

СОДЕРЖАНИЕ

Том 58, номер 12, 2022

Новая технологическая парадигма применения CO₂ как C1-синтона в органической химии: I.
Синтез гидроксibenзойных кислот, метанола и муравьиной кислоты

Кузнецов Н.Ю., Максимов А.Л., Белецкая И.П.

1267

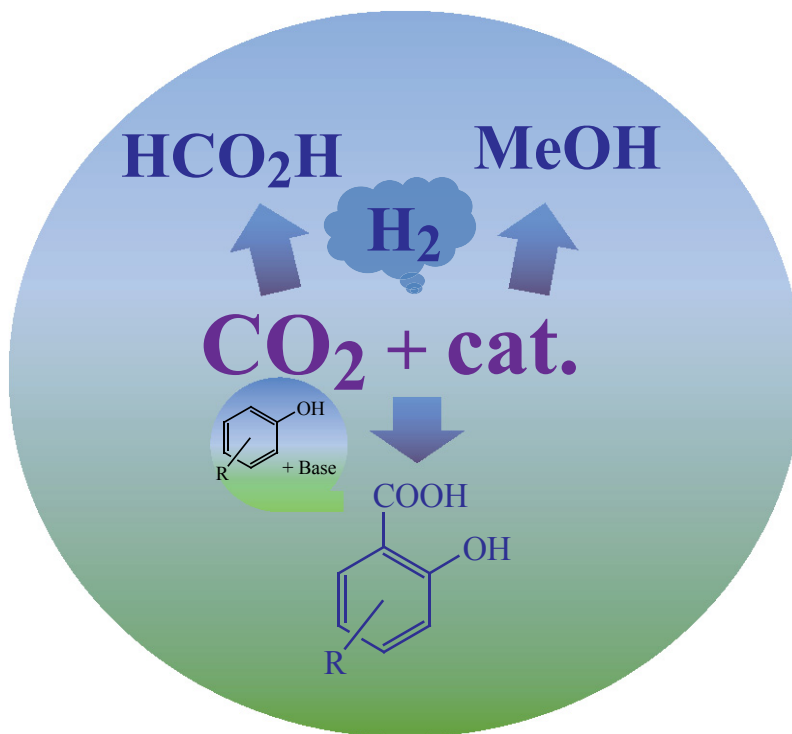
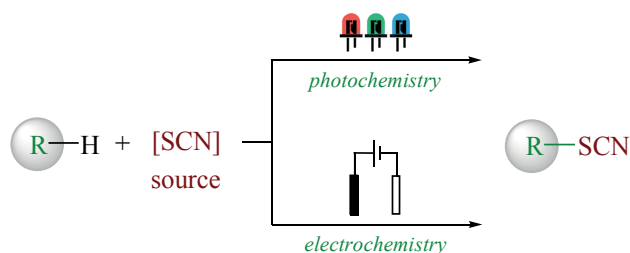


Фото- и электроиницируемые процессы тиоцианирования

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

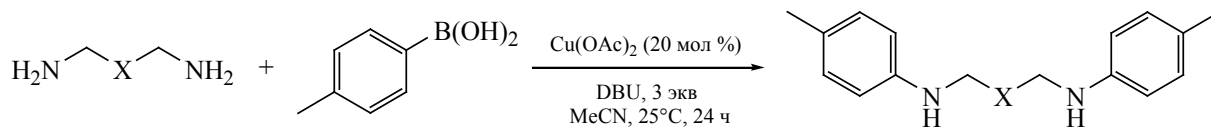
1302

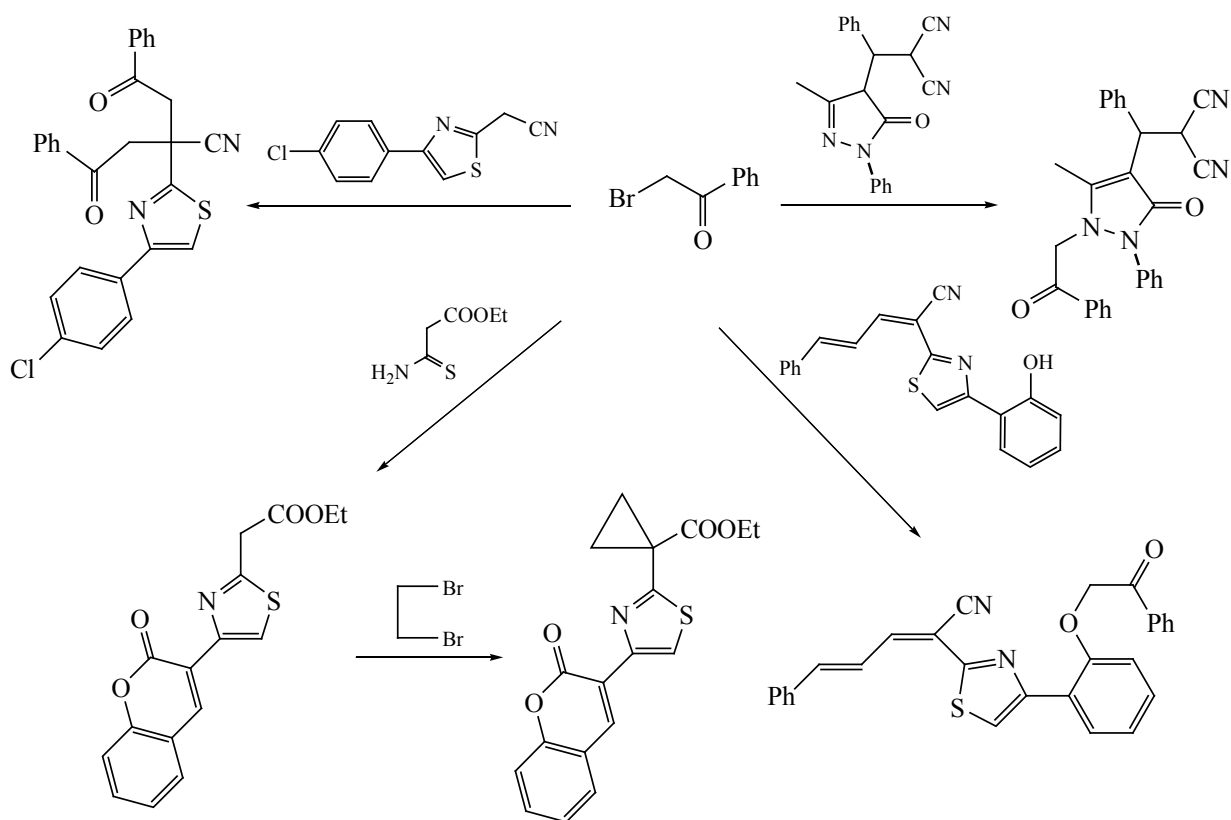
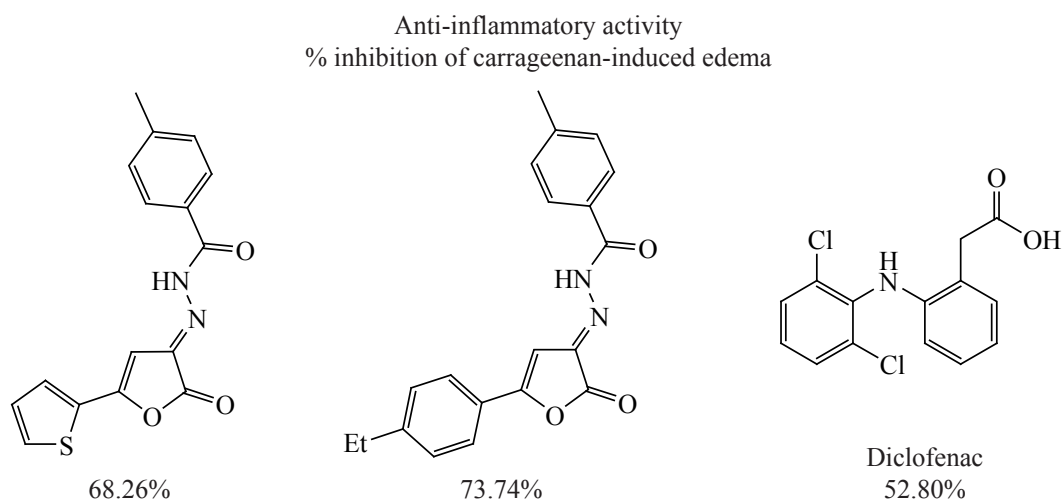


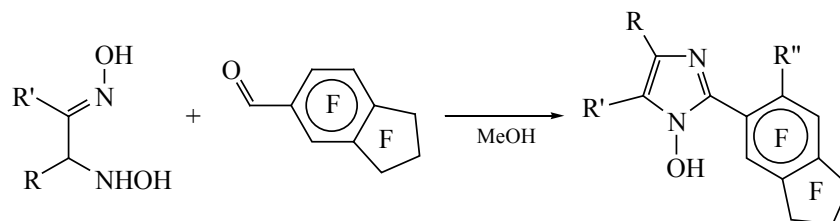
Аминирование по Чану–Ламу в синтезе N,N'-диарилпроизводных диаминов и оксадиаминов

Кулюхина Д.С., Якушев А.А., Малышева А.С., Аверин А.Д., Белецкая И.П.

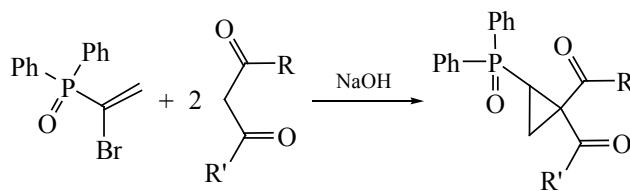
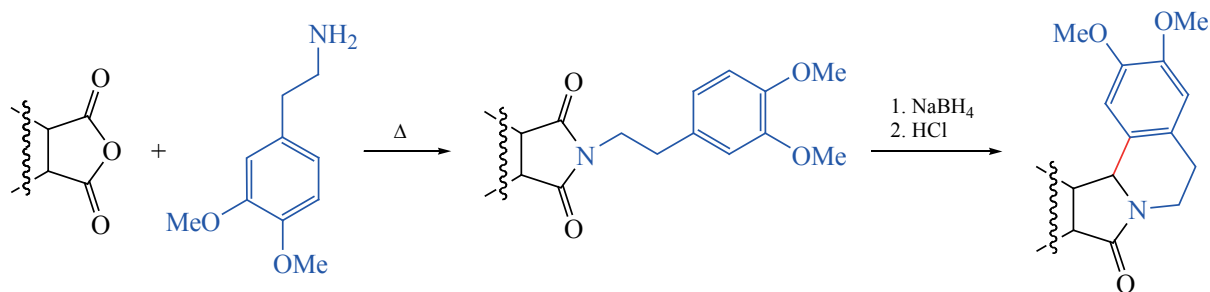
1345







КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ



АВТОРЫ ВЫПУСКА

Абдуллин М.Ф.	1387	Дяченко И.В.	1366	Овакимян М.Ж.	1393
Аверин А.Д.	1345	Игидов Н.М.	1354	Оськина И.А.	1379
Багрянская И.Ю.	1379	Краснов В.И.	1379	Паносян Г.А.	1393
Белецкая И.П.	1267	Кузнецов Н.Ю.	1267	Платонов В.Е.	1379
Белецкая И.П.	1345	Кулюхина Д.С.	1345	Погосян А.С.	1393
Битюков О.В.	1302	Липин Д.В.	1354	Сахаутдинов И.М.	1387
Бичахчян А.С.	1393	Максимов А.Л.	1267	Сахаутдинова Г.Ф.	1387
Виль В.А.	1302	Маликова Р.Н.	1387	Терентьев А.О.	1302
Виноградов А.С.	1379	Мальшева А.С.	1345	Тихонов А.Я.	1379
Гаспарян Г.Ц.	1393	Махмудов Р.Р.	1354	Хрусталев В.Н.	1366
Денисова Е.И.	1354	Мулина О.М.	1302	Шипиловских Д.А.	1354
Дердзян Л.В.	1393	Мустафин А.Г.	1387	Шипиловских С.А.	1354
Дороватовский П.В.	1366	Ненайденко В.Г.	1366	Якушев А.А.	1345
Дяченко В.Д.	1366	Нугуманов Т.Р.	1387		

УДК 547.291; 542.941.7

НОВАЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ПАРАДИГМА ПРИМЕНЕНИЯ CO₂ КАК C1-СИНТОНА В ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ: I. СИНТЕЗ ГИДРОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ, МЕТАНОЛА И МУРАВЬИНОЙ КИСЛОТЫ

© 2022 г. Н. Ю. Кузнецов^{a, b, *}, А. Л. Максимов^a, И. П. Белецкая^c

^a ФГБУН «Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН» (ИНХС РАН),
Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 29

^b ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН» (ИНЭОС РАН),
Россия, 119991 Москва, ул. Вавилова, 28

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

*e-mail: nkuznff@ineos.ac.ru

Поступила в редакцию 12.10.2022 г.

После доработки 22.10.2022 г.

Принята к публикации 24.10.2022 г.

Неконтролируемый рост концентрации CO₂ в атмосфере Земли – причина все ускоряющегося глобального потепления. Разогревание атмосферы и рост парциального давления CO₂ провоцируют множественные негативные, катастрофические явления глобального масштаба. В тоже время CO₂ – уникальный и практически неисчерпаемый источник синтетического углерода (C1-синтон). В различных странах уже более 20 лет проводится хорошо финансируемое, обеспеченное разнообразной научно-промышленной инфраструктурой, масштабное изучение процессов трансформации CO₂ в химически ценные продукты (карбоновые кислоты, линейные органические карбонаты, мочевины и ее производные, метанол, диметилловый эфир, индустриальные газы – CO, метан, высшие углеводороды, продукты тонкого органического синтеза) для сокращения выбросов CO₂ в атмосферу. В России данная проблема осталась практически незамеченной. Поэтому авторы поставили задачу в данном обзоре привлечь внимание химиков к возможностям использования CO₂ в синтезе и тем достижениям, которые достигнуты в этом вопросе, в частности, синтезе гидроксibenзойных кислот, метанола и муравьиной кислоты.

Ключевые слова: углекислый газ, CO₂, C1-синтон, реакция Кольбе–Шмитта, салициловая кислота, метанол, муравьиная кислота, катализ

DOI: 10.31857/S0514749222120011, **EDN:** MWLQFQ

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

1. СОСТОЯНИЕ И ПУТИ ХИМИЧЕСКОГО РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ ЭМИССИИ CO₂
2. ПУТИ ТРАНСФОРМАЦИИ CO₂ В ИНДУСТРИАЛЬНО ЦЕННЫЕ ПРОДУКТЫ
 - 2.1. СИНТЕЗ ГИДРОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ КАРБОКСИЛИРОВАНИЕМ ФЕНОЛОВ

2.2. КАТАЛИТИЧЕСКОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ CO₂ В МЕТАНОЛ2.3. КАТАЛИТИЧЕСКОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ CO₂ В МУРАВЬИНУЮ КИСЛОТУ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ВВЕДЕНИЕ

Не существует сегодня соединения, получившего такого пристального внимания во всем мире, как углекислый газ (CO₂). Углерод – ключевой элемент, основа существования жизни на Земле и разнообразия органических молекул. Молекула CO₂ выступает универсальным углеродным медиатором, связывая «живую» и «неживую» материю, а вместе с водой и солнечным светом CO₂ образует «жизненную триаду» необходимую для воспроизводства и роста живых систем. Не удивительно поэтому, что общее количество «живого» ежегодно рециркулируемого углерода земной и морской среды представляет огромное количество материи – около 200 Гт (в расчете на чистый углерод CO₂) [1]. В последние десятилетия деятельность человека, связанная с сжиганием и переработкой ископаемых источников углеводородов, строительством, сельским хозяйством и т.д., стала еще одной причиной значительной эмиссии CO₂, общее количество которой превышает 10 Гт/г. Половину количества этого антропогенного CO₂ био- и гидросфера успевает поглотить, тогда как вторая половина просто накапливается в атмосфере Земли, приводя к крайне опасному явлению – избыточному «парниковому эффекту», ответственному за постоянное увеличение температуры. В качестве примера приведен график изменения средней

температуры в апреле в период с 1880 по 2022 гг. (рис. 1) [2] (ссылка на интернет-ресурс).

График демонстрирует выраженную тенденцию аномального температурного роста (красная линия тренда), составляющего в среднем +0.79°C за вековой период. Особенно примечательно устойчивое повышение температуры с 2016 г. При этом общий рост значений температуры коррелирует с изменением концентрации CO₂ в атмосфере.

Последствия аномального увеличения температуры имеют множественные негативные эффекты. Согласно климатическому прогнозу на 2016–2035 гг. (Special Report on Emission Scenarios (SRES) сценарий A1B) только на Европейской территории температурный эффект в летний сезон приведет к снижению количества осадков на 10–20% [1], что очевидным образом негативно скажется на урожайности сельскохозяйственных культур. Из-за глобального потепления уже сейчас нарастает сила и частота экстремальных явлений (разрушительных циклонов 4-й и 5-й категорий, аномальных волн тепла и холода) [1]. В результате роста парциального давления CO₂ в атмосфере возникает эффект подкисления мирового океана, что приводит к гибели кораллов и некоторых видов планктона, адсорбирующих CO₂ в процессе жизнедеятельности [1].

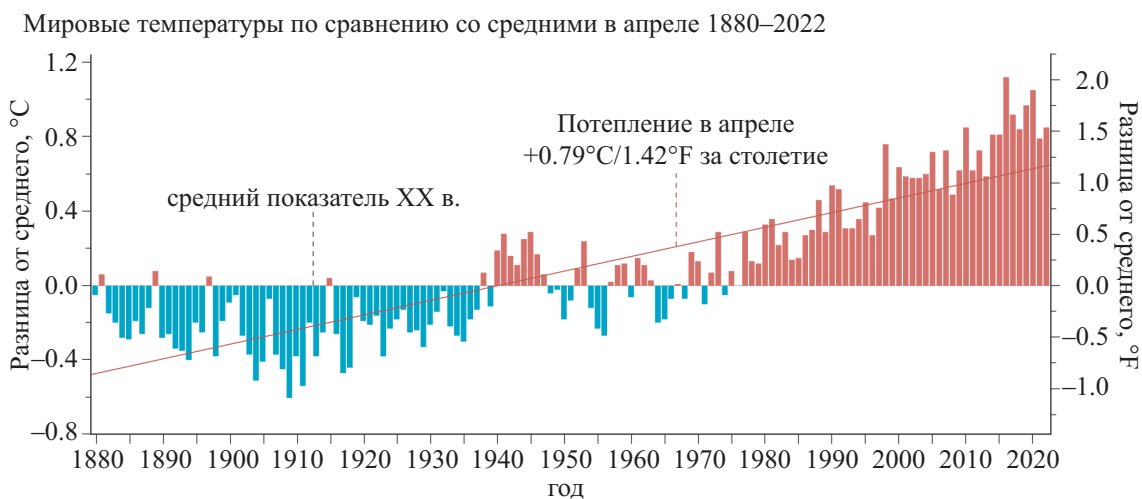


Рис. 1. Глобальная температура Земли в апреле месяце 1880–2022 гг. [2]

Частичное таяние льдов и подъем уровня мирового океана, вызванные потеплением, страшны еще и тем, что большинство людей живет на побережьях. Площади земли, находящиеся под угрозой затопления, составляют 2% мировой территории, тогда как количество населения на этих территориях в динамике составляет 10–12% от мирового (к 2060 г. до 1.4 млрд. чел.) [3, 4]. Прогнозируемый подъем океанического уровня при неблагоприятном росте температуры из-за «парникового эффекта» составляет по разным сценариям в области 1.0–1.5 м. Такой подъем уровня воды приведет к затоплению многих экономически важных прибрежных регионов. В частности, будет затронута плодородная дельта Нила в Египте, а в Бангладеш под водой может оказаться от 12 до 28% территории страны. Под угрозой находятся огромные прибрежные города США, Индии, Китая и Европы [4]. Особое беспокойство вызывают климатические изменения в арктических областях. Ледяной щит арктических морей сокращается и может полностью исчезнуть в летние месяцы в ближайшем будущем. Как следствие роста температуры воды усилится эмиссия в атмосферу растворенного в воде CO₂. Много более катастрофические последствия потепления ожидаются на материковой части арктического региона. В ближайшие 30 лет таяние вечной мерзлоты нанесет ущерб экономике России в 422–865 млрд. руб. из-за расходов на инфраструктуру и ликвидацию последствий техногенных аварий, в зависимости от скорости индустриализации и урбанизации Российской Арктики [5–7]. Ожидается также усиление эмиссии CO₂ и метана из газогидратов (клатратные соединения метана с кристаллами льда), а «парниковый эффект» последнего, как «потенциал парникового эффекта» (GWP)¹, в 23 раза сильнее относительно GWP CO₂ [1, 8]. Изменение климата касается,

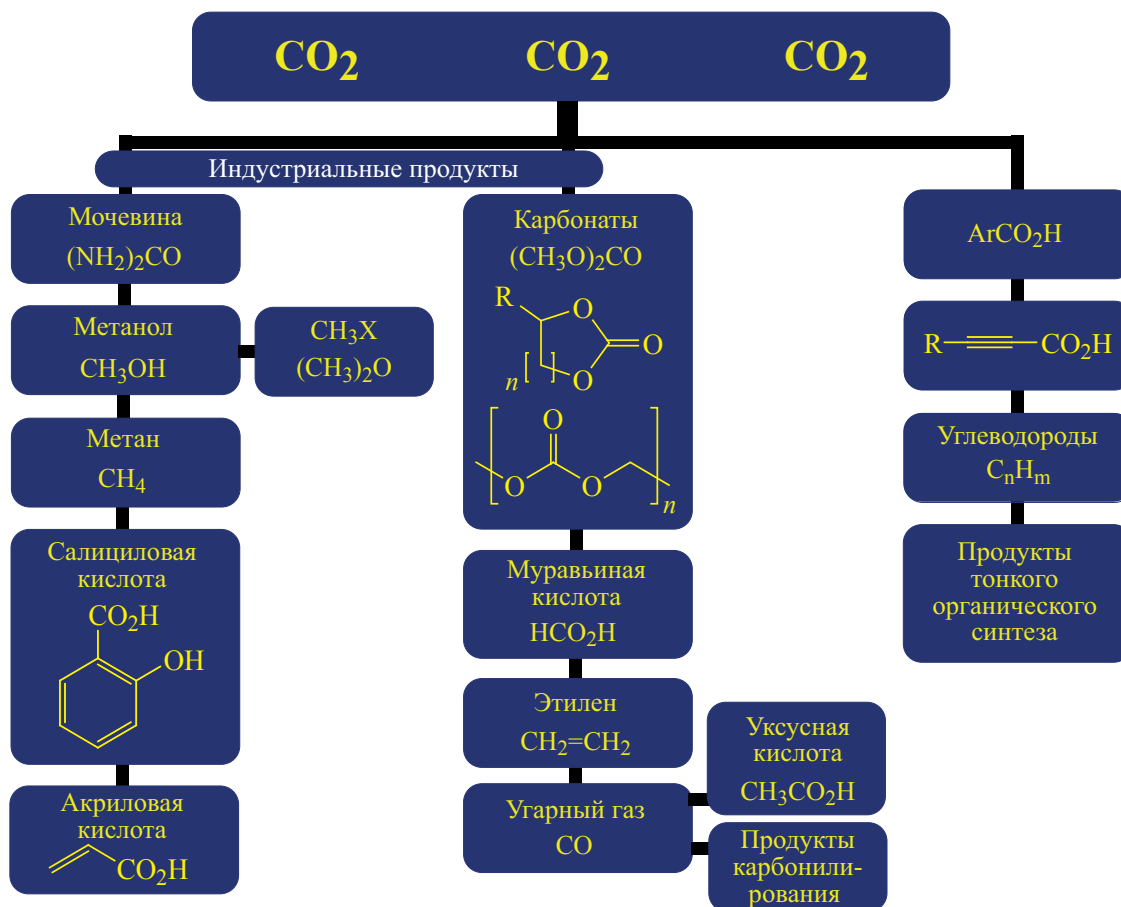
¹ GWP Потенциал парникового эффекта – индекс, основанный на радиационных свойствах хорошо смешанных парниковых газов, измеряемый как радиационное воздействие единицы массы данного хорошо смешанного парникового газа в сегодняшней атмосфере, просуммированный через выбранный временной интервал в сравнении с CO₂. GWP представляет собой комбинированный эффект разной продолжительности времени, в течение которого парниковые газы остаются в атмосфере и их относительной эффективности в поглощении уходящего инфракрасного излучения. Киотский протокол основан на GWP рассчитанный за 100-летний период.

прежде всего, таких важных для человека элементов, как воздух, вода и почва – снижается качество и доступность чистой воды, происходит деградация прибрежных и открытых океанических вод, загрязнение городского воздуха, ускоренное истощение, опустынивание и загрязнение культивируемых почв. При этом серьезное сокращение биосферы, уничтожение лесов, эксплуатация рыбных и животных ресурсов имеет глубокое и сложное негативное воздействие на климат. Для преодоления угрозы нарастающих климатических изменений, на межгосударственном уровне в рамках Парижского соглашения по климату установлены задачи по снижению эмиссии парниковых газов [9]. Большинство индустриальных стран разработали и реализуют долгосрочные программы сокращения выбросов углекислого и других парниковых газов. В частности, Европейский союз к 2030 г. должен сократить эмиссию парниковых газов на 55%, а к 2050 г. стать климат-нейтральным государственным объединением [10]. Согласно отчету EDGAR (The Emissions Database for Global Atmospheric Research) 2021 г., в ключевых странах-эмитентах CO₂ (Россия, США, ЕС, Индия, Япония, за исключением Китая, где эмиссия увеличивается) наметилась тенденция к снижению выбросов углекислого газа, однако, только Евросоюз четко обозначил полную углеродную нейтральность [11].

1. СОСТОЯНИЕ И ПУТИ ХИМИЧЕСКОГО РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ ЭМИССИИ CO₂

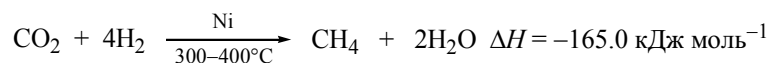
Вместе с тем острейшая климатическая проблема, связанная с CO₂, открыла перед химиками возможность рассмотреть эту молекулу как уникальный и практически неисчерпаемый источник углерода в виде C1-синтона. Мировым научным и индустриальным сообществом предприняты колоссальные совместные усилия для развития эффективных процессов извлечения CO₂ из воздуха и промышленных газов и превращения его ценные химические соединения (схема 1), такие как карбоновые кислоты (включая ненасