (7а). Выход 0.207 г (62%), белый мелкокристаллический порошок, т. пл. 199–201°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1690 (NC=O), 3387 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.95 с (3H, CH₃'), 2.22 с (3H, CH₃), 5.74 с (1H, =CH_b), 6.05 с (1H, =CH_a), 6.46 с (1H, H⁵), 7.14 т (1H, H⁴_{Th}, *J* 4.3 Гц), 7.64 д (1H, H³_{Th}, *J* 3.2 Гц), 7.71 д (1H, H⁵_{Th}, *J* 4.6 Гц), 11.18 с (1H, NHCS'), 11.58 с (1H, NHCO'), 11.76 с (1H, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 18.1 (CH₃), 18.5 (CH₃), 102.7 (C⁵), 120.4 (=CH₂), 124.7 (C³_{Th}), 127.2 (C⁴_{Th}), 128.9 (C⁵_{Th}), 130.2, 136.8, 137.5, 140.6, 143.5, 159.7, 169.3, 182.2. Масс-спектр (HRMS), m/z : 334.1076 [$M + \text{H}$]⁺ (вычислено для C₁₅H₁₆N₃O₂S₂⁺: 334.0668). Найдено, %: C 54.46; H 4.91; N 12.29. C₁₅H₁₅N₃O₂S₂. Вычислено, %: C 54.03; H 4.53; N 12.60.

N-[(6-Метил-2-оксо-4-тиен-2-ил-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамотионил]бензамид (7б). Выход 0.301 г (83%), светло-коричневый мелкокристаллический порошок, т. пл. 236–238°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1632 (C=O), 1504 (C=S), 3145, 3075, 3013 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.23 с (3H, CH₃), 6.48 с (1H, H⁵), 7.15 уш. с (1H, H⁴_{Th}), 7.54 т (2H, H^{3,5}_{Ph}, *J* 6.9 Гц), 7.68 м (3H, H^{3,5}_{Th}, H⁴_{Ph}), 8.01 д (2H, H^{2,6}_{Ph}, *J* 7.3 Гц), 11.67 уш. с (3H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 18.5 (CH₃), 102.7 (C⁵), 120.4, 127.2 (C³_{Th}), 128.5 (C^{2,6}_{Ph}), 128.7 (C^{3,5}_{Ph}), 128.9 (C⁴_{Th}), 130.2 (C⁵_{Th}), 133.2, 136.6, 140.6, 143.6, 159.7, 168.2, 182.4. Найдено, %: C 58.26; H 4.43; N 11.98. C₁₈H₁₅N₃O₂S₂. Вычислено, %: C 58.52; H 4.09; N 11.37.

4-Бром-N-[(6-метил-2-оксо-4-тиен-2-ил-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамотионил]бензамид (7в). Выход 0.394 г (88%), т. пл. 203–205°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1653, 1628 (C=O), 1510 (C=S), 3391, 3150, 2928 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ ,

м. д.: 2.23 с (3H, CH₃), 6.48 с (1H, H⁵), 7.14 д. д (1H, H⁴_{Th}, ³J 5.0, 4.1 Гц), 7.67 д. д (1H, H³_{Th}, ³J 3.9, ⁴J 1.1 Гц), 7.71 д. д (1H, H⁵_{Th}, ³J 5.0, ⁴J 0.9 Гц), 7.75 д (2H, H^{3,5}_{Ph}, J 8.7 Гц), 7.94 д (H^{2,6}_{Ph}, J 8.7 Гц), 11.67 с (1H, NHCS'), 11.79 с (1H, NHCO'), 11.82 с (1H, 1-NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 18.5 (CH₃), 102.7 (C⁵), 120.4, 127.2 (C³_{Th}), 129.0 (C⁴_{Th}), 130.2 (C⁵_{Th}), 130.8 (C^{2,6}_{Ph}), 131.1, 131.5 (C^{3,5}_{Ph}), 136.8, 140.6, 143.6, 159.7, 162.2, 167.4, 182.3. Найдено, %: С 48.44; Н 3.50; N 9.61. C₁₈H₁₄BrN₃O₂S₂. Вычислено, %: С 48.22; Н 3.15; N 9.37.

5-Метил-2-[(6-метил-2-оксо-4-тиен-2-ил-1,2-дигидропиридин-3-ил)амино]-5,6-дигидро-4H-1,3-тиазин-4-он (8). К смеси 0.333 г (1 ммоль) карбантиониламида **7a** в 10 мл изопропилового спирта добавляли 1.5 мл морфолина. Реакционную смесь кипятили в течение 10 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодным 2-пропанолом и перекристаллизовывали из смеси 2-пропанол–хлороформ (1:2). Выход 0.203 г (53%), т. пл. 279–281°C, бледно-желтый мелкокристаллический порошок. ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1694, 1631 (C=O), 1604 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.19 д (3H, CH₃', J 6.8 Гц), 2.17 с (3H, CH₃), 2.74–2.79 м (1H, CH), 2.88 уш. т (1H, CH_a, J 11.3 Гц), 3.02 д. д (1H, CH_b, J 13.1, 3.4 Гц), 6.49 с (1H, H⁵), 7.13 т (1H, H⁴_{Th}, J 4.1 Гц), 7.64 д (1H, H³_{Th}, J 3.2 Гц), 7.67 д (1H, H⁵_{Th}, J 4.9 Гц), 11.21 уш. с (1H, NH), 11.48 уш. с (1H, 1-NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 15.0 (CH₃'), 18.3 (CH₃), 29.0 (CH₂), 37.0 (CH), 102.0 (C⁵), 127.0, 127.1 (C³_{Th}), 129.5 (C⁴_{Th}), 130.0 (C⁵_{Th}), 130.1, 138.0, 138.1, 155.2, 157.3, 173.0. Масс-спектр (HRMS), m/z: 334.0861 [M + H]⁺ (вычислено для C₁₅H₁₆N₃O₂S₂⁺: 334.0678).

Изучение гемореологических эффектов исследуемых веществ осуществляли в условиях модели синдрома повышенной вязкости крови *in vitro*. Синдром повышенной вязкости крови в условиях *in vitro* воспроизводили инкубацией крови при 43.0°C в течение 60 мин. Вязкость крови измеряли на ротационном вискозиметре Brookfield DV2T при различных скоростях вращения шпинделя (60, 40, 20, 12, 8, 6, 4, 2 об/мин).

Исследования гемореологической активности соединений **4–8** проведены на 15 крысах-самках Wistar 12-недельного возраста массой тела 220–240 г. После забора крови у лабораторных животных определяли исходную вязкость крови, затем

пробы крови инкубировали с испытуемыми веществами при 43.0°C в течение 60 мин и производили измерение исследуемых показателей. Кровь инкубировали с исследуемыми объектами, растворенными в ДМСО, конечная концентрация соединений **4–8** составляла 10⁻⁵ г/мл крови. Контролем служили пробы крови, в которые добавляли растворитель ДМСО в эквивалентном количестве. В качестве препарата сравнения использовали соединение с известными гемореологическими свойствами – пентоксифиллин [54] в конечной концентрации 10⁻⁵ г/мл крови. Инкубация крови в течение 1 ч в этих условиях сопровождалась формированием гипервязкости крови [55]. Исходную вязкость крови каждого животного измеряли однократно, вязкость крови после инкубации измеряли в двух пробах от каждого животного как в контрольных, так и в опытных пробах. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Excel. Полученные результаты представлены в виде «среднее значение±стандартная ошибка среднего значения».

Все исследовательские работы с лабораторными животными выполнялись в соответствии с общепринятыми этическими нормами по обращению с животными, на основе стандартных операционных процедур, которые соответствуют правилам, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей (Страсбург, 1986 г.). Протокол исследования проекта «Поиск средств фармакологической коррекции синдрома повышенной вязкости крови, ассоциированного с эндокринной патологией» одобрен 07 августа 2020 года Локальной этической комиссией Национального центра биотехнологии.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ирина Валерьевна Паламарчук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3376-6953>

Зарина Токтамысовна Шульгау, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-0816>

Шынгыс Дуалетханулы Сергазы, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6030-620X>

Айгерим Манарбековна Жуликеева, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6136-8093>

Тулеген Муратович Сейлханов, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0079-4755>

Иван Вячеславович Кулаков, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0001-5772-2096>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Спектрофотометрические исследования получены с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Рациональное природопользование и физико-химические исследования» Тюменского государственного университета.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 22-23-01015, <https://rscf.ru/project/22-23-01015/>).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрик И.В.* Основы органической химии лекарственных веществ, Химия, Москва, 2001, 192 с.
2. *Машковский М.Д.* Лекарства XX века. М.: Новая Волна, 1998. 320 с.
3. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М.: Новая Волна, 2007, 1206 с.
4. *Kostyuchenko A.S., Yurpalov V.L., Kurowska A., Domagala W., Pron A., Fisyuk A.S.* // *Beilstein J. Org. Chem.* 2014. Vol. 10. P. 1596. doi 10.3762/bjoc.10.165
5. *Kostyuchenko A.S., Averkov A.M., Fisyuk A.S.* // *Org. Lett.* 2014. Vol. 16. N 7. P. 1833. doi 10.1021/ol500356w
6. *Kurowska A., Kostyuchenko A.S., Zassowski P., Skorka L., Yurpalov V.L., Fisyuk A.S., Pron A., Domagala W.* // *J. Phys. Chem.* 2014. Vol. 118. N 43. P. 25176. doi 10.1021/jp507838c
7. *Ahmed M.M., Khan M.A., Rainsford K.D.* // *Molecules.* 2013. Vol. 18. N 2. P. 1483. doi 10.3390/molecules18021483
8. *Bober L., Kawczak P., Baczek T.* // *Int. J. Mol. Sci.* 2012. Vol. 13. N 6. P. 6665. doi 10.3390/ijms13066665
9. *Lukevics E., Arsenyan P., Shestakova I., Zharkova O., Kanep I., Mezapuke R., Pudova O.* // *Met.-Based Drugs* 2000. Vol. 7. P. 63. doi 10.1155/MBD.2000.63
10. *Connor D.T., Cetenko W.A., Mullican M.D., Sorenson R.J., Unangst P.C., Weikert R.J., Adolphson R.L., Kennedy J.A., Thueson D.O., Wright C.D., Conroy M.C.* // *J. Med. Chem.* 1992. Vol. 35. N 5. P. 958. doi 10.1021/jm00083a023
11. *Wardakhan W.W., Abdel-Salam O.M.E., Elmegeed G.A.* // *Acta Pharm.* 2008. Vol. 58. N 1. P. 1. doi 10.2478/v10007-007-0041-5
12. *Mohamed A.A.R., Shehab M.A., El-Shenawy S.M.* // *Monatsh. Chem.* 2009. Vol. 140. P. 445. doi 10.1007/s00706-008-0067-5.
13. *Castacer J., Prous J.* // *J. Drugs Fut.* 1992. Vol. 17. P. 683.
14. *Lohmeyer M., Castacer J., Tomudex T.M.* // *J. Drugs Fut.* 1995. Vol. 20. P. 371.
15. *Uckun F.M., Sudbeck E.A., Venkatachalam T.K.* // *Tetrahedron Lett.* 2001. Vol. 42. N 38. P. 6629. doi 10.1016/S0040-4039(01)01290-4
16. *Arranz E., Díaz J.A., Ingate S.T., Witvrouw M., Pannecouque C., Balzarini J., De Clercq E., Vega S.* // *J. Med. Chem.* 1998. Vol. 41. N 21. P. 4109. doi 10.1021/jm9802012
17. *Sorbera L.A., Castacer R.M., Castacer J.* // *J. Drugs Fut.* 2000. Vol. 25. N 9. P. 907.
18. *Moore N.A., Hotten T.M., Tupper D.E.* // *J. Drugs Fut.* 1994. Vol. 19. N 2. P. 114.
19. *Мельников Н.Н.* Пестициды. Химия, технология и применение. М.: Химия, 1987. 712 с.
20. *Шиманская М.В., Лейтис Л.Я.* // *ХГС.* 1989. № 5. С. 579; *Shimanskaya M.V., Leitis L.Ya.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 1989. Vol. 25. N 5. P. 477. doi 10.1007/BF00482487
21. *Кулаков И.В., Мацукевич М.В., Шульгау З.Т., Сергазы Ш., Сейлханов Т.М., Пузари А., Фисюк А.С.* // *ХГС.* 2015. Т. 15. № 11–12. С. 991; *Kulakov I.V., Matsukevich M.V., Shulgau Z.T., Sergazy S., Seilkhanov T.M., Puzari A., Fisyuk A.S.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2015. Vol. 51. P. 991. doi 10.1007/s10593-016-1809-7
22. *Verissimo E., Berry N., Gibbons P., Cristiano M., Lurdes S., Rosenthal P.J., Gut J., Ward S.A., O'Neill P.M.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008. Vol. 18. P. 4210. doi 10.1016/j.bmcl.2008.05.068
23. *Ettari R., Bonaccorso C., Micale N., Heindl C., Schirmeister T., Calabrò M.L., Grasso S., Zappalà M.* // *ChemMedChem.* 2011. Vol. 6. N 7. P. 1228. doi 10.1002/cmde.201100093
24. *Zhu S., Hudson T.H., Kyle D.E., Lin A.J.* // *J. Med. Chem.* 2002. Vol. 45. P. 3491. doi 10.1021/jm020104f
25. *Brogden R.N., Heel R.C., Speight T.M., Avery G.S.* // *Drugs* 1983. Vol. 26. N 6. P. 468. doi 10.2165/00003495-198326060-00002

26. *Kulakov I.V., Shatsauskas A.L., Matsukevich M.V., Palamarchuk I.V., Seilkhanov T.M., Gatilov Y.V., Fisyuk A.S.* // *Synthesis* 2017. Vol. 49. N 16. P. 3700. doi 10.1055/s-0036-1590470
27. *Kulakov I.V., Matsukevich M.V., Levin M.L., Palamarchuk I.V., Seilkhanov T.M., Fisyuk A.S.* // *Synlett*. 2018. Vol. 29. N 13. P. 1741. doi 10.1055/s-0037-1610445
28. *Parlow J.J., South M.S.* // *J. Tetrahedron*. 2003. Vol. 59. N 39. P. 7695. doi 10.1016/S0040-4020(03)01239-0
29. *Литвинов В.П., Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д.* // *ХГС*. 1999. Т. 35. № 5. С. 579; *Litvinov V.P., Krivokolysko S.G., Dyachenko, V.D.* // *Chem. Heterocyclic Compd.* 1999. Vol. 35. N 5. P. 509. doi 10.1007/bf02324634
30. *Pemberton N., Chorell E., Almqvist F.* // *Top. Heterocycl. Chem.* 2006. Vol. 1. P. 1. doi 10.1007/7081_006
31. *Фисюк А.С., Кулаков И.В., Гончаров Д.С., Никитина О.С., Богза Ю.П., Шацаускас А.Л.* // *ХГС*. 2014. Т. 2. С. 241; *Fisyuk A.S., Kulakov I.V., Goncharov D.S., Nikitina O.S., Bogza Y.P., Shatsauskas A.L.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2014. Vol. 50. P. 217. doi 10.1007/s10593-014-1464-9
32. *Kulakov I.V., Palamarchuk I.V., Shulgau Z.T., Seilkhanov T.M., Gatilov Y.V., Fisyuk A.S.* // *J. Mol. Struct.* 2018. Vol. 1166. P. 262. doi 10.1016/j.molstruc.2018.04.036
33. *Tiran A.Le., Stables J.P., Kohn H.* // *Bioorg. Med. Chem.* 2001. Vol. 9. N 10. P. 2693. doi 10.1016/S0968-0896(01)00204-8
34. *Somsák L., Kovács L., Tóth M., Osz E., Szilágyi L., Györgydeák Z., Dinya Z., Docsa T., Tóth B., Gergely P.* // *J. Med. Chem.* 2001. Vol. 44. P. 2843. doi 10.1021/jm010892t
35. *Lerchen H.-G., Baumgarten J., Bruch K., Lehmann T.E., Sperzel M., Kempka G., Fiebig H.-H.* // *J. Med. Chem.* 2001. Vol. 44. N 24. P. 4186. doi 10.1021/jm0108931
36. *Кулаков И.В., Нуркенов О.А., Турдыбеков Д.М., Турдыбеков К.М.* // *ХПС*. 2010. Т. 46. № 2. С. 216; *Kulakov I.V., Nurkenov O.A., Turdybekov D.M., Turdybekov K.M.* // *Chem. Nat. Compd.* 2010. Vol. 46. N 2. P. 257. doi 10.1007/s10600-010-9582-9.
37. *Кулаков И.В., Нуркенов О.А., Ахметова С.Б., Сейдахметова Р.Б., Жамбеков З.М.* // *Хим.-фарм. ж.* 2011. Т. 45. № 1. С. 15; *Kulakov I.V., Nurkenov O.A., Akhmetova S.B., Seidakhmetova R.B., Zhambekov Z.M.* // *Pharm. Chem. J.* 2011. Vol. 45. N 1. P. 15. doi 10.1007/s11094-011-0551-9
38. *Кулаков И.В., Нуркенов О.А., Турдыбеков Д.М., Ибрагимов Б.Т., Талипов С.А., Жамбеков З.М., Айнабаев А.А., Турдыбеков К.М.* // *ХПС*. 2009. Т. 45. С. 183; *Kulakov I.V., Nurkenov O.A., Turdybekov D.M., Ibragimov B.T., Talipov S.A., Zhambekov Z.M., Ainabaev A.A., Turdybekov K.M.* // *Chem. Nat. Compd.* 2009. Vol. 45. N 2. P. 209. doi 10.1007/s10600-009-9284-3
39. *Кислый В.П., Шестопалов А.М., Каграманов Н.Д., Семенов В.В.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 1997. Т. 46. С. 559; *Kislyi V.P., Shestopalov A.M., Kagramanov N.D., Semenov V.V.* // *Russ. Chem. Bull.* 1997. Vol. 46. P. 539. doi 10.1007/BF02495411
40. *Кулаков И.В., Никитина О.С., Фисюк А.С., Гончаров Д.С., Шульгау З.Т., Гуляев А.Е.* // *ХГС* 2014. Т. 5. С. 729; *Kulakov I.V., Nikitina O.S., Fisyuk A.S., Goncharov D.S., Shul'gau Z.T., Gulyaev A.E.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2014. Vol. 50. P. 670. doi 10.1007/s10593-014-1519-y
41. *Кулаков И.В., Турдыбеков Д.М., Нуркенов О.А., Исабаева Г.М., Махмутова А.С., Турдыбеков К.М., Фазылов С.Д.* // *ХГС*. 2009. Т. 45. С. 1395; *Kulakov I.V., Turdybekov D.M., Nurkenov O.A., Isabaeva G.M., Makhmutova A.S., Turdybekov K.M., Fazylov S.D.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* Vol. 45. N 9. P. 1117. doi 10.1007/s10593-009-0398-0.
42. *Lourenço A.L., Saito M.S., Dorneles L.E. Viana G.M., Sathler P.C., Aguiar L.C., de Pádula M., Domingos T.F., Fraga A.G., Rodrigues C.R., de Sousa V.P., Castro H.C., Cabral L.M.* // *Molecules*. 2015. Vol. 20. P. 7174. doi 10.3390/molecules20047174
43. *Lorthiois E., Roache J., Barnes-Seeman D., Altmann E., Hassiepen U., Turner G., Duvadie R., Hornak V., Karki R.G., Schiering N., Weihofen W.A., Perruccio F., Calhoun A., Fazal T., Dedic D., Durand C., Dussauge S., Fettes K., Tritsch F., Dentel C., Druet A., Liu D., Kirman L., Lachal J., Namoto K., Bevan D., Mo R., Monnet G., Muller L., Zessis R., Huang X., Lindsley L., Currie T., Chiu Y.H., Fridrich C., Delgado P., Wang S., Hollis-Symynkywicz M., Berghausen J., Williams E., Liu H., Liang G., Kim H., Hoffmann P., Hein A., Ramage P., D'Arcy A., Harlfinger S., Renatus M., Ruedisser S., Feldman D., Elliott J., Sedrani R., Maibaum J., Adams C.M.* // *J. Med. Chem.* 2020. Vol. 63. N 15. P. 8088. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c00279.
44. Protein Data Bank. <https://www.rcsb.org/>
45. *Morris G.M., Huey R., Lindstrom W., Sanner M.F., Belew R.K., Goodsell D.S., Olson A.J.* // *J. Comput. Chem.* 2009. Vol. 16. P. 2785. doi 10.1002/jcc.21256
46. *Trott O., Olson A.J.* // *J. Comput. Chem.* 2010. Vol. 31. P. 455. doi 10.1002/jcc.21334
47. Discovery Studio 2015: Dassault Systemes BIOVIA, Discovery Studio Modelling Environment, Release 4.5, San Diego: Dassault Systemes.
48. *Cecchi E., Mannini L., Abbate R.* // *G. Ital. Nefrol.* 2009. Vol. 26. N 46. P. 20.

49. *Ройтман Е.В.* // Тромбоз, гемостаз и реология. 2003. Вып. 3. С. 13.
50. *Nemeth N., Peto K., Magyar Z., Klarik Z., Varga G., Oltean M., Mantas A., Czigany Z., Tolba R.H.* // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. N 4. P. 1864. doi 10.3390/ijms22041864
51. *Caprari P., Massimi S., Diana L., Sorrentino F., Maffei L., Materazzi S., Risoluti R.* // *Front. Mol. Biosci.* 2019. Vol. 6. P. 142. doi 10.3389/fmolb.2019.00142
52. *Becatti M., Marcucci R., Gori A.M., Mannini L., Grifoni E., Alessandrello Liotta A., Sodi A., Tartaro R., Taddei N., Rizzo S., Prisco D., Abbate R., Fiorillo C.* // *J. Thrombosis Haemostasis.* 2016. Vol. 14. N 11. P. 2287. doi 10.1111/jth.13482
53. *Mo J., Fan J., Guo Z., Hunag C., Yan B., Wang F., Wang D., Sun S.* // *Med. Hypotheses.* 1993. Vol. 41. N 6. P. 516. doi 10.1016/0306-9877(93)90107-2
54. *McCarty M.F., O'Keefe J.H., DiNicolantonio J.J.* // *Open Heart.* 2016. Vol. 3. N 1. P. e000365. doi 10.1136/openhrt-2015-000365.
55. *Плотников М.Б., Колтунов А.А., Алиев О.И.* // Экспериментальная и клиническая фармакология. 1996. Т. 6. С. 57.

Synthesis, Molecular Docking, and Hemorheological Activity of New 4-(Thien-2-yl)-3-aminopyridine-2(1H)-one Derivatives

I. V. Palamarchuk^a, Z. T. Shulgau^b, Sh. D. Sergazy^b, A. M. Zhulikeeva^b,
T. M. Seilkhanov^c, and I. V. Kulakov^{a,*}

^a Tyumen State University, Tyumen, 625003 Russia

^b Republican State Enterprise "National Center for Biotechnology", Nur-Sultan, 010000 Kazakhstan

^c Sh. Ualikhanov Kokshetau State University, Kokshetau, 020000 Kazakhstan

*e-mail: i.v.kulakov@utmn.ru

Received May 18, 2022; revised June 8, 2022; accepted June 9, 2022

The corresponding chloroacetamide and fused 1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-one were synthesized by acylation reaction of 4-(thien-2-yl)-3-aminopyridin-2(1H)-one with chloroacetyl chloride. Thioureide derivatives of 3-aminopyridin-2(1H)-one were obtained by reacting with a number of isothiocyanates. It was shown that the carbamothionylmethacrylamide derivative cyclizes rather easily to substituted 1,3-thiazine. Molecular docking of the synthesized derivatives for antithrombotic activity was carried out, the results of which showed that the presence of a thiourea fragment at the pyridone core leads to an increase in affinity for the selected protein. Hemorheological studies of the compounds using the *in vitro* model of the increased blood viscosity syndrome also showed activity at the level of the reference drug pentoxifylline.

Keywords: thiophene derivatives, 3-aminopyridin-2(1H)-one, 1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-one, thioureide derivatives, intramolecular heterocyclization, hemorheological activity

СИНТЕЗ И ОПТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ДИ- И ТРИФТОРМЕТИЛПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИНА, СОДЕРЖАЩЕГО ТРИЦИАНОБУТАДИЕНОВЫЙ ФРАГМЕНТ

© 2022 г. М. А. Шишликова^а, С. С. Чунихин^а, О. В. Ершов^{а,*}

^а Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова, Московский пр. 15, Чебоксары, 428015 Россия
*e-mail: oleg.ershov@mail.ru

Поступило в редакцию 14 июля 2022 г.

После доработки 14 июля 2022 г.

Принято к печати 8 августа 2022 г.

Разработан способ получения ди- и трифторметилпроизводных пиридина, содержащего трицианобутадиеновый фрагмент. Ди- и трифторметил замещенные [3-цианопиридин-2(1*H*)-илиден]малононитрилы были синтезированы в результате взаимодействия димера малононитрила с фторированными производными ацетилацетона. Для полученных продуктов исследованы оптические свойства в растворе и в твердом состоянии.

Ключевые слова: пиридины, трифторметил, флуоресценция, нитрилы, трицианобутадиен

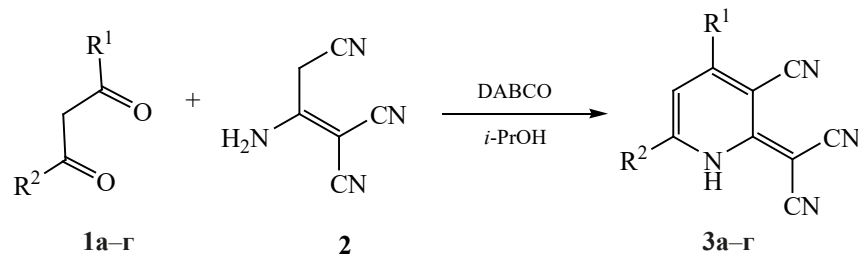
DOI: 10.31857/S0044460X22090128, **EDN:** JOPWXX

Фторорганические соединения вызывают большой интерес благодаря своим уникальным физико-химическим свойствам и биологической активности [1–3]. Относительно высокая прочность связи C–F, низкая поляризуемость и чрезвычайно низкая реакционная способность по отношению к окисляющим и восстанавливающим реагентам, кислотам и основаниям обуславливают уникальные характеристики фторсодержащих молекул. Поэтому они используются при создании разнообразных материалов, например, жидкокристаллических дисплеев, солнечных элементов, материалов электродов и электролитов в литий-ионных батареях, мембранах топливных элементов и многих других [1–3]. Цианосодержащие хромофоры также представляют традиционный интерес в химии материалов. Это связано с тем, что нитрильная группа имеет маленький размер, является очень полярной, а также обладает сильным электроноакцепторным эффектом. Сопряженные малые молекулы на основе карбонитрилов нахо-

дят применение в качестве сенсibilизированных красителем солнечных элементов (DSSC) [4–7], органических светоизлучающих диодов (OLED) [8–11], нелинейных оптических материалов (NLO) [12–16], органических полевых транзисторов (OFET) [17–19] и хемосенсоров для химического и биологического анализа [20–23]. Среди органических хромофоров особое место занимают полицианосодержащие производные гетероциклических молекул. В их составе присутствуют несколько нитрильных групп, которые образуют мощный электроноакцепторный фрагмент в пушпульных хромофорах. Наиболее известными представителями таких молекул являются 3-циано-2-(дицианометиидлен)-2,5-дигидрофураны (TCF) [24–26], 3-циано-2-(дицианометилиден)-2,5-дигидро-1*H*-пирролы (TCP) [27–29] и пиридины, содержащие трицианобутадиеновый фрагмент (TCPy) [20, 21, 30–36].

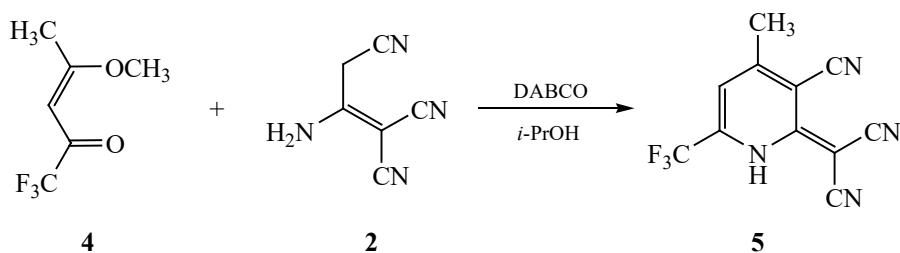
Ранее нами было показано, что молекулы TCPy проявляют флуоресцентные свойства как в раство-

Схема 1.



$\text{R}^1 = \text{CF}_3, \text{R}^2 = \text{CH}_3$ (а), $\text{R}^1 = \text{CF}_2\text{H}, \text{R}^2 = \text{CH}_3$ (б), $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CF}_3$ (в), $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CF}_2\text{H}$ (г).

Схема 2.



рах, так и в твердом состоянии [31–36]. Показано, что 4-цианопроизводные ТСРу характеризуются сильным сольватохромизмом и твердотельной флуоресценцией в ближней инфракрасной области [31]. На их основе был разработан селективный и рН-устойчивый хемосенсор для обнаружения ионов Ag^+ , а также для обнаружения анионов I^- и меркаптокарбоновых кислот [20].

В настоящей работе были разработаны способы получения и исследованы фотофизические свойства пиридинов, содержащих сильные электроакцепторные группы – трицианобутадиеновый фрагмент и три- или дифторметильный заместитель.

Метод синтеза соединений **3a–г** основан на взаимодействии полифторзамещенных ацетилацетонов **1** с димером малонитрила **2** в присутствии 1,4-дiazобисцикло[2.2.2]октана (DABCO) в среде изопропилового спирта (схема 1). Выход целевых соединений **3a–г** составил 79–91%.

Соединение **5**, изомерное соединению **3a**, было получено при взаимодействии 1,1,1-трифтор-4-метоксипент-3-ен-2-она **4** с димером малонитрила

2 (схема 2). Выход целевого продукта реакции **5** составил 67%.

Строение соединений **3a–г** и **5** подтверждено данными ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F спектроскопии, а также масс-спектрометрии.

В связи с известной практической значимостью хромофоров нитрильного ряда, на первом этапе были исследованы сольватохромные свойства на примере соединения **3a**, которое содержит трифторметильную группу в четвертом положении и метильный заместитель в шестом положении пиридинового цикла (табл. 1). Было установлено, что его растворы имеют окраску от желтого до оранжевого цвета и характеризуются двумя полосами поглощения. Одна в УФ области с длиной волны максимума поглощения в диапазоне 327–337 нм и коэффициентом экстинкции 18600–39810 $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, сдвиг которой не испытывает значительного влияния от смены растворителя. Вторая полоса находится в видимой области спектра с максимумом поглощения при 411–437 нм и коэффициентом 2130–5090 $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. Для соединения **3a** в той или иной степени характерен положи-

Таблица 1. Сольватохромные свойства соединения **3a**

Растворитель	λ_{abs} , нм ^a	ϵ , М ⁻¹ ·см ⁻¹	λ_{em} , нм ^b	Стоксов сдвиг		Интенсивность, усл. ед.
				нм	см ⁻¹	
Дихлорметан	329, 437	18600, 2220	541	104	4399	11
MeCN	331, 431	33260, 2410	553	122	5119	17
DMCO	334, 434	34260, 2240	556	122	5056	26
DMFA	335, 433	27120, 1740	549	116	4880	35
Пиридин	337, 425	39810, 3220	550	125	5347	80
EtOH	328, 411	29940, 2130	555	144	6312	6
HCOOH	327, 440	26340, 5090	–	–	–	–

^a Спектры поглощения растворов с концентрацией 1×10^{-5} М.

^b Спектры фотолуминесценции растворов с концентрацией 1×10^{-5} М. (для возбуждения использовались длинноволновые максимумы поглощения).

Таблица 2. Спектрально-флуоресцентные свойства соединений **3** и **5** в пиридине

Соединение	λ_{abs} , нм ^a	ϵ , М ⁻¹ ·см ⁻¹	λ_{em} , нм ^[6]	Стоксов сдвиг		Интенсивность, усл. ед.
				нм	см ⁻¹	
3a	337, 425	39810, 3220	550	125	5347	80
3б	337, 420	26550, 1580	517	97	4467	115
3в	344, 483	22080, 1550	544	61	2321	16
3г	341, 457	27650, 1340	519	62	2614	30
5	332, 430	29610, 2110	514	84	3800	74

^a Спектры поглощения растворов с концентрацией 1×10^{-5} М.

^b Спектры фотолуминесценции растворов с концентрацией 1×10^{-5} М. (для возбуждения использовались длинноволновые максимумы поглощения).

тельный сольватохромизм (батохромный сдвиг максимума с увеличением полярности растворителя) коротковолновой полосы поглощения. В то же время видимая полоса поглощения обладает отрицательным сольватохромизмом (гипсохромный сдвиг максимума с увеличением полярности растворителя), что позволяет отнести эти полосы к π - π^* - и n - π^* -электронным переходам соответственно. Спектры флуоресценции соединения **3a** характеризуются максимумами в интервале 541–556 нм, что соответствует зеленому цвету свечения. Самая интенсивная полоса испускания зарегистрирована в пиридине, что может быть связано с его основным характером, приводящим к депротонированию NH-кислотного центра молекулы или солеобразованию [21, 34]. Соединение **3a** практически не флуоресцирует в протонных растворителях (этанол, муравьиная кислота). Ха-

рактерной особенностью соединения **3a** является большое значение стоковского сдвига 104–144 нм (4399 – 6312 см⁻¹), который также увеличивается при переходе от неполярных растворителей к полярным, что может свидетельствовать о реализации внутримолекулярного переноса заряда в возбужденном состоянии от электронодонорного фрагмента на акцепторные нитрильные группы.

Исследование влияния фторалкильных заместителей на оптические свойства соединений **3a–г** и **5** в пиридине (табл. 2) также показало наличие двух максимумов на спектрах поглощения в интервалах 332–344 и 420–483 нм. Было установлено, что увеличение количества фторметильных групп приводит к смещению длинноволновой полосы в красную область. Так, соединение с одной CF₃-группой в положении 4 цикла имеет максимум в области 425 нм (**3a**), в положении 6 – 430 нм

Таблица 3. Спектрально-люминесцентные характеристики соединений **3** и **5** в твердом виде (в порошке)

Соединение	λ_{em} , нм ^a	Относительная интенсивность, усл. ед.
3a	545	420
3б	553	175
3г	544	131
5	522	434

^a Спектры фотолюминесценции зарегистрированы при длине волны возбуждения 365 нм.

(**5**), в то же время в случае соединения **3в** с двумя трифторметильными фрагментами максимум регистрируется при 483 нм. Спектры флуоресценции характеризуются максимумами в области 514–544 нм. Наиболее интенсивной полосой эмиссии обладает соединение **3б** с одной CHF_2 -группой. Наличие двух ди- или трифторметильных заместителей приводит к резкому снижению интенсивности флуоресценции.

Спектры люминесценции соединений **3** и **5** были также зарегистрированы в порошке при комнатной температуре (табл. 3). Установлено, что все синтезированные соединения **3** и **5** обладают фотолюминесценцией в желто-зеленой области спектра с максимумами в диапазоне 522–553 нм. Позиционные изомеры **3a** и **5** с одним трифторметильным заместителем характеризуются наибольшим значением интенсивности эмиссии и имеют максимумы при 545 и 522 нм соответственно. Соединение **3в** оказалось практически нефлуоресцентным в твердом виде. Интенсивность его испускания значительно ниже, чем у аналогов, что возможно связано с выраженным агрегационным тушением.

Таким образом, предложен способ получения новых ди- и трифторметилпроизводных пиридинов, содержащих трицианобутадиеновый фрагмент и исследованы их спектрально-люминесцентные свойства. Показано, что они флуоресцируют в растворе и твердом состоянии в зеленой области видимого спектра. Синтезированные соединения могут быть использованы в качестве мощного электроноакцепторного участка пуш-пульных хромофоров.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАТЬ

ИК спектры снимали в тонком слое (суспензия в вазелиновом масле) на ИК Фурье-спектрометре ФСМ-2201. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker DRX-500, рабочая частота 500.13 (^1H), 125.76 (^{13}C), 470.59 МГц (^{19}F), растворитель – $\text{DMCO-}d_6$, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры снимали на приборе Shimadzu GCMS-QP2020 (энергия ионизирующих электронов 70 эВ). Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе FlashEA 1112 CHN. Контроль за протеканием реакций и чистотой синтезированных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ (проявление с помощью УФ облучения, парами иода, термическим разложением). Температуры плавления веществ определены на приборе OptiMelt MPA100. Спектры поглощения сняты на приборе Agilent Cary 60 UV-Vis Spectrophotometer. Спектры флуоресценции зарегистрированы на приборе Agilent Cary Eclipse.

2-[6-Метил-4-(трифторметил)-3-цианопиридин-2(1H)-илиден]малононитрил (3a). В 10 мл изопропилового спирта вносили 1.78 г (15.9 ммоль) [1,4-диазабицикло[2.2.2]октана, после чего прибавляли 1 г (7.5 ммоль) димера малононитрила **2**. Реакционную массу перемешивали при 60°C до растворения димера малононитрила, после чего прибавляли 1.15 г (7.5 ммоль) 1,1,1-трифторпентан-2,4-диона. Полученную смесь кипятили 24 ч, затем охлаждали. Осадок отфильтровывали и промывали изопропиловым спиртом (2×8 мл). К полученному осадку добавляли 20 мл воды и подкисляли концентрированной соляной кислотой до pH 3–4, после чего перемешивали 1 ч. Осадок отфильтровывали и промывали водой (3×10 мл). Образовавшийся продукт перекристаллизовывали из смеси изопропиловый спирт–диоксан (5:1) и сушили в вакуум-эксикаторе над CaCl_2 до постоянной массы. Выход 88%, т. пл. 212–214°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2192, 2212, 2227 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.37 с (3H, CH_3), 4.9 уш. с (>1H, NH + H_2O), 6.78 с (1H, Py). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 24.1 (CH_3), 41.7 [$\text{C}(\text{CN})_2$], 86.5 (β -Pyr), 108.8 (β -Pyr), 113.8 (CN), 120.6 [$\text{C}(\text{CN})_2$], 122.1 к (CF_3 , $^1J_{\text{CF}}$ 275.0 Гц), 141.3 к (CCF_3 , $^2J_{\text{CF}}$ 31.0 Гц), 160.9 (α -Pyr), 162.0 (α -Pyr). Спектр ЯМР ^{19}F : δ_{F} –63.6 м. д.

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 250 (100) $[M]^+$, 223 (56) $[M - \text{HCN}]^+$, 185 (77) $[M - \text{HC}(\text{CN})_2]^+$. Найдено, %: С 52.61; Н 2.00; N 22.31. $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_4$. Вычислено, %: С 52.81; Н 2.01; N 22.39.

Соединения **3б–г** получали аналогично, продукты **3в, г** подкисляли с помощью водного раствора концентрированной HBr .

2-[6-Метил-4-(дифторметил)-3-цианопиридин-2(1H)-илиден]малононитрил (3б). Выход 84%, т. пл. 231–233°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2193, 2214, 2231 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.41 с (3H, CH_3), 6.05 уш. с ($>1\text{H}$, $\text{NH} + \text{H}_2\text{O}$), 6.75 с (1H, Py), 7.02 т (1H, CF_2H , $^2J_{\text{HF}}$ 53.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 22.3 (CH_3), 41.3 [$\underline{\text{C}}(\text{CN})_2$], 92.2 (β -Pyr), 109.3 (β -Pyr), 111.8 т (CHF_2 , $^1J_{\text{CF}}$ 241.0 Гц), 112.9 (CN), 118.8 [$\text{C}(\underline{\text{C}}\text{N})_2$], 148.9 т ($\underline{\text{C}}\text{CHF}_2$, $^2J_{\text{CF}}$ 22.0 Гц), 157.0 (α -Pyr), 159.9 (α -Pyr). Спектр ЯМР ^{19}F , δ_{F} , м. д.: –118.5 д ($^2J_{\text{HF}}$ 54.0 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 232 (100) $[M]^+$, 212 (19) $[M - \text{HF}]^+$, 205 (32) $[M - \text{HF}]^+$, 167 (84) $[M - \text{HC}(\text{CN})_2]^+$. Найдено, %: С 57.11; Н 2.58; N 24.19. $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_2\text{N}_4$. Вычислено, %: С 56.90; Н 2.60; N 24.13.

2-[4,6-Бис(трифторметил)-3-цианопиридин-2(1H)-илиден]малононитрил (3в). Выход 91%, т. пл. 157–159°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2210, 2231 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.09 с (1H, Py), 7.95 уш. с ($>1\text{H}$, $\text{NH} + \text{H}_2\text{O}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 44.0 [$\underline{\text{C}}(\text{CN})_2$], 91.4 (β -Pyr), 104.0 (β -Pyr), 112.9 (CN), 119.7 [$\text{C}(\underline{\text{C}}\text{N})_2$], 120.2 к (CF_3 , $^1J_{\text{CF}}$ 276.0 Гц), 121.3 к (CF_3 , $^1J_{\text{CF}}$ 275.0 Гц), 143.4 к (CCF_3 , $^2J_{\text{CF}}$ 32.0 Гц), 149.5 к (CCF_3 , $^2J_{\text{CF}}$ 35.0 Гц), 162.0 (α -Pyr). Спектр ЯМР ^{19}F , δ_{F} , м. д.: –69.25, –64.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 304 (86) $[M]^+$, 284 (65) $[M - \text{HF}]^+$, 239 (100) $[M - \text{HC}(\text{CN})_2]^+$. Найдено, %: С 43.52; Н 0.67; N 18.48. $\text{C}_{11}\text{H}_2\text{F}_6\text{N}_4$. Вычислено, %: С 43.44; Н 0.66; N 18.42.

2-[4,6-Бис(дифторметил)-3-цианопиридин-2(1H)-илиден]малононитрил (3г). Выход 79%, т. пл. 209–211°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2161, 2191, 2221 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.73 т (1H, CF_2H , $^2J_{\text{HF}}$ 54.7 Гц), 6.87 с (1H, Py), 7.07 т (1H, CF_2H , $^2J_{\text{HF}}$ 53.9 Гц), 6.51 уш. с ($>1\text{H}$, $\text{NH} + \text{H}_2\text{O}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 41.9 [$\underline{\text{C}}(\text{CN})_2$], 91.8 (β -Pyr), 103.9 (β -Pyr), 112.1 т (CHF_2 , $^1J_{\text{CF}}$ 240.0 Гц), 112.8 т (CHF_2 , $^1J_{\text{CF}}$ 240.0 Гц), 113.8 (CN), 118.8 [$\text{C}(\underline{\text{C}}\text{N})_2$], 147.8 т ($\underline{\text{C}}\text{CHF}_2$, $^2J_{\text{CF}}$ 23.0 Гц), 154.8 т ($\underline{\text{C}}\text{CHF}_2$, $^2J_{\text{CF}}$ 25.0 Гц), 161.3 (α -Pyr). Спектр ЯМР

^{19}F , δ_{F} , м. д.: –117.4 д ($^2J_{\text{HF}}$ 54.0 Гц), –118.2 д ($^2J_{\text{HF}}$ 55.0 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 268 (91) $[M]^+$, 241 (95) $[M - \text{HCN}]^+$, 203 (100) $[M - \text{HC}(\text{CN})_2]^+$. Найдено, %: С 49.35; Н 1.49; N 20.95. $\text{C}_{11}\text{H}_4\text{F}_4\text{N}_4$. Вычислено, %: С 49.27; Н 1.50; N 20.89.

2-[4-Метил-6-(трифторметил)-3-цианопиридин-2(1H)-илиден]малононитрила (5). В 10 мл изопропилового спирта вносили 0.34 г (2 ммоль) 1,1,1-трифтор-4-метоксипент-3-ен-2-она **4**, 0.26 г (2 ммоль) димера малононитрила **2** и 0.5 г (4.5 ммоль) 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана. Реакционную смесь кипятили в течение 5 ч. После завершения реакции (контроль ТСХ) смесь охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали и промывали *i*-PrOH. К полученному осадку добавляли 20 мл воды и подкисляли концентрированной соляной кислотой до pH 3–4, после чего перемешивали в течение 1 ч. Осадок отфильтровывали и промывали водой (3×10 мл). Образовавшийся продукт перекристаллизовывали из смеси изопропиловый спирт–диоксан (5:1) и сушили в вакуум-эксикаторе над CaCl_2 до постоянной массы. Выход 67%, т. пл. 232–234°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2188, 2221, 2232 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.35 с (3H, CH_3), 6.87 с (1H, Py), 8.40 уш. с ($>1\text{H}$, $\text{NH} + \text{H}_2\text{O}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 20.3 (CH_3), 40.5 [$\underline{\text{C}}(\text{CN})_2$], 97.7 (β -Pyr), 109.2 (β -Pyr), 115.3 (CN), 121.0 к (CF_3 , $^1J_{\text{CF}}$ 275.0 Гц), 121.4 [$\text{C}(\underline{\text{C}}\text{N})_2$], 147.7 к ($\underline{\text{C}}\text{CF}_3$, $^2J_{\text{CF}}$ 33.0 Гц), 155.3 (γ -Pyr), 160.8 (α -Pyr). Спектр ЯМР ^{19}F : δ_{F} –68.9 м. д. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 250 (61) $[M]^+$, 230 (31) $[M - \text{HF}]^+$, 185 (100) $[M - \text{HC}(\text{CN})_2]^+$. Найдено, %: С 52.92; Н 2.00; N 22.43. $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_4$. Вычислено, %: С 52.81; Н 2.01; N 22.39

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шишликова Мария Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7034-2888>

Чунихин Сергей Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9130-5349>

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

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (грант № 22-13-00157), <https://rscf.ru/project/22-13-00157/>.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Reddy V.P. Organofluorine Chemistry. Synthesis and Applications. Amsterdam: Elsevier. 2020. P. 311. doi 10.1016/C2016-0-03913-X
2. Haufe G., Leroux F. Fluorine in Life Sciences: Pharmaceuticals, Medicinal Diagnostics, and Agrochemicals. New York: Academic Press, 2019. P. 686. doi 10.1016/C2016-0-03808-1
3. Szabó K., Selander N. Organofluorine Chemistry: Synthesis, Modeling, and Applications. Weinheim: Wiley-VCH, 2021. 464 p. doi 10.1002/9783527825158
4. Hagfeldt A., Boschloo G., Sun L., Kloo L., Pettersson H. // Chem. Rev. 2010. Vol. 110. N 11. P. 6595. doi 10.1021/cr900356p
5. Bureš F. // RSC Adv. 2014. Vol. 4. N 102. P. 58826. doi 10.1039/C4RA11264D
6. Jeux V., Segut O., Demeter D., Rousseau T., Allain M., Dalinot C., Sanguinet L., Leriche P., Roncali J. // Dyes Pigm. 2015. Vol. 113. P. 402. doi 10.1016/j.dyepig.2014.09.012
7. Ferreira E., Le Poul P., Cabon N., Caro B., Robin-Le Guen F.R., Pellegrin Y., Planchat A., Odobel F. // Tetrahedron Lett. 2017. Vol. 58. N 10. P. 995. doi 10.1016/j.tetlet.2017.01.094
8. Cao X., Zhang D., Zhang S., Tao Y., Huang W. // J. Mater. Chem. (C). 2017. Vol. 5. N 31. P. 7699. doi 10.1039/c7tc02481a
9. Wei Q., Fei N., Islam A., Lei T., Hong L., Peng R., Fan X., Chen L., Gao P., Ge Z. // Adv. Optical Mater. 2018. Vol. 6. N 20. P. 1800512. doi 10.1002/adom.201800512
10. Bauri J., Choudhary R.B., Mandal G. // J. Mater. Sci. 2021. Vol. 56. P. 18837. doi 10.1007/s10853-021-06503-y
11. Shi Y.-Z., Wu H., Wang K., Yu J., Ou X.-M., Zhang X.-H. // Chem. Sci. 2022. Vol. 13. P. 3625. doi 10.1039/D1SC07180G
12. Liu J., Ouyang C., Huo F., He W., Cao A. // Dyes Pigm. 2020. Vol. 181. P. 108509. doi 10.1016/j.dyepig.2020.108509
13. Verbiest T., Houbrechts S., Kauranen M., Clays K., Persoons A. // J. Mater. Chem. 1997. Vol. 7. N 11. P. 2175. doi 10.1039/A703434B
14. Liu F., Qin G., Li Z., Wang Z., Peng M., Wu S., Li C., Yang Y. // Mater. Adv. 2021. Vol. 2. P. 728. doi 10.1039/D0MA00677G
15. Wei J., Song P., Ma F., Saputra R.M., Li Y. // Opt. Mater. 2020. Vol. 99. P. 109580. doi 10.1016/j.optmat.2019.109580
16. Kalinin A.A., Fazleeva G.M., Burganov T.I., Islamova L.N., Levitskaya A.I., Dudkina Y.B., Shaikhutdinova G.R., Yusupova G.G., Smirnov M.A., Vakhonina T.A., Ivanova N.V., Khamatgalimov A.R., Katsyuba S.A., Budnikova Y.H., Nizameev I.R., Balakina M.Y. // J. Photochem. Photobiol. (A). 2018. Vol. 364. P. 764. doi 10.1016/j.jphotochem.2018.07.018
17. Tsukamoto K., Takagi K., Nagano S., Hara M., Ie Y., Osakada K., Takeuchi D. // J. Mater. Chem. C. 2019. Vol. 7. N 40. P. 12610. doi 10.1039/C9TC04325J
18. Ahmed R., Manna A.K. // Phys. Chem. Chem. Phys. 2021. Vol. 23. N 27. P. 14687. doi 10.1039/D1CP01473K
19. Lakshminarayana A.N., Onga A., Chi C. // J. Mater. Chem. (C). 2018. Vol. 6. N 14. P. 3551. doi 10.1039/C8TC00146D
20. Chunikhin S.S., Bardasov I.N., Akasov R.A., Ershov O.V. // Dyes Pigm. 2022. Vol. 205. P. 110516. doi 10.1016/j.dyepig.2022.110516
21. Ershov O.V., Chunikhin S.S., Ievlev M.Y., Belikov M.Y., Tafeenko V.A. // CrystEngComm. 2019. Vol. 21. N 36. P. 5500. doi 10.1039/c9ce01089k
22. Tharmalingam B., Mathivanan M., Murugesapandian B. // Spectrochim. Acta (A). 2020. Vol. 242. P. 118749. doi 10.1016/j.saa.2020.118749
23. Yan, Xie Y., Li J., Zhu W. // Spectrochim. Acta (A). 2020. Vol. 228. P. 117794. doi 10.1016/j.saa.2019.117794
24. Wang H., Wang Y., Zheng Z., Yang F., Ding X., Wu A. // J. Mater. Chem. (B). 2022. Vol. 10. N 9. P. 1418.
25. Li Y., Ma T., Jiang H., Li W., Tian D., Zhu J., Li Z. // Angew. Chem. Int. Ed. 2022. Vol. 61. N 24. P. e202203093. doi 10.1002/anie.202203093
26. Chen J., Chen L., Zeng F., Wu S. // Anal. Chem. 2022. Vol. 94. N 23. P. 8449. doi 10.1021/acs.analchem.2c01241
27. Katsuyama H., Sumita R., Yamakado R., Okada S. // Dyes Pigm. 2022. Vol. 199. P. 110103. doi 10.1016/j.dyepig.2022.110103
28. Arai T., Kubo Y. // Dyes Pigm. 2021. Vol. 185. P. 108927. doi 10.1016/j.dyepig.2020.108927
29. Belikov M.Y., Ievlev M.Y., Fedoseev S.V., Ershov O.V. // New J. Chem. 2019. Vol. 43. N 22. P. 8414. doi 10.1039/C9NJ01648A
30. Ершов О.В., Бардасов И.Н. // ХГС. 2017. Т. 53. № 11. С. 1178; Ershov O.V., Bardasov I.N. // Chem. Heterocycl. Compd. 2017. Vol. 53. N 11. P. 1178. doi 10.1007/s10593-018-2190-5
31. Chunikhin S.S., Ershov O.V., Ievlev M.Y., Belikov M.Y., Tafeenko V.A. // Dyes Pigm. 2018. Vol. 156. P. 357. doi 10.1016/j.dyepig.2018.04.024

32. *Shishlikova M.A., Ievlev M.Y., Bardasov I.N., Ershov O.V.* // *ChemistrySelect*. 2021. Vol. 6. N 22. P. 5552. doi 10.1002/slct.202101440
33. *Arafa W.A.A., Hussein M.F.* // *Chin. J. Chem.* 2020. Vol. 38. N 5. P. 501. doi 10.1002/cjoc.201900494
34. *Chunikhin S.S., Ershov O.V., Yatsenko A.V., Tafeenko V.A., Dmitrieva N.E., Ievlev M.Yu.* // *CrystEngComm*. 2021. Vol. 23. N 15. P. 2816. doi 10.1039/D1CE00028D
35. *Bardasov I.N., Alekseeva A.U., Chunikhin S.S., Shishlikova M.A., Ershov O.V.* // *Tetrahedron Lett.* 2019. Vol. 60. N 41. P. 1170. doi 10.1016/j.tetlet.2017.08.076
36. *Bardasov I.N., Alekseeva A.U., Mihailov D.L., Ershov O.V., Nasakin O.E., Tafeenko V.A.* // *Tetrahedron Lett.* 2014. Vol. 55. N 16. P. 2730. doi 10.1016/j.tetlet.2014.03.056

Synthesis and Optical Properties of Di- and Trifluoromethyl Substituted Pyridine Derivatives Containing a Tricyanobutadiene Moiety

M. A. Shishlikova^a, S. S. Chunikhin^a, and O. V. Ershov^{a,*}

^a *I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, 428015 Russia*
**e-mail: oleg.ershov@mail.ru*

Received July 14, 2022; revised July 14, 2022; accepted August 8, 2022

A method was proposed for the preparation of di- and trifluoromethyl derivatives of pyridines containing a tricyanobutadiene fragment. Di- and trifluoromethyl substituted [3-cyanopyridin-2(1*H*)-ylidene]malononitriles were synthesized by reaction of malononitrile dimer with fluorinated acetylacetone derivatives. The optical properties of compounds both in solution and solid state were studied.

Keywords: pyridines, trifluoromethyl, fluorescence, nitriles, tricyanobutadiene

S_N^H Ar-РЕАКЦИЯ ПИРИДИНОВ С БИС(ПОЛИФТОРАЛКИЛ)ФОСФОНАТАМИ ПРИ СОДЕЙСТВИИ ЭЛЕКТРОНОДЕФИЦИТНЫХ АЦЕТИЛЕНОВ

© 2022 г. П. А. Волков^а, К. О. Храпова^а, А. А. Тележкин^а, А. И. Албанов^а,
К. А. Апарцин^б, Б. А. Трофимов^{а,*}

^аИркутский институт химии имени А. Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук,
ул. Фаворского 1, Иркутск, 664033 Россия

^бИркутский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Иркутск, 664033 Россия

*e-mail: boris_trofimov@irioch.irk.ru

Поступило в редакцию 10 июня 2022 г.

После доработки 11 июля 2022 г.

Принято к печати 13 июля 2022 г.

S_N^H Ar-Реакция пиридинов с бис(полифторалкил)фосфонатами при содействии бензоилфенилацетилена (в эквимольном соотношении) при 70–75°C в течение 3.5–7 ч без использования металлокомплексных катализаторов и растворителей приводит к образованию бис(полифторалкил)пиридинилфосфонатов с выходом до 51%. В присутствии фенилцианоацетилена пиридин реагирует с бис(2,2,2-трифторэтил)-фосфонатом при комнатной температуре регио- и стереоселективно, образуя с высоким выходом Z-(цианофенилэтилен)-1,4-дигидропиридин-4-илфосфонат – кинетический продукт S_N^H Ar-реакции.

Ключевые слова: пиридины, ацетилены, бис(полифторалкил)фосфонаты, цвиттер-ионы, S_N^H Ar-реакция

DOI: 10.31857/S0044460X2209013X, **EDN:** JOVXSK

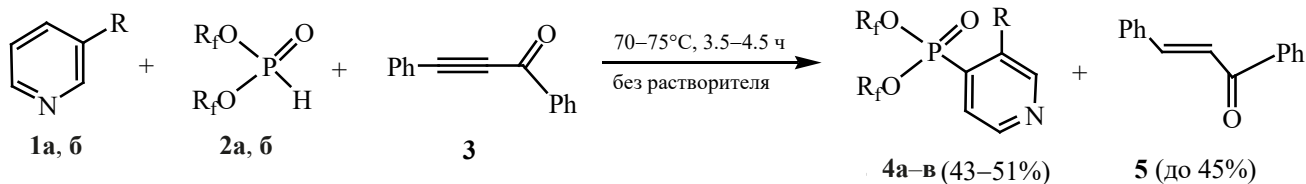
Функционализированные пиридины, содержащие, в частности, фосфонатные фрагменты, являются высоко востребованным классом органических соединений и активно используются как прекурсоры лекарственных средств [1–3], лиганды для дизайна металлокомплексов [4–6], экстрагенты [7], а также как строительные блоки в элементоорганическом синтезе [8–12]. Важной задачей современного фармакоориентированного органического синтеза является направленное введение в молекулы фундаментальных гетероциклов фармакофорных фторорганических заместителей [13–18]. Однако данные о синтезе фторсодержащих пиридинилфосфонатов носят ограниченный характер [19–24]. Поэтому разработка новых удобных способов получения функциональных пиридинов, содержащих одновременно фосфонатные

заместители и атомы фтора, остается актуальной задачей.

Недавно на примере взаимодействия вторичных фосфинхалькогенидов с пиридинами и ацилацетиленами, приводящего к образованию 4-халькогенофосфорилпиридинов, нами обнаружен новый тип нуклеофильного замещения атома водорода в гетероароматическом кольце (S_N^H Ar-реакция) [25–29]. Новизна этого процесса состоит в использовании в качестве окислителей ацилацетиленов, которые при этом стереоселективно восстанавливаются до соответствующих E-алкенов.

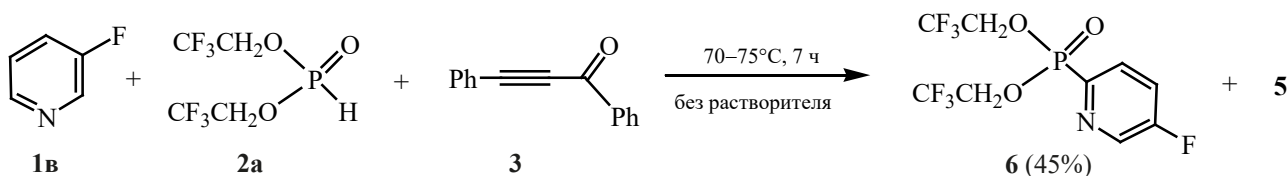
В настоящей работе с целью дальнейшего изучения особенностей этой оригинальной реакции и разработки удобного метода синтеза фторсодержащих фосфорилированных пиридинов мы реализовали и изучили взаимодействие пиридинов с

Схема 1.



R = H, R_f = CF₃CH₂ (**4a**, 4 ч, 51%); R = H, R_f = H(CF₂)₂CH₂ (**4б**, 4.5 ч, 43%); R = Me, R_f = H(CF₂)₂CH₂ (**4в**, 3.5 ч, 45%).

Схема 2.



бис(полифторалкил)фосфонатами в присутствии интернальных электронодефицитных ацетиленов.

Эксперименты показали, что пиридин **1a** и 3-метилпиридин **1б** реагируют с бис(полифторалкил)фосфонатами **2a, б** в присутствии бензоилфенилацетилена **3** (эквимольное соотношение реагентов) при нагревании (70–75°C, 3.5–4.5 ч) без растворителей и катализаторов, образуя региоселективно 4-пиридинилфосфонаты **4a–в** (выход 43–51%). Из реакционной смеси выделен также бензоилфенилэтен **5** (результат восстановления ацетилена **3**) с выходом до 45% (схема 1). При комнатной температуре данная реакция не реализуется.

В случае 3-фторпиридина **1в** реакция меняет региоселективность. Так, окислительное кросс-сочетание между пиридином **1в** и бис(2,2,2-трифторэтил)фосфонатом **2a** в присутствии ацетилена **3** протекает по положению 6 пиридинового кольца с образованием бис(2,2,2-трифторэтил) (5-фторпиридин-2-ил)фосфоната **6** (выход 45%) и этена **5** (схема 2).

По данным ЯМР ¹H и ³¹P реакционных смесей, целевые фосфонаты **4** и **6** образуются с выходом 70–75%. Умеренные препаративные выходы этих

соединений связаны, вероятно, с частичной их потерей в ходе выделения и очистки методом колоночной хроматографии. Кроме того, синтезированные фосфонаты могут подвергаться гидролизу при контакте с влажным воздухом или с растворителями, содержащими следы воды. Так, при хранении фосфоната **6** в течение 96 ч в ампуле ЯМР в растворе CDCl₃ наблюдался гидролиз одного из полифторалкильных фрагментов. При этом в спектре ЯМР ³¹P наблюдалось появление нового сигнала в области ~5.5 м. д., а в спектре ЯМР ¹H появление уширенного сигнала ОН-группы в области ~8.8 м. д. Аналогичный результат был получен при нагревании реакционной смеси с этанолом (60–65°C, 6 ч).

Также, наряду с целевой реакцией окислительного кросс-сочетания, методом ЯМР ³¹P зафиксировано протекание процесса диспропорционирования исходных бис(полифторалкил)фосфонатов **2a, б** под действием основания (в данном случае пиридина **1**), приводящего к соответствующим трис(полифторалкил)фосфитам и солям моно(полифторалкил)фосфористой кислоты с пиридином (схема 3) [30].

Изучаемая реакция, по-видимому, протекает через обратимое образование 1,3(4)-диполя (ин-

Схема 3.

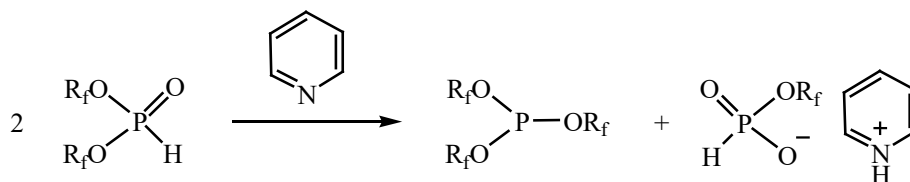
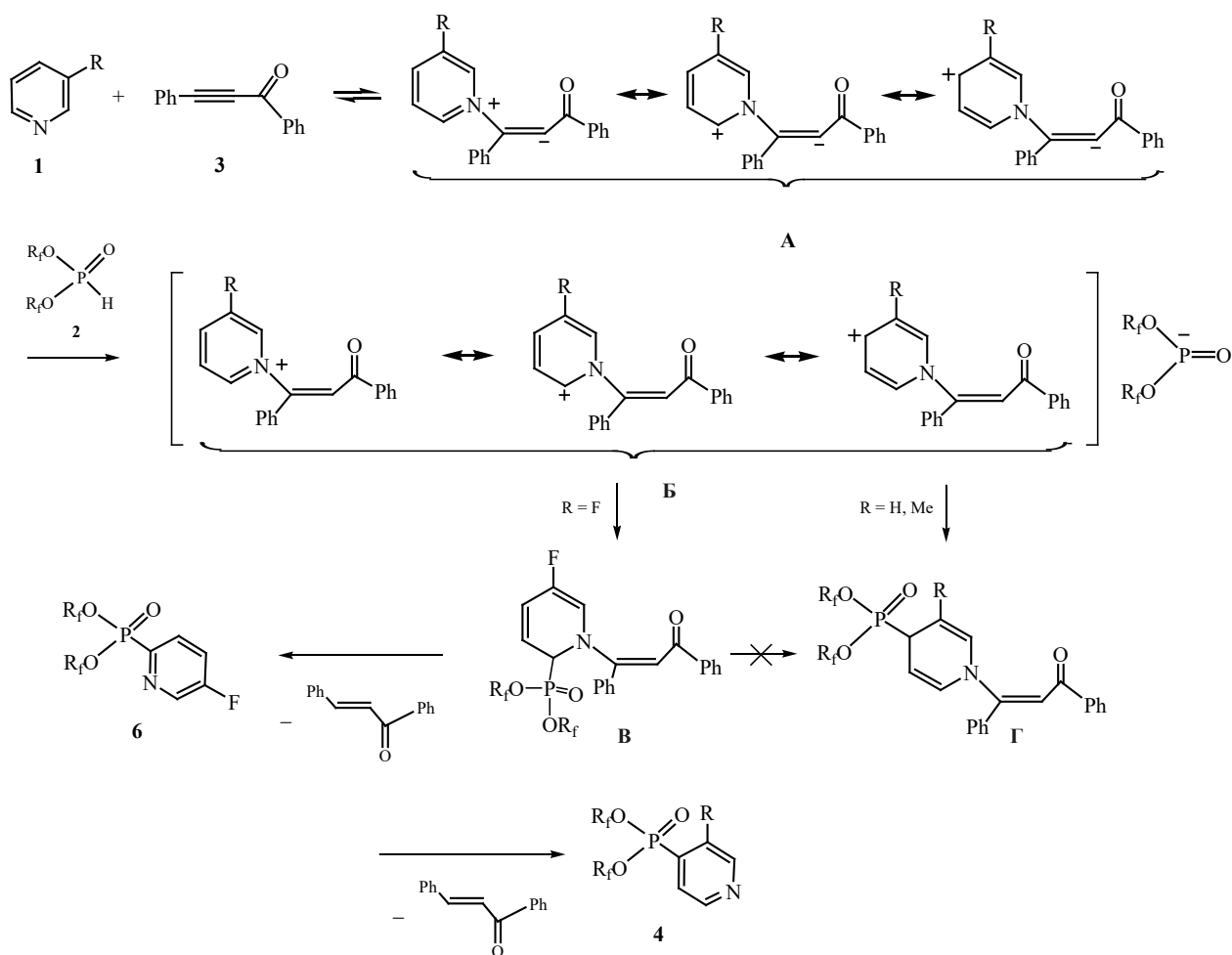


Схема 4.



термеиат **A**) в результате нуклеофильной атаки атома азота пиридина на тройную связь ацилацетилена. Карбанионный центр интермеиата **A** нейтрализуется протоном фосфоната **2**, а образующийся при этом фосфорцентрированный анион присоединяется в положение **6** или **4** карбкатиона **B** с получением промежуточных дигидропириди-

нов **B** и **Г**. Элиминирование *E*-ацилфенилэтенон от интермеиатов **B** и **Г** завершает образование продуктов кросс-сочетания. Формально данная реакция кросс-сочетания представляет собой региоселективное нуклеофильное замещение водорода в пиридиновом кольце на фосфонатный фрагмент (схема 4).

Схема 5.

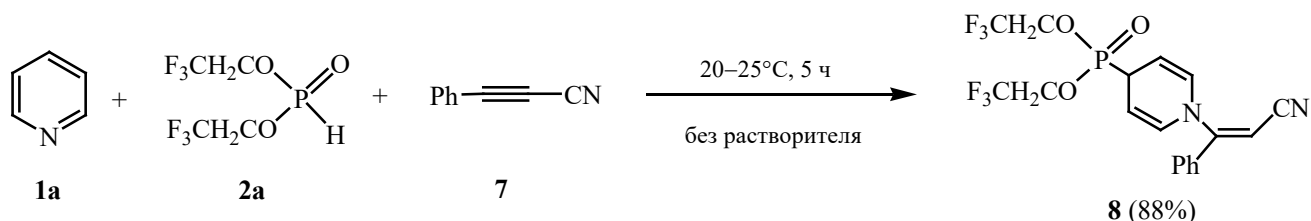
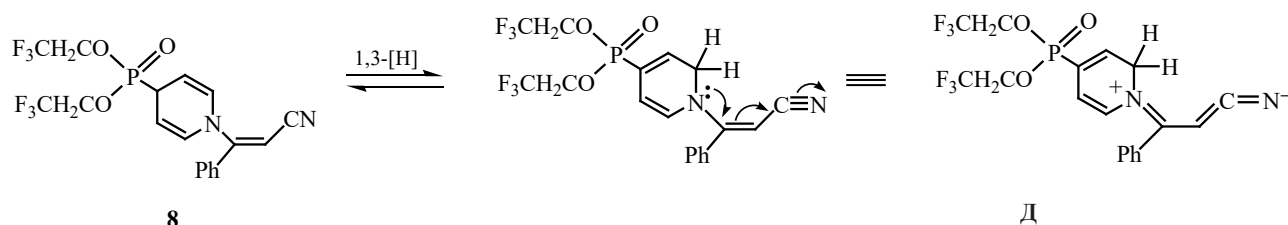


Схема 6.



Зафиксировать образование кинетических интермедиатов типа **B** и **Г** [28, 31] в данном случае нам не удалось.

Взаимодействие пиридина **1a** с бис(2,2,2-трифторэтил)фосфонатом **2a** и фенилцианоацетиленом **7** (комнатная температура, 5 ч) приводит к регио- и стереоселективному образованию соответствующего фосфорилированного 1,4-дигидропиридина **8** (схема 5), т. е. к кинетическому продукту типа **Г** (схема 4). Препаративный выход полифункционального дигидропиридина **8** 88%, при этом побочных продуктов диспропорционирования исходного РН-нуклеофила в реакционной смеси не зафиксировано.

Синтезированный дигидропиридин **8** не подвергается ароматизации даже при длительном нагревании (80–85°C, 48 ч). Такое различие между реакциями с бензоилфенилацетиленом и фенилцианоацетиленом можно объяснить более сильным электроакцепторным эффектом нитрильной группы, что приводит к более сильному смещению неподеленной пары азота на двойную связь акрилатного фрагмента (схема 6), как это показывает граничная структура с условным полным переносом НЭП пиридинового атома азота на нитрильную группу, которая может быть представле-

на иминной группой с отрицательным зарядом на атоме азота (структура Д). Соответственно, атом азота пиридинового кольца приобретает положительный заряд. При этом затрудняется разрыв связи между пиридиновым атомом азота и винильным фрагментом с образованием катионоидной частицы и синхронным переносом гидрид-иона из положения 2 пиридинового кольца в 1,2-дигидропиридине – таутомере 1,4-дигидропиридина, который образуется из него за счет 1,3-прототропного сдвига, согласно предложенному ранее механизму [25, 28].

Наблюдаемое кросс-сочетание (с выходом 35%) в случае пары дифенилфосфиноксид–фенилцианоацетилен [29], по-видимому, обусловлено повышенной населенностью 1,2-дигидротаутомера, что может быть следствием более сильного сопряжения двойной связи $\text{C}_3=\text{C}_4$ с карбонильной группой дифенилфосфиноксидного заместителя. В случае бис(полифторалкил)фосфонатного заместителя такое сопряжение должно быть ослаблено за счет конкурентного *p*– π -взаимодействия с атомами кислорода полифторалкоксигрупп.

Предложенная схема $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}\text{Ag}$ -реакции (схема 4) позволяет объяснить различную регионаправленность процесса, т. е. образование 4-пиридинил-

фосфонатов **4** при использовании пиридинов **1a**, **б** (схема 1) и 6-пиридинилфосфоната **б** в случае 3-фторпиридина **1в** (схема 2). По-видимому, это связано с дестабилизацией положительного заряда в положении 2 или 4 промежуточного катиона пиридиния за счет электроноакцепторного эффекта атома фтора и, как следствие, снижением заселенности этих резонансных форм. Фосфор-центрированный анион атакует положение 6 карбкатиона **Б**, приводя к промежуточному дигидропиридину **В** и далее к соединению **б** (схема 4). Кроме того, атом фтора, вероятно, также препятствует протеканию известной [28, 31] 2→4-изомеризации промежуточного фосфорилированного 1,2-дигидропиридина в соответствующий 1,4-региоизомер. В то же время, для пиридинов **1a**, **б** данное препятствие отсутствует и процесс реализуется по ожидаемой схеме [25, 26, 28, 29] с образованием 4-пиридинилфосфонатов **4** (схема 4).

Схема 4 позволяет также объяснить различную реакционную способность бензоилфенилацетилена и фенилцианоацетилена в изучаемых реакциях кросс-сочетания между пиридинами и бис(полифторалкил)фосфонатами. Тройная связь фенилцианоацетилена более электрофильна, чем в бензоилфенилацетилена, что облегчает образование первичных 1,3(4)-диполярных цвиттер-ионных интермедиатов типа **А** и приводит к увеличению их концентрации в реакционной смеси. В результате трехкомпонентная реакция легко и практически количественно реализуется уже при комнатной температуре (схема 5).

Попытка ввести в изучаемую реакцию диалкилфосфонаты не увенчалась успехом. Так, длительное нагревание (70–75°C, 120 ч) *n*-дипропилфосфоната, пиридина и бензоилфенилацетилена не привело к образованию каких-либо фосфорсодержащих соединений (данные ЯМР ³¹P), хотя известно, что с терминальными ацетиленами (алкилпропиолаты, бензоилацетилен) такое трехкомпонентное взаимодействие реализуется с образованием соответствующих С-фосфорил-N-этинилпиридинов [22, 23, 28].

Таким образом, показана возможность использования бис(полифторалкил)фосфонатов в S_N^HAr-реакции пиридинов с РН-нуклеофилами, протекающей при участии электронодефицитных

ацетиленов. Кросс-сочетание пиридинов с бис(полифторалкил)фосфонатами запускается бензоилфенилацетиленом, поляризующим пиридиновый цикл и выполняющим роль внутреннего окислителя, и приводит к бис(полифторалкил)фосфорилпиридинам. В присутствии фенилцианоацетилена пиридин реагирует с бис(полифторалкил)фосфонатом по схеме трехкомпонентного взаимодействия, образуя *Z*-цианофенилэтинил-4-бис(полифторалкил)фосфорил-1,4-дигидропиридин – термодинамически устойчивый интермедиат изучаемой S_N^HAr-реакции. Синтезированные фосфорилированные пиридины с фармакофорными полифторорганическими заместителями можно рассматривать как прекурсоры перспективных лекарственных средств.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C, ¹⁹F и ³¹P получены на спектрометрах Bruker DPX-400 и Bruker AV-400 (400.13, 100.62, 376.50 и 161.98 МГц соответственно) в CDCl₃, внутренний стандарт – ГМДС, внешний – CFC1₃ (ЯМР ¹⁹F) и 85%-ная H₃PO₄ (ЯМР ³¹P). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ¹H проведено с использованием 2D гомоядерного корреляционного метода COSY. Резонансные сигналы атомов углерода отнесены на основании анализа 2D гетероядерных корреляционных спектров HSQC и HMBC. Бис(полифторалкил)фосфонаты были синтезированы из PCl₃ и фторированных спиртов [30]. Элементный анализ выполнен на анализаторе Flash EA 1112 Series (для C, H, N). Содержание F и P определено объемным методом сжигания с применением спектрофотометрии [32].

Эксперимент проводился в инертной атмосфере (аргон). Контроль за ходом реакции осуществляли методом спектроскопии ЯМР ³¹P.

Трехкомпонентная реакция пиридинов 1a–в с бис(полифторалкил)фосфонатами 2a, б и бензоилфенилацетиленом 3. Смесь пиридина **1a–в** (1.0 ммоль), бис(полифторалкил)фосфоната **2a, б** (1.0 ммоль) и бензоилфенилацетилена **3** (0.206 г, 1.0 ммоль) перемешивали при температуре 70–75°C в течение 3.5–7 ч (см. схемы 1 и 2). Мониторинг реакции выполняли методом ЯМР ³¹P по уменьшению интегральной интенсивности исходного бис(полифторалкил)фосфоната **2a, б** и

увеличению интегральной интенсивности образующегося фосфорилпиридина **4а–в**, **6**. Наряду с целевыми фосфорилпиридинами **4а–в** и **6** в реакционной смеси (до ~35%) в области ~1–2 м. д. присутствовали сигналы соли моно(полифторалкил)фосфористой кислоты с пиридином (продукта диспропорционирования исходного бис(полифторалкил)фосфоната **2а**, **б** [30]). Реакционную смесь очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, элюент – этанол), получали пиридинилфосфонаты **4а–в** и **6**.

Бис(2,2,2-трифторэтил)(пиридин-4-ил)фосфонат (4а). Выход 0.165 г (51%), масло темно-коричневого цвета. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 4.41–4.54 м (4H, CH₂O), 7.68 д. д (2H, H^{3,5}, пиридин, ³J_{PH} 14.5, ³J_{HH} 5.8 Гц), 8.85 т (2H, H^{2,6}, пиридин, ⁴J_{PH} ~ ³J_{HH} 5.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 61.9 т. д (CH₂O, ²J_{CF} 33.4, ²J_{CP} 5.1 Гц), 122.2 к. д (CF₃, ¹J_{CF} 277.7, ³J_{CP} 8.3 Гц), 124.7 д (C^{3,5}, пиридин, ²J_{CP} 8.7 Гц), 133.8 д (C⁴, пиридин, ¹J_{CP} 195.2 Гц), 150.4 д (C^{2,6}, пиридин, ³J_{CP} 13.4 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃): δ_F –74.9 м. д. Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_P 18.3 м. д. Найдено, %: С 33.63; Н 2.61; F 35.09; N 4.40; P 9.42. C₉H₈F₆NO₃P. Вычислено, %: С 33.45; Н 2.50; F 35.28; N 4.33; P 9.59.

Бис(2,2,3,3-тетрафторпропил)(пиридин-4-ил)фосфонат (4б). Выход 0.166 г (43%), масло светло-коричневого цвета. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 4.46 д. т. д и 4.55 д. т. д (4H, CH₂O, ³J_{HF} 12.5, ²J_{HH} 12.2, ³J_{PH} 8.0 Гц), 5.89 т. т (2H, CF₂H, ²J_{HF} 52.9, ³J_{HF} 3.3 Гц), 7.66 д. д (2H, H^{3,5}, пиридин, ³J_{PH} 14.4, ³J_{HH} 5.9 Гц), 8.84 т (2H, H^{2,6}, пиридин, ⁴J_{PH} ~ ³J_{HH} 5.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 61.9 т. д (CH₂O, ²J_{CF} 29.7, ²J_{CP} 5.2 Гц), 109.2 т. т (CF₂H, ¹J_{CF} 250.8, ²J_{CF} 37.0 Гц), 113.7 т. т. д (CF₂, ¹J_{CF} 258.6, ²J_{CF} 28.6, ³J_{CP} 7.8 Гц), 125.0 д (C^{3,5}, пиридин, ²J_{CP} 8.6 Гц), 134.2 д (C⁴, пиридин, ¹J_{CP} 194.2 Гц), 150.5 д (C^{2,6}, пиридин, ³J_{CP} 13.2 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ_F, м. д.: –123.8 уш. т (4F, CF₂, ³J_{HF} 12.5 Гц), –136.8 уш. д (4F, CF₂H, ²J_{HF} 52.9 Гц). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃): δ_N –53.5 м. д. Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_P 18.2 м. д. Найдено, %: С 34.30; Н 2.74; F 39.04; N 3.47; P 7.86. C₁₁H₁₀F₈NO₃P. Вычислено, %: С 34.12; Н 2.60; F 39.26; N 3.62; P 8.00.

Бис(2,2,3,3-тетрафторпропил)(3-метилпиридин-4-ил)фосфонат (4в). Выход 0.181 г (45%), масло рубинового цвета. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃),

δ, м. д.: 2.56 с (3H, Me), 4.47, 4.56 д. т. д (4H, CH₂O, ³J_{HF} 12.5, ²J_{HH} 12.5, ³J_{PH} 7.9 Гц), 5.89 т. т (2H, CF₂H, ²J_{HF} 53.2, ³J_{HF} 3.3 Гц), 7.71 д. д (1H, H⁵, пиридин, ³J_{PH} 15.6, ³J_{HH} 4.9 Гц), 8.64 д (1H, H⁶, пиридин, ³J_{HH} 4.9 Гц), 8.65 уш. с (1H, H², пиридин). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 17.7 д (Me, ³J_{CP} 3.4 Гц), 61.6 т. д (CH₂O, ²J_{CF} 29.5, ²J_{CP} 5.4 Гц), 109.1 т. т (CF₂H, ¹J_{CF} 250.5, ²J_{CF} 37.1 Гц), 113.6 т. т. д (CF₂, ¹J_{CF} 250.5, ²J_{CF} 28.7, ³J_{CP} 7.7 Гц), 125.9 д (C⁵, пиридин, ²J_{CP} 9.2 Гц), 132.5 д (C⁴, пиридин, ¹J_{CP} 188.9 Гц), 135.4 д (C³, пиридин, ²J_{CP} 8.8 Гц), 147.4 д (C⁶, пиридин, ³J_{CP} 13.4 Гц), 152.2 д (C², пиридин, ³J_{CP} 13.0 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ_F, м. д.: –123.9 уш. т (4F, CF₂, ³J_{HF} 12.5 Гц), –136.9 уш. д (4F, CF₂H, ²J_{HF} 53.1 Гц). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃): δ_N –55.0 м. д. Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_P 19.0 м. д. Найдено, %: С 36.14; Н 3.11; F 37.71; N 3.56; P 7.59. C₁₂H₁₂F₈NO₃P. Вычислено, %: С 35.93; Н 3.01; F 37.88; N 3.49; P 7.72.

Бис(2,2,2-трифторэтил)(5-фторпиридин-2-ил)фосфонат (6). Выход 0.154 г (45%), масло коричневого цвета. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 4.47, 4.52 д. квинтетов (4H, CH₂O, ²J_{HH} 12.1, ³J_{HF} ~ ³J_{PH} 8.0 Гц), 7.64 д. т (1H, H³, пиридин, ³J_{PH} 15.7, ³J_{HH} ~ ⁴J_{HF} 4.9 Гц), 8.58 т. д (1H, H⁴, пиридин, ³J_{HH} 4.8, ⁴J_{PH} 1.0 Гц), 8.61 уш. д (1H, H⁶, пиридин, ³J_{HF} 7.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 62.9 к. д (CH₂O, ²J_{CF} 38.4, ²J_{CP} 5.2 Гц), 121.9 д. д (C², пиридин, ¹J_{CP} 195.3, ⁴J_{CF} 15.3 Гц), 122.3 к. д (CF₃, ¹J_{CF} 277.4, ³J_{CP} 8.4 Гц), 126.3 д (C³, пиридин, ²J_{CP} 5.2 Гц), 139.5 д. д (C⁶, пиридин, ²J_{CF} 24.3, ³J_{CP} 6.7 Гц), 146.2 д. д (C⁴, пиридин, ²J_{CF} 12.9, ³J_{CP} 5.4 Гц), 158.7 д (C⁵, пиридин, ¹J_{CF} 264.0 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ_F, м. д.: –75.1 т (6F, CF₃, ³J_{HF} 8.0 Гц), –117.8 д (1F, FC⁵, ⁴J_{HF} 4.2 Гц). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃): δ_N –44.4 м. д. Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_P 13.6 м. д. Найдено, %: С 31.83; Н 2.19; F 38.82; N 4.03; P 8.92. C₉H₇F₇NO₃P. Вычислено, %: С 31.69; Н 2.07; F 38.99; N 4.11; P 9.08.

Бис(2,2,2-трифторэтил){1-[(Z)-2-циано-1-фенилэтинил]-1,4-дигидропиридин-4-ил}фосфонат (8). Смесь пиридина **1а** (0.079 г, 1.0 ммоль), бис(2,2,2-трифторэтил)фосфоната **2а** (0.276 г, 1.0 ммоль) и фенилцианоацетилена **7** (0.127 г, 1.0 ммоль) перемешивали при температуре 20–25°C в течение 5 ч (схема 5). Мониторинг реакции выполняли методом ЯМР ³¹P по уменьшению

интегральной интенсивности исходного бис(перфторалкил)фосфоната **2a** и увеличению интегральной интенсивности образующегося дигидропиридина **8**. Продукт осаждали из раствора в хлороформе, используя в качестве осадителя гексан. Выход 0.398 г (88%), масло светло-коричневого цвета. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 3.80 д. т (1H, H⁴, пиридин, ²J_{PH} 26.3, ³J_{HH} 4.3 Гц), 4.45, 4.50 д. к (4H, CH₂O, ²J_{HH} 12.6, ³J_{HF} 8.2 Гц), 4.72 с (1H, =CHCN), 4.85 д. д. д (1H, H^{3,5}, пиридин, ³J_{HH} 8.0, ³J_{HH} ~ ³J_{PH} 4.1 Гц), 6.41 д. д (1H, H^{2,6}, пиридин, ³J_{HH} 8.0, ⁴J_{PH} 5.7 Гц), 7.39–7.42 м (2H, H⁰), 7.43–7.47 м (2H, H^m), 7.49–7.53 м (1H, Hⁿ). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 34.7 д (C⁴, пиридин, ¹J_{CP} 149.4 Гц), 62.7 к. д (CH₂O, ²J_{CF} 38.4, ²J_{CP} 7.2 Гц), 78.1 д (=CHCN, ⁶J_{CP} 2.5 Гц), 98.4 д (C^{3,5}, пиридин, ²J_{CP} 10.1 Гц), 117.2 (CN), 122.6 к. д (CF₃, ¹J_{CF} 277.9, ³J_{CP} 7.0 Гц), 128.8, 129.2 (C^{o,m}), 131.2 д (C^{2,6}, пиридин, ³J_{CP} 10.8 Гц), 131.7 (Cⁿ), 133.9 (C^{unco}), 158.7 (PhC=). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_P 22.5 м. д. Найдено, %: C 31.86; H 2.19; F 38.78; N 4.06; P 8.87. C₁₈H₁₅F₆N₂O₃P. Вычислено, %: C 31.69; H 2.07; F 38.99; N 4.11; P 9.08.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Волков Павел Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7985-8226>

Храпова Ксения Олеговна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0040-8877>

Тележкин Антон Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6220-0700>

Апарцин Константин Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0577-9001>

Трофимов Борис Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0430-3215>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Структурные исследования синтезированных соединений выполнены с использованием оборудования Байкальского аналитического центра коллективного пользования Сибирского отделения РАН.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 18-73-10080П).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Fiszbein D.J., Brown V., Thiele N.A., Woods J.J., Wharton L., MacMillan S.N., Radchenko V., Ramogida C.F., Wilson J.J.* // *Inorg. Chem.* 2021. Vol. 60. P. 9199. doi 10.1021/acs.inorgchem.1c01269
2. *Deng L., Diao J., Chen P., Pujari V., Yao Y., Cheng G., Crick D.C., Prasad B.V.V., Song Y.* // *J. Med. Chem.* 2011. Vol. 54. P. 4721. doi 10.1021/jm200363d
3. *Johansson T., Kers A., Stawinski J.* // *Tetrahedron Lett.* 2001. Vol. 42. P. 2217. doi 10.1016/S0040-4039(01)00115-0
4. *Knighton R.C., Soro L.K., Troadec T., Mazan V., Nonat A.M., Elhabiri M., Saffon-Merceron N., Djenad S., Tripier R., Charbonniere L.J.* // *Inorg. Chem.* 2020. Vol. 59. P. 10311. doi 10.1021/acs.inorgchem.0c01456
5. *Charpentier C., Salaam J., Lecointre A., Jeannin O., Nonat A., Charbonniere L.J.* // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2019. P. 2168. doi 10.1002/ejic.201900069
6. *Xie Y., Shaffer D.W., Lewandowska-Andralojc A., Szalda D.J., Concepcion J.J.* // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016. Vol. 55. P. 8067. doi 10.1002/anie.201601943
7. *Matveev P.I., Huang P.-W., Kirsanova A.A., Ananyev I.V., Sumyanova T.B., Kharcheva A.V., Khvorostinin E.Yu., Petrov V.G., Shi W.-Q., Kalmykov S.N., Borisova N.E.* // *Inorg. Chem.* 2021. Vol. 60. P. 14563. doi 10.1021/acs.inorgchem.1c01432
8. *Adam M.S.S., Kuhl O., Kindermann M.K., Heinicke J.W., Jones P.G.* // *Tetrahedron.* 2008. Vol. 64. P. 7960. doi 10.1016/j.tet.2008.06.010
9. *Palacios F., Gil M.J., Marigorta E.M., Rodríguez M.* // *Tetrahedron.* 2000. Vol. 56. P. 6319. doi 10.1016/S0040-4020(00)00570-6
10. *Chen A.Y., Thomas P.W., Cheng Z., Xu N.Y., Tierney D.L., Crowder M.W., Fast W., Cohen S.M.* // *ChemMedChem.* 2019. Vol. 14. P. 1271. doi 10.1002/cmdc.201900172
11. *Salaam J., Tabti L., Bahamyirou S., Lecointre A., Alba O.H., Jeannin O., Camerel F., Cianferani S., Bentouhami E., Nonat A.M., Charbonniere L.J.* // *Inorg. Chem.* 2018. Vol. 57. P. 6095. doi 10.1021/acs.inorgchem.8b00666
12. *Dziuganowska Z.A., Ślepokura K., Volle J.-N., Virieux D., Pirat J.-L., Kafarski P.* // *J. Org. Chem.* 2016. Vol. 81. P. 4947. doi 10.1021/acs.joc.6b00220
13. *Song B., Yang S., Hong Y., Zhang G., Jin L., Hu D.* // *J. Fluor. Chem.* 2005. Vol. 126. P. 1419. doi 10.1016/j.jfluchem.2005.08.005

14. Kirk K.L. // J. Fluor. Chem. 2006. Vol. 127. P. 1013. doi 10.1016/j.jfluchem.2006.06.007
15. Hagmann W.K. // J. Med. Chem. 2008. Vol. 51. P. 4359. doi 10.1021/jm800219f
16. Purser S., Moore P.R., Swallow S., Gouverneur V. // Chem. Soc. Rev. 2008. Vol. 37. P. 320. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b00258
17. Гусарова Н.К., Верхотурова С.И., Арбузова С.Н., Казанцева Т.И., Албанов А.И., Налибаева А.М., Бишимбаева Г.К. // ЖОРХ. 2017. Т. 53. Вып. 11. С. 1591; Gusarova N.K., Verkhoturova S.I., Arbuzova S.N., Kazantseva T.I., Albanov A.I., Nalibaeva A.M., Bishimbaeva G.K. // Russ. J. Org. Chem. 2017. Vol. 53. P. 1623. doi 10.1134/S107042801711001X
18. Верхотурова С.И., Налибаева А.М., Арбузова С.Н., Казанцева Т.И., Зинченко С.В., Михайленко В.Л., Чернышева Н.А., Бишимбаева Г.К., Гусарова Н.К., Трофимов Б.А. // ЖОХ. 2019. Т. 89. Вып. 4. С. 574; Verkhoturova S.I., Nalibaeva A.M., Arbuzova S.N., Kazantseva T.I., Zinchenko S.V., Mikhailenko V.L., Chernysheva N.A., Bishimbaeva G.K., Gusarova N.K., Trofimov B.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. P. 708. doi 10.1134/S107036321904011X
19. Redmore D. // J. Org. Chem. 1973. Vol. 38. P. 1306. doi 10.1021/jo00947a012
20. Redmore D. // Phosphorus, Sulfur Relat. Elem. 1979. Vol. 5. P. 271. doi 10.1080/03086647908077725
21. Lee S.-J., Kim H.-S., Yang H.-W., Yoo B.-W., Yoon C.M. // Bull. Kor. Chem. Soc. 2014. Vol. 35. P. 2155. doi 10.5012/bkcs.2014.35.7.2155
22. Arbuzova S.N., Gusarova N.K., Kazantseva T.I., Verkhoturova S.I., Albanov A.I., Afonin A.V., Trofimov B.A. // Tetrahedron Lett. 2016. Vol. 57. P. 3515. doi 10.1016/j.tetlet.2016.06.105
23. Arbuzova S.N., Gusarova N.K., Kazantseva T.I., Verkhoturova S.I., Albanov A.I., Trofimov B.A. // J. Fluor. Chem. 2018. Vol. 210. P. 137. doi 10.1016/j.jfluchem.2018.03.013
24. Абакумов Г.А., Пискунов А.В., Черкасов В.К., Федюшкин И.Л., Анаников В.П., Еремин Д.Б., Гордеев Е.Г., Белецкая И.П., Аверин А.Д., Бочкарев М.Н., Трифонов А.А., Джемилев У.М., Дьяконов В.А., Егоров М.П., Верещагин А.Н., Сыроешкин М.А., Жуйков В.В., Музафаров А.М., Анисимов А.А., Арзуманян А.В., Кононевич Ю.Н., Темников М.Н., Синяшин О.Г., Будникова Ю.Г., Бурилов А.Р., Карасик А.А., Миронов В.Ф., Стороженко П.А., Щербакова Г.И., Трофимов Б.А., Амосова С.В., Гусарова Н.К., Потанов В.А., Шур В.Б., Бурлаков В.В., Богданов В.С., Андреев М.В. // Усп. хим. 2018. Т. 87. С. 393; Abakimov G.A., Piskunov A.V., Cherkasov V.K., Fedushkin I.L., Ananikov V.P., Eremin D.B., Gordeev E.G., Beletskaya I.P., Averin A.D., Bochkarev M.N., Trifonov A.A., Dzhemilev U.M., D'yakonov V.A., Egorov M.P., Vereshchagin A.N., Syroeshkin M.A., Jouikov V.V., Muzafarov A.M., Anisimov A.A., Arzumanyan A.V., Kononevich Yu.N., Temnikov M.N., Sinyashin O.G., Budnikova Yu.H., Burilov A.R., Karasik A.A., Mironov V.F., Storozhenko P.A., Shcherbakova G.I., Trofimov B.A., Amosova S.V., Gusarova N.K., Potapov V.A., Shur V.B., Burlakov V.V., Bogdanov V.S., Andreev M.V. // Russ. Chem. Rev. 2018. Vol. 87. P. 393. doi 10.1070/RCR4795
25. Trofimov B.A., Volkov P.A., Khrapova K.O., Telezhkin A.A., Ivanova N.I., Albanov A.I., Gusarova N.K., Chupakhin O.N. // Chem. Commun. 2018. P. 3371. doi 10.1039/c8cc01155a
26. Volkov P.A., Ivanova N.I., Khrapova K.O., Telezhkin A.A., Borodina T.N., Gusarova N.K., Trofimov B.A. // Mendeleev Commun. 2018. Vol. 28. P. 582. doi 10.1016/j.mencom.2018.11.005
27. Гусарова Н.К., Трофимов Б.А. // Усп. хим. 2020. Т. 89. С. 225; Gusarova N.K., Trofimov B.A. // Russ. Chem. Rev. 2020. Vol. 89. P. 225. doi 10.1070/RCR4903
28. Trofimov B.A., Volkov P.A., Telezhkin A.A. // Molecules. 2021. Vol. 26. P. 6824. doi 10.3390/molecules26226824
29. Volkov P.A., Gusarova N.K., Khrapova K.O., Telezhkin A.A., Albanov A.I., Vasilevskiy S.F., Trofimov B.A. // Mendeleev Commun. 2021. Vol. 31. P. 670. doi 10.1016/j.mencom.2021.09.026
30. Миронов В.Ф., Коновалова И.В. // ЖОХ. 1993. Т. 63. Вып. 10. С. 2228.
31. Volkov P.A., Telezhkin A.A., Khrapova K.O., Ivanova N.I., Albanov A.I., Gusarova N.K., Trofimov B.A. // New J. Chem. 2021. Vol. 45. P. 6206. doi 10.1039/d1nj00245g
32. Гельман Н.Э., Терентьева Е.А., Шанина Г.М., Купаренко Л.М., Резл В. Методы количественного органического элементного микроанализа. М.: Химия, 1987. 295 с.

S_N^H Ar Reaction of Pyridines with Bis(polyfluoroalkyl)phosphonates with The Assistance of Electron-Deficient Acetylenes

P. A. Volkov^a, K. O. Khrapova^a, A. A. Telezhkin^a, A. I. Albanov^a, K. A. Apartsin^b, and B. A. Trofimov^{a,*}

^a A. E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Irkutsk, 664033 Russia

^b Irkutsk Scientific Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Irkutsk, 664033 Russia

*e-mail: boris_trofimov@irioch.irk.ru

Received June 10, 2022; revised July 11, 2022; accepted July 13, 2022

S_N^H Ar reaction of pyridines with bis(polyfluoroalkyl)phosphonates proceeds with the assistance of benzoyl-phenylacetylene (equimolar ratio of reagents) under eco-friendly conditions (70–75°C, 3.5–7 h, catalyst- and solvent-free) and leads to bis(polyfluoroalkyl)pyridinylphosphonates in up to 51% yield. At the presence of phenylcyanoacetylene, pyridine reacts with bis(2,2,2-trifluoroethyl)phosphonate at room temperature to regio- and stereoselectively form Z-(cyanophenylethenyl)-1,4-dihydropyridin-4-ylphosphonate, S_N^H Ar reaction kinetic product, in high yield.

Keywords: pyridines, acetylenes, bis(polyfluoroalkyl)phosphonates, zwitterions, S_N^H Ar reaction

РЕГИОСЕЛЕКТИВНЫЕ РЕАКЦИИ ПИРИДИН-2-СУЛЬФЕНИЛБРОМИДА С ВИНИЛОВЫМИ И АЛЛИЛОВЫМИ ЭФИРАМИ

© 2022 г. Р. С. Ишигеев^а, С. В. Амосова^а, В. А. Потапов^{а,*}

^а Иркутский институт химии имени А. Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук,
ул. Фаворского 1, Иркутск, 664033 Россия

*e-mail: v_a_potapov@irioch.irk.ru

Поступило в редакцию 27 июня 2022 г.

После доработки 13 июля 2022 г.

Принято к печати 14 июля 2022 г.

Реакции аннелирования пиридин-2-сульфенилбромидов с виниловыми и аллиловыми эфирами протекают региоселективно, но с различной регионаправленностью. Реакции с виниловыми эфирами приводят к бромидам 3-органилокси-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия (выходы 91–99%), в то время как из аллиловых эфиров образуются 2-замещенные производные 2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия (выходы 90–98%). Взаимодействием пиридин-2-сульфенилбромидов с циклическими эфирами (2,3-дигидрофураном, 3,4-дигидро-2*H*-пираном и 2,5-дигидрофураном) синтезированы трициклические конденсированные соединения.

Ключевые слова: виниловые эфиры, аллиловые эфиры, пиридин-2-сульфенилбромид, бромиды 2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия

DOI: 10.31857/S0044460X22090141, **EDN:** JPHFGN

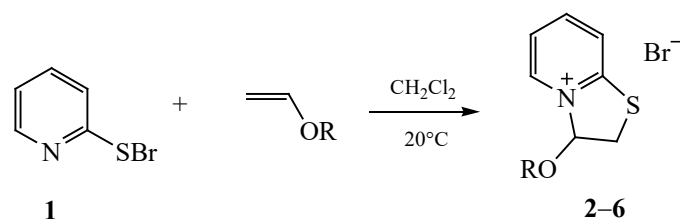
Конденсированные гетероциклические системы, состоящие из пиридинового кольца и пятичленного серосодержащего цикла, находят широкое применение в медицинской химии и органическом синтезе [1–3]. Среди них выделяются тиазоло[3,2-*a*]пиридины – очень интересный класс соединений, который обладает широким спектром важных биологических и фармакологических свойств [3–10]. Соединения этого ряда проявляют антибактериальную [7], антитрихомонадную [8], противораковую и антиоксидантную активность [9], а также свойства ингибиторов альфа-глюкозидазы [10].

Разработка эффективных методов синтеза ранее неизвестных водорастворимых конденсированных гетероциклических соединений с потенциальной биологической активностью, которые содержат в своем составе фармакофорные группы, является актуальной задачей.

Один из синтетических подходов к производным тиазоло[3,2-*a*]пиридина основан на реакциях аннелирования пиридин-2-сульфенилхлорида с ненасыщенными соединениями [11–16]. Ранее нами был получен ряд производных 2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия на основе реакций пиридин-2-сульфенилхлорида с алкенами различного строения [12–16]. На примере винилэтилового эфира осуществлен первый пример реакций аннелирования пиридин-2-сульфенилгалогенидов с виниловыми эфирами [16].

Следует отметить, что до начала наших исследований в литературе отсутствовали данные о реакциях пиридин-2-сульфенилбромидов. Пиридин-2-сульфенилбромид является, по существу, новым реагентом, реакции которого начинают систематически изучаться. Нами показана возможность генерации пиридин-2-сульфенилбромидов из бис(пиридин-2-ил)дисульфида и брома и его вов-

Схема 1.



R = Bu (2), *i*-Bu (3), CH₂CH₂Cl (4), Ph (5), Bn (6).

лечения без выделения в последующие реакции аннелирования с соединениями, содержащими двойную связь [14].

Свойства пиридин-2-сульфенилбромида **1** отличаются от его более изученного хлористого аналога – пиридин-2-сульфенилхлорида. Нами осуществлена реакция аннелирования сульфенилбромида **1** с циклоалкенами, в результате которой синтезированы ранее неизвестные конденсированные трициклические соединения [14]. В аналогичных условиях, в реакции пиридин-2-сульфенилхлорида с теми же циклоалкенами, образования продуктов аннелирования не наблюдается, а процесс приводит к продуктам электрофильного присоединения [14]. По-видимому, более высокая активность сульфенилбромида **1** в реакциях аннелирования по сравнению с хлористым аналогом объясняется большей легкостью разрыва связи S–Br, чем S–Cl, а также более высокой нуклеофугностью атома брома по сравнению с хлором. Внутримолекулярное нуклеофильное замещение брома атомом азота пиридинового кольца в промежуточном продукте электрофильного присоединения сульфенилгалогенидов к двойной связи протекает легче, чем атома хлора, и приводит к трициклическим конденсированным гетероциклам.

С целью получения новых конденсированных соединений с потенциальной биологической активностью и исследования химических свойств пиридин-2-сульфенилбромида **1** нами изучены его реакции с аллиловыми и виниловыми эфирами, а также их циклическими аналогами.

Установлено, что реакция сульфенилбромида **1** с виниловыми эфирами, имеющими фенильный, бензильный и алкильные заместители (бутилви-

ниловый, изобутилвиниловый, винил-2-хлорэтиловый, винилфениловый и винилбензиловый эфиры) эффективно протекает в хлористом метиле при комнатной температуре в течение 20 ч с образованием гетероциклов **2–6** с выходами 91–99% (схема 1). Более высокие выходы (95–99%) продуктов реакции **2–4** получены при использовании алкилвиниловых эфиров. В реакции сульфенилбромида **1** с винилфениловым и винилбензиловым эфирами выходы соединений **5, 6** составили 91–92%.

2,3-Дигидрофуран и 3,4-дигидро-2*H*-пиран можно рассматривать как циклические аналоги виниловых эфиров, в которых неподеленная электронная пара атома кислорода находится в сопряжении с двойной связью. Реакции сульфенилбромида **1** с 2,3-дигидрофураном и 3,4-дигидро-2*H*-пираном реализуются в аналогичных условиях, но для достижения высоких выходов требует увеличения продолжительности процесса до 48 ч (2,3-дигидрофуран) и 64 ч (3,4-дигидро-2*H*-пиран). Как и при взаимодействии сульфенилбромида **1** с линейными виниловыми эфирами, реакции с 2,3-дигидрофураном и 3,4-дигидро-2*H*-пираном протекают региоселективно (электрофильное присоединение атома серы идет к β-углеродному атому винильной группы, т. е. по правилу Марковникова [17]) и приводят к образованию конденсированных продуктов – трициклических гетероциклов **7** и **8** – с выходами 90 и 85% соответственно (схема 2).

Реакция сульфенилхлорида **1** с аллиловыми эфирами (аллилфениловый, аллилбензиловый и диаллиловый эфиры) также протекает региоселективно, но с противоположной регионаправ-

Схема 2.

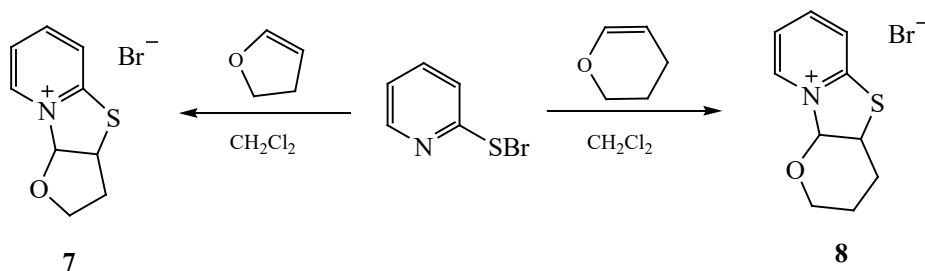
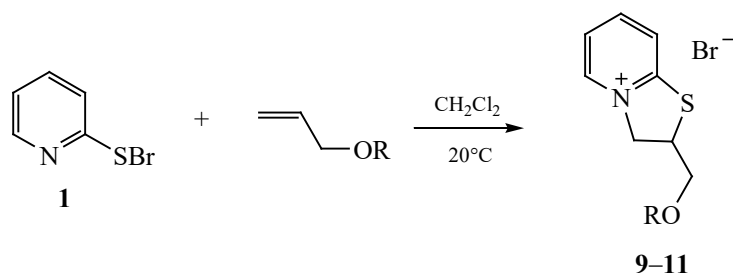


Схема 3.



R = Ph (**9**), Bn (**10**), $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (**11**).

ленностью. В отличие от реакций аннелирования с виниловыми эфирами, атом серы в этом случае присоединяется к α -углеродному атому винильной группы, т. е. против правила Марковникова. Процесс аннелирования приводит к бромидам 2-(органолоксиметил)-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]-пиридин-4-ия – гетероциклам **9–11** (схема 3), в то время как в реакциях с виниловыми эфирами образуются 3-замещенные производные этого бициклического фрагмента.

При проведении реакции с аллиловыми эфирами в условиях, аналогичных синтезу продуктов из виниловых эфиров (схема 1), соединения **9–11** получены с выходами 74–79%. Увеличение продолжительности процесса с 20 ч до 40 ч позволило увеличить выходы соединений **9**, **10**, **11** до 97, 98 и 90% соответственно.

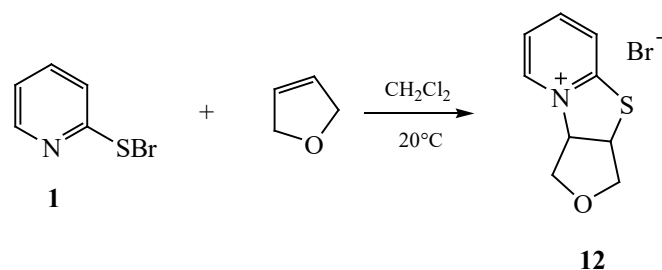
2,5-Дигидрофуран можно рассматривать как циклический аналог аллилового эфира, в котором атом кислорода и двойная связь разделены метиленовой группой. Реакция аннелирования сульфенилбромида **1** с 2,5-дигидрофураном протекает

медленнее, чем с 2,3-дигидрофураном, в котором имеется сопряжение двойной связи с неподеленной электронной парой атома кислорода. При проведении процесса в аналогичных условиях в течение 72 ч (комнатная температура, хлористый метилен) получен целевой конденсированный продукт **12** с выходом 80% (схема 4).

Путь данной реакции также включает образование промежуточного продукта электрофильного присоединения, сигналы которого, наряду с сигналами соединения **12**, можно увидеть в спектре ЯМР ^1H реакционной смеси при проведении реакции в течение 20 ч. Выделить этот промежуточный продукт в индивидуальном виде не удастся, поскольку он быстро подвергается последующему внутримолекулярному нуклеофильному замещению с образованием конденсированного соединения **12**.

В исследуемых реакциях (схемы 2–4) в качестве растворителей использованы также хлороформ и ацетонитрил. Однако замена хлористого метилена на хлороформ или ацетонитрил не привела к

Схема 4.



увеличению выхода продуктов или селективности процесса. Попытки провести синтеза при нагревании реакционной смеси в хлористом метиле или хлороформе с целью сокращения времени реакции привели к образованию побочных продуктов, которые трудно отделить от целевых соединений.

Как следует из полученных данных, реакции аннелирования пиридин-2-сульфенилбромида с виниловыми и аллиловыми эфирами протекают региоселективно, но с различной регионаправленностью. Реакции с виниловыми эфирами включают присоединение сульфенилбромида **1** по правилу Марковникова, в то время как взаимодействие S-центрированного электрофила с аллиловыми эфирами идет против правила Марковникова с образованием 2-замещенных производных 2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридиния **9–11**.

Следует отметить, что реакции сульфенилбромида **1** с виниловыми эфирами протекают быстрее, чем с аллиловыми аналогами. Это объясняется, по-видимому, более высокой реакционной способностью виниловых эфиров в реакциях электрофильного присоединения. Можно предполагать, что реакции сульфенилбромида **1** с виниловыми эфирами протекают через промежуточный интермедиат **A**, в котором атом кислорода стабилизирует соседний карбокатионный центр, что обуславливает регионаправленность реакции в соответствии с правилом Марковникова (схема 5).

В случае аллиловых эфиров стабилизации соседнего карбокатионного центра атомом кислорода нет, и регионаправленность реакции определяется, по-видимому, образованием тирираниевого интермедиата **B** с последующей атакой нуклеофила (атома азота пиридинового кольца) по наименее

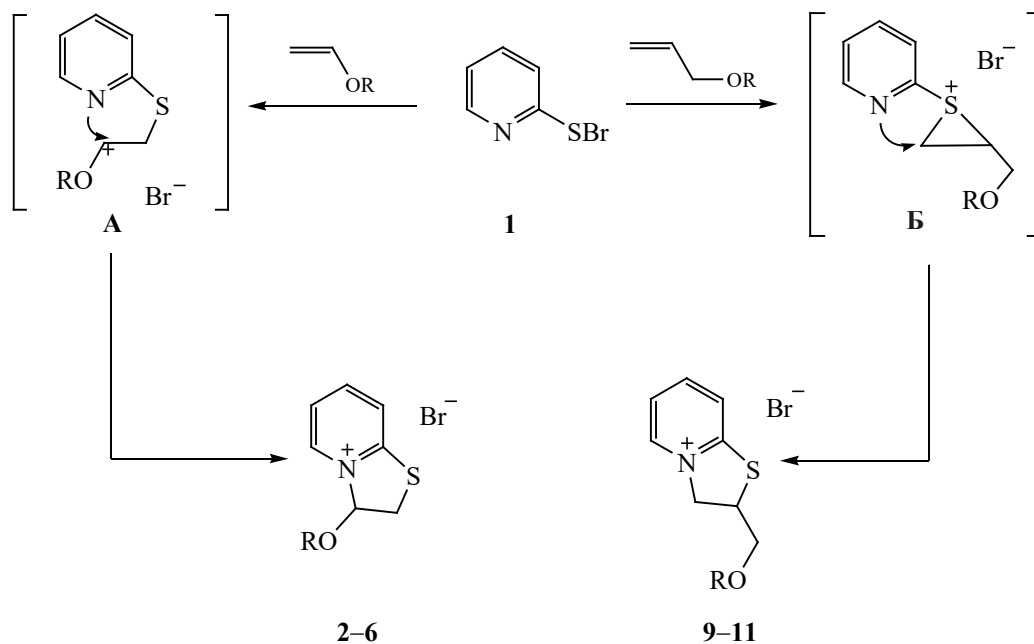
замещенному атому трехчленного тирираниевого цикла.

Известно, что электрофильное присоединение сульфенилгалогенидов к терминальным алкенам протекает преимущественно против правила Марковникова [17–21]. Трехчленные тирираниевые циклы рассматриваются как интермедиаты электрофильного присоединения сульфенилгалогенидов к терминальным алкенам с последующей атакой галогенид-аниона по незамещенному атому углерода тирираниевого интермедиата, что приводит к образованию антимарковниковских продуктов [17–21].

Строение соединений **2–12** доказано методами спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и подтверждено данными элементного анализа. В спектрах ЯМР ¹³C продуктов реакций с противоположной региохимией имеются характерные сигналы атомов углерода, связанных с заряженным атомом азота. В соединениях **2–6** наблюдается слабополюсный сигнал NCHO-группы при ~98.2–99.3 м. д., который соответствует атому углерода, связанному одновременно с атомами кислорода и четвертичного азота. В соединениях **9–11** сигнал фрагмента NCH₂ проявляется при ~61.6–61.7 м. д., что соответствует метиленовой группе, связанной с атомом четвертичного азота. В спектрах ЯМР ¹³C трициклических продуктов реакций сигнал NCH-группы соединения **12** наблюдается при 77.24 м. д., в то время как NCHO-группа продуктов **7** и **8** резонирует соответственно при 103.64 и 95.89 м. д.

Таким образом, на основе реакций сульфенилбромида **1** с ненасыщенными эфирами разработан эффективный метод синтеза ранее неизвестных водорастворимых бромидов 2,3-дигидро[1,3]тиа-

Схема 5.



золо[3,2-*a*]пиридин-4-ия с потенциальной биологической активностью. Реакции аннелирования сульфенилбромида **1** с виниловыми и аллиловыми эфирами протекают региоселективно, но с различной регионаправленностью и приводят соответственно к 3- или 2-замещенным производным 2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия с выходами 90–99%. Реакции протекают в мягких условиях при комнатной температуре и эквимольном соотношении реагентов. Трициклические конденсированные соединения получены реакциями аннелирования пиридин-2-сульфенилбромида с циклическими эфирами (2,3-дигидрофураном, 3,4-дигидро-2*H*-пираном и 2,5-дигидрофураном).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Bruker DPX-400 (400 и 101 МГц соответственно) в растворе D_2O , внешний стандарт – гексаметилдисилоксан. Элементный анализ выполнен на автоматическом анализаторе Thermo Scientific Flash 2000. Содержание брома определено ме-

тодом Шёнигера [22]. В реакциях использован абсолютный CH_2Cl_2 и коммерчески доступные (Merck) бис(пиридин-2-ил)дисульфид, бром, бутилвиниловый эфир, изо-бутилвиниловый эфир, винил-2-хлорэтиловый эфир, винилфениловый эфир, винилбензиловый эфир, 2,3-дигидрофуран, 3,4-дигидро-2*H*-пиран, диаллиловый эфир, аллилфениловый эфир, аллилбензиловый эфир.

Общая методика синтеза соединений 2–6. К раствору 0.066 г (0.30 ммоль) бис(пиридин-2-ил)дисульфида в 10 мл хлористого метилена при перемешивании по каплям добавляли раствор 0.048 г (0.30 ммоль) брома в 3 мл хлористого метилена при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли раствор 0.6 ммоль винилового эфира в 3 мл хлористого метилена и перемешивали еще 20 ч при комнатной температуре. Раствор фильтровали, растворитель удаляли, полученный остаток сушили при пониженном давлении.

3-Бутокси-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия бромид (2). Выход 0.172 г (99%),

светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д.: 0.81–0.89 м (3H, CH_3), 1.27–1.32 м (2H, CH_2), 1.53–1.60 м (2H, CH_2), 3.76–3.85 м (3H, OCH_2 , SCH_2), 4.04–4.09 м (1H, OCH_2), 6.60–6.61 м (1H, NCH), 7.68–7.71 м (1H, CH_{Py}), 7.97–8.00 м (1H, CH_{Py}), 8.27–8.32 м (1H, CH_{Py}), 8.81–8.83 м (1H, CH_{Py}). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ_{C} , м. д.: 12.97 (CH_3), 18.36 (CH_2), 30.58 (CH_2), 34.75 (SCH_2), 70.44 (OCH_2), 99.32 (NCH), 122.71 (C_{Py}), 123.81 (C_{Py}), 140.83 (C_{Py}), 146.02 (C_{Py}), 159.62 (NCS, C_{Py}). Найдено, %: C 45.75; H 5.71; N 4.94; Br 5.05; S 11.56. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{BrNOS}$. Вычислено, %: C 45.52; H 5.56; N 4.83; Br 27.53; S 11.05.

3-(2-Метилпропокси)-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия бромид (3). Выход 0.167 г (96%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д.: 0.89–0.91 м (6H, CH_3), 1.85–1.92 м (1H, CH), 3.58–3.68 м (2H, OCH_2), 3.83 д. д (1H, SCH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 13.0, $^3J_{\text{HH}}$ 2.5 Гц), 4.09 д. д (1H, SCH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 13.0, $^3J_{\text{HH}}$ 6.0 Гц), 6.63 д. д (1H, NCH, $^3J_{\text{HH}}$ 6.0, $^3J_{\text{HH}}$ 2.5 Гц), 7.70–7.74 м (1H, CH_{Py}), 8.01–8.03 м (1H, CH_{Py}), 8.33–8.37 м (1H, CH_{Py}), 8.84–8.86 м (1H, CH_{Py}). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ_{C} , м. д.: 17.74, 17.81 (CH_3), 27.46 (CH), 34.18 (SCH_2), 76.51 (OCH_2), 99.23 (NCH), 122.33 (C_{Py}), 123.49 (C_{Py}), 140.47 (C_{Py}), 145.68 (C_{Py}), 159.48 (NCS, C_{Py}). Найдено, %: C 45.71; H 5.83; N 5.00; Br 27.99; S 11.57. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{BrNOS}$. Вычислено, %: C 45.52; H 5.56; N 4.83; Br 27.53; S 11.05.

3-(2-Хлорэтокси)-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия бромид (4). Выход 0.169 г (95%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д.: 3.68–3.90 м (4H, CH_2Cl , SCH_2), 4.11–4.21 м (2H, OCH_2), 6.74–6.75 м (1H, NCH), 7.68–7.77 м (1H, CH_{Py}), 8.02–8.07 м (1H, CH_{Py}), 8.33–8.38 м (1H, CH_{Py}), 8.90–8.91 м (1H, CH_{Py}). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ_{C} , м. д.: 34.63 (SCH_2), 42.98 (CH_2Cl), 70.40 (OCH_2), 99.23 (NCH), 122.89 (C_{Py}), 123.87 (C_{Py}), 140.98 (C_{Py}), 146.25 (C_{Py}), 159.91 (NCS, C_{Py}). Найдено, %: C 36.99; H 3.98; N 5.05; Br 27.43; Cl 12.31; S 11.12. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrClNOS}$. Вычислено, %: C 36.44; H 3.74; N 4.72; Br 26.94; Cl 11.95; S 10.81.

3-(Фенокси)-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия бромид (5). Выход 0.174 г (91%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д.: 4.00 д. д (1H, SCH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 13.2, $^3J_{\text{HH}}$ 1.5 Гц), 4.20 д. д (1H, SCH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 13.2, $^3J_{\text{HH}}$ 5.8 Гц), 7.04–7.07 (2H, CH_{Ar}), 7.21 д. д (1H, NCH, $^3J_{\text{HH}}$ 5.8, $^3J_{\text{HH}}$

1.5 Гц), 7.24–7.30 (1H, CH_{Ar}), 7.39–7.42 м (2H, CH_{Ar}), 7.50–7.54 м (1H, CH_{Py}), 8.01–8.03 м (1H, CH_{Py}), 8.29–8.32 м (1H, CH_{Py}), 8.42–8.44 м (1H, CH_{Py}). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ_{C} , м. д.: 34.55 (SCH_2), 98.20 (NCH), 118.60 (C_{Ar}), 122.00 (C_{Py}), 123.51 (C_{Py}), 125.15 (C_{Ar}), 130.20 (C_{Ar}), 140.82 (C_{Py}), 146.12 (C_{Py}), 153.45 (C_{Ar}), 159.61 (NCS, C_{Py}). Найдено, %: C 50.72; H 4.14; N 4.86; Br 26.00; S 10.67. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NClOS}$. Вычислено, %: C 50.33; H 3.90; N 4.52; Br 25.76; S 10.34.

3-(Фенилметокси)-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия бромид (6). Выход 0.179 г (92%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д.: 3.79 д. д (1H, SCH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 13.1, $^3J_{\text{HH}}$ 2.3 Гц), 4.03 д. д (1H, SCH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 13.1, $^3J_{\text{HH}}$ 6.0 Гц), 4.88 с (2H, OCH_2), 6.69 д. д (1H, NCH, $^3J_{\text{HH}}$ 6.0, $^3J_{\text{HH}}$ 2.3 Гц), 7.33–7.38 м (5H, CH_{Ar}), 7.56–7.59 м (1H, CH_{Py}), 7.91–7.93 м (1H, CH_{Py}), 8.22–8.26 м (1H, CH_{Py}), 8.67–8.68 м (1H, CH_{Py}). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ_{C} , м. д.: 34.87 (SCH_2), 72.16 (OCH_2), 98.87 (NCH), 122.61 (C_{Py}), 123.76 (C_{Py}), 127.44 (C_{Ar}), 128.30 (C_{Ar}), 128.98 (C_{Ar}), 135.27 (C_{Ar}), 140.82 (C_{Py}), 146.06 (C_{Py}), 159.79 (NCS, C_{Py}). Найдено, %: C 52.13; H 4.62; N 4.76; Br 24.99; S 10.24. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrNOS}$. Вычислено, %: C 51.86; H 4.35; N 4.32; Br 24.64; S 9.89.

2,3,3а,9а-Тетрагидрофуоро[2',3':4,5][1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридин-9-ия бромид (7). Раствор 0.033 г (0.20 ммоль) брома в 3 мл хлористого метилена прибавляли при перемешивании к раствору 0.045 г (0.20 ммоль) бис(пиридин-2-ил)дисульфида в 8 мл хлористого метилена при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали 10 мин, затем добавляли раствор 2,3-дигидрофурана 0.028 г (0.41 ммоль) в 3 мл хлористого метилена и перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Смесь фильтровали, растворитель удаляли, полученный остаток промывали холодным гексаном и сушили в вакууме. Выход 0.094 г (90%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д.: 2.31–2.35 м (1H, CH_2), 2.55–2.66 м (1H, CH_2), 3.86–3.94 м (1H, OCH_2), 4.28–4.33 м (1H, OCH_2), 4.85–4.89 м (1H, SCH), 6.99 д (1H, NCH, J_{HH} 6.7 Гц), 7.65–7.68 м (1H, CH_{Py}), 7.83–7.85 м (1H, CH_{Py}), 8.24–8.29 м (1H, CH_{Py}), 8.67–8.68 м (1H, CH_{Py}). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ_{C} , м. д.: 33.95 (CH_2), 46.59 (SCH), 68.81 (OCH_2), 103.64 (NCH), 122.62 (C_{Py}), 122.87 (C_{Py}), 140.52 (C_{Py}), 145.68 (C_{Py}),

159.61 (NCS, C_{py}). Найдено, %: С 41.79; Н 4.00; N 5.71; Br 31.19; S 12.69. C₉H₁₀BrNOS. Вычислено, %: С 41.55; Н 3.87; N 5.38; Br 30.71; S 12.33.

3,4,4а,10а-Тетрагидро-2Н-пирано[2',3':4,5]-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиридин-10-ия бромид (8). Раствор 0.053 г (0.33 ммоль) брома в 5 мл хлористого метилена прибавляли при перемешивании к раствору бис(пиридин-2-ил)дисульфида 0.073 г (0.33 ммоль) в 10 мл хлористого метилена. Полученную смесь перемешивали 10 мин при комнатной температуре, затем добавляли раствор 3,4-дигидропирана 0.055 г (0.66 ммоль) в 5 мл хлористого метилена и перемешивали при комнатной температуре в течение 64 ч. Смесь фильтровали, растворитель удаляли, полученный остаток промывали холодным гексаном и сушили в вакууме. Выход 0.154 г (85%), светло-оранжевое масло, растворимо в воде. Спектр ЯМР ¹H (D₂O), δ, м. д.: 1.80–1.92 м (3H, CH₂), 2.33–2.38 м (1H, CH₂), 3.75–3.79 м (1H, OCH₂), 4.04–4.07 м (1H, OCH₂), 4.34–4.37 м (1H, SCH), 6.51 д (1H, NCH, J_{HH} 5.9 Гц), 7.80–7.83 м (1H, CH_{py}), 8.03–8.05 м (1H, CH_{py}), 8.35–8.39 м (1H, CH_{py}), 8.76–8.78 м (1H, CH_{py}). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O), δ_C, м. д.: 22.02 (CH₂), 25.26 (CH₂), 43.73 (SCH), 63.95 (OCH₂), 95.89 (NCH), 123.37 (C_{py}), 124.97 (C_{py}), 139.74 (C_{py}), 145.85 (C_{py}), 157.43 (NCS, C_{py}). Найдено, %: С 44.00; Н 4.65; N 5.38; Br 29.48; S 12.13. C₁₀H₁₂BrNOS. Вычислено, %: С 43.81; Н 4.41; N 5.11; Br 29.14; S 11.70.

Общая методика синтеза соединений 9–11 из сульфенилбромида 1. При комнатной температуре к раствору 0.025 г (0.11 ммоль) бис(пиридин-2-ил)дисульфида в 4 мл хлористого метилена при перемешивании по каплям добавляли раствор 0.018 г (0.11 ммоль) брома в 1 мл хлористого метилена. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли раствор 0.22 ммоль аллилового эфира в 1 мл хлористого метилена и перемешивали 40 ч при комнатной температуре. Раствор фильтровали, растворитель удаляли. Полученный остаток промывали холодным гексаном и сушили при пониженном давлении.

2-(Феноксиметил)-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-а]пиридин-4-ия бромид (9). Выход 0.069 г (97%), масло желтого цвета. Спектр ЯМР ¹H (D₂O), δ, м. д.: 4.35–4.46 м (2H, CH₂), 4.70–4.75 м (1H, SCH), 5.28–5.29 м (2H, NCH₂), 6.86–6.88 м (2H, CH_{Ar}), 7.07–7.10 м (1H, CH_{Ar}), 7.34–7.38

(2H, CH_{Ar}), 7.70–7.73 м (1H, CH_{py}), 7.83–7.86 м (1H, CH_{py}), 8.12–8.14 м (1H, CH_{py}), 8.70–8.72 м (1H, CH_{py}). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O), δ_C, м. д.: 44.70 (SCH), 61.69 (NCH₂), 68.30 (OCH₂), 114.30 (C_{Ar}), 121.64 (C_{py}), 122.57 (C_{py}), 126.97 (C_{Ar}), 129.46 (C_{Ar}), 142.75 (C_{py}), 145.75 (C_{py}), 155.50 (C_{Ar}), 157.06 (NCS, C_{py}). Найдено, %: С 52.01; Н 4.67; N 4.70; Br 24.99; S 10.14. C₁₄H₁₄NBrOS. Вычислено, %: С 51.86; Н 4.35; N 4.32; Br 24.64; S 9.89.

2-(Бензилоксиметил)-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-а]пиридин-4-ия бромид (10). Выход 0.073 г (98%), желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (D₂O), δ, м. д.: 3.82–3.91 м (2H, CH₂), 4.49 д. д (1H, SCH, ³J_{HH} 8.0, ³J_{HH} 3.2 Гц), 4.55–4.58 м (2H, CH₂), 5.02 д. д (1H, NCH₂, ²J_{HH} 13.0, ³J_{HH} 3.2 Гц), 5.14 д. д (1H, NCH₂, ²J_{HH} 13.0, ³J_{HH} 8.0 Гц), 7.22–7.24 м (2H, CH_{Ar}), 7.36–7.42 м (3H, CH_{Ar}), 7.57–7.60 м (1H, CH_{py}), 7.79–7.82 м (1H, CH_{py}), 8.08–8.10 м (1H, CH_{py}), 8.57–8.59 м (1H, CH_{py}). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O), δ_C, м. д.: 45.09 (SCH), 61.70 (NCH₂), 70.47 (OCH₂), 72.92 (OCH₂), 122.00 (C_{py}), 122.58 (C_{py}), 127.70 (C_{Ar}), 127.92 (C_{Ar}), 128.24 (C_{Ar}), 142.36 (C_{py}), 145.76 (C_{py}), 155.36 (C_{Ar}), 158.94 (NCS, C_{py}). Найдено, %: С 53.52; Н 4.98; N 4.36; Br 23.97; S 9.83. C₁₅H₁₆NBrOS. Вычислено, %: С 53.26; Н 4.77; N 4.14; Br 23.62; S 9.48.

2-[(2-Пропенилокси)метил]-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-а]пиридин-4-ия бромид (11). Выход 0.057 г (90%), желтое масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.86–3.87 м (2H, CH₂), 4.08–4.10 м (2H, CH₂), 4.54–4.58 м (1H, SCH), 5.12–5.25 м (4H, NCH₂, CH₂=), 5.83–5.93 м (1H, CH=), 7.66–7.69 м (1H, CH_{py}), 7.95–7.97 м (1H, CH_{py}), 8.24–8.28 м (1H, CH_{py}), 8.69–8.71 м (1H, CH_{py}). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 44.98 (SCH), 61.63 (NCH₂), 70.24 (OCH₂), 71.77 (OCH₂), 117.64 (=CH₂), 122.33 (C_{py}), 122.75 (C_{py}), 133.01 (=CH), 141.19 (C_{py}), 144.21 (C_{py}), 158.99 (NCS, C_{py}). Найдено, %: С 46.12; Н 5.09; N 5.14; Br 28.18; S 11.46. C₁₁H₁₄NBrOS. Вычислено, %: С 45.84; Н 4.90; N 4.86; Br 27.72; S 11.13.

1,3,3а,9а-Тетрагидрофуоро[3',4':4,5][1,3]тиазоло[3,2-а]пиридин-9-ия бромид (12). Раствор 0.042 г (0.26 ммоль) брома в 1 мл хлористого метилена прибавляли при перемешивании к раствору 0.057 г (0.26 ммоль) бис(пиридин-2-ил)дисульфида в 6 мл хлористого метилена. Полученную смесь перемешивали 10 мин при комнатной температуре, затем добавляли раствор 2,5-дигидрофурана

0.036 г (0.52 ммоль) в 1 мл хлористого метилена и перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Смесь фильтровали, растворитель удаляли, полученный остаток промывали холодным гексаном и сушили в вакууме. Выход 0.108 г (80%), оранжевый порошок, т. пл. 110–112°C. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д.: 4.14–4.21 м (2H, CH_2), 4.25–4.28 м (1H, CH_2), 4.52–4.55 м (1H, CH_2), 4.93–4.96 м (1H, SCH), 6.09–6.12 м (1H, NCH), 7.65–7.68 м (1H, CH_{Py}), 7.82–7.84 м (1H, CH_{Py}), 8.20–8.24 м (1H, CH_{Py}), 8.68–8.70 м (1H, CH_{Py}). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ_{C} , м. д.: 47.28 (SCH), 74.25 (CH_2), 76.25 (CH_2), 77.24 (NCH), 122.29 (C_{Py}), 123.21 (C_{Py}), 140.61 (C_{Py}), 144.79 (C_{Py}), 157.09 (NCS, C_{Py}). Найдено, %: C 41.75; H 3.99; N 5.61; Br 31.01; S 12.59. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrNOS}$. Вычислено, %: C 41.55; H 3.87; N 5.38; Br 30.71; S 12.33.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ишигеев Роман Семенович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0843-4818>.

Амосова Светлана Викторовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2874-3725>

Потапов Владимир Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3151-6726>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Спектральные исследования проведены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования Сибирского отделения РАН.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-13-00339).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Sharma P.K., Amin A., Kumar M. // *Open Med. Chem. J.* 2020. Vol. 14. P. 49. doi 10.2174/1874104502014010049
- Chhabria M.T., Patel S., Modi P., Brahmkshatriya P.S. // *Curr. Top. Med. Chem.* 2016. Vol. 16. P. 2841. doi 10.2174/1568026616666160506130731
- Литвинов В.П., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. *Химия тиенопиридинов и родственных систем.* М.: Наука, 2006. С. 174.
- Nagaraju A., Ramulu B.J., Shukla G., Srivastava A., Verma G.K., Raghuanishi K., Singh M.S. // *Tetrahedron.* 2015. Vol. 71. P. 3422. doi 10.1016/j.tet.2015.03.087
- Mahmoud N.F.H., Balamon M.G. // *J. Heterocyclic Chem.* 2020. Vol. 57. P. 3056. doi 10.1002/jhet.4011
- Boominathan M., Nagaraj M., Maheshwaran C., Muthusubramanian S., Bhuvanesh N. // *J. Heterocyclic Chem.* 2014. Vol. 51. P. 244. doi 10.1002/jhet.1650
- El-Emary T.I., Khalil A., El-Hag Ali G.A.M., El-Adasy A.A.A.M. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* 2005. Vol. 180. P. 19. doi 10.1080/10426500490494778
- Walker K.A., Sjogren E.B., Matthews T.R. // *J. Med. Chem.* 1985. Vol. 28. P. 1673. doi 10.1021/jm00149a023
- Shi F., Li C., Xia M., Miao K., Zhao Y., Tu S., Zheng W., Zhang G., Ma N. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009. Vol. 19. P. 5565. doi 10.1016/j.bmcl.2009.08.046
- Park H., Hwang K.Y., Oh K.H., Kim Y.H., Lee J.Y., Kim K. // *Bioorg. Med. Chem.* 2008. Vol. 16. P. 284. doi 10.1016/j.bmc.2007.09.036
- Borisov A.V., Osmanov V.K., Borisova G.N., Matsulevich Zh.V., Fukin G.K. // *Mendeleev Commun.* 2009. Vol. 19. P. 49. doi 10.1016/j.mencom.2009.01.020
- Potapov V.A., Musalova M.V., Ishigeev R.S., Musalov M.V., Panov V.A., Khabibulina A.G., Amosova S.V., Bhasin K.K. // *Tetrahedron Lett.* 2016. Vol. 57. P. 5341. doi 10.1016/j.tetlet.2016.10.066
- Потанов В.А., Ишигеев Р.С., Амосова С.В. // *ЖОрХ.* 2016. Т. 52. Вып. 6. С. 922; Potapov V.A., Ishigeev R.S., Amosova S.V. // *Russ. J. Org. Chem.* 2016. Vol. 52. N 6. P. 918. doi 10.1134/S1070428016060300
- Potapov V.A., Ishigeev R.S., Amosova S.V., Borodina T.N. // *Tetrahedron Lett.* 2019. Vol. 60. P. 475. doi 10.1016/j.tetlet.2019.01.001
- Potapov V.A., Ishigeev R.S., Shkurchenko I.V., Zinchenko S.V., Amosova S.V. // *Molecules.* 2020. Vol. 25. P. 376. doi 10.3390/molecules25020376
- Потанов В.А., Ишигеев Р.С., Шкурченко И.В., Амосова С.В. // *ЖОХ.* 2019. Т. 89. Вып. 12. С. 1965; Potapov V.A., Ishigeev R.S., Shkurchenko I.V., Amosova S.V. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2019. Vol. 89. N 12. P. 2601. doi 10.1134/S1070363219120429.
- Реутов О.А., Курц А.Л., Бутин К.П. *Органическая химия.* М.: Бином. Лаборатория знаний, 2005. Т. 1. С. 407.

18. Smit V.A., Zefirov N.S., Bodrikov I.V., Krimer M.Z. // *Acc. Chem. Res.* 1979. Vol. 12. P. 282. doi 10.1021/ar50140a003
19. Растейкене Л., Грейчуте Д., Линькова М.Г., Кнунянц И.Л. // *Усп. хим.* 1977. Т. 46. С. 1041; Rasteikiene L., Greiciute D., Lin'kova M.G., Knunyants I.L. // *Russ. Chem. Rev.* 1977. Vol. 46. P. 548. doi 10.1070/RC1977v046n06ABEH002155
20. Abu-yousef I.A., Harpp D.N. // *Sulfur Rep.* 2003. Vol. 24. P. 255. doi 10.1080/01961770308047977
21. Denmark S.E., Vogler T. // *Chem. Eur. J.* 2009. Vol. 15. P. 11737. doi 10.1002/chem.200901377
22. Климова В. А. Основные микрометоды анализа органических соединений. М.: Химия, 1975, С. 101.

Regioselective Reactions of Pyridine-2-sulfenyl Bromide with Vinyl and Allyl Ethers

R. S. Ishigeev^a, S. V. Amosova^a, and V. A. Potapov^{a,*}

^aA.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Irkutsk, 664033 Russia
*e-mail: v_a_potapov@irioc.irk.ru

Received June 27, 2022; revised July 13, 2022; accepted July 14, 2022

Annulation reactions of pyridine-2-sulfenyl bromide with vinyl and allyl ethers proceeded regioselectively, but with opposite regiochemistry. Reactions with vinyl ethers led to 3-organyloxy-2,3-dihydro[1,3]thiazolo[3,2-*a*]-pyridine-4-ium bromides (91–99% yields), while allyl ethers gave 2-substituted derivatives of 2,3-dihydro[1,3]-thiazolo[3,2-*a*]pyridine-4-ium (90–98% yields). Tricyclic condensed compounds were synthesized by reactions of pyridine-2-sulfenyl bromide with cyclic ethers (2,3-dihydrofuran, 3,4-dihydro-2*H*-pyran and 2,5-dihydrofuran).

Keywords: vinyl ethers, allyl ethers, pyridine-2-sulfenyl bromide, [1,3]thiazolo[3,2-*a*]pyridinium bromides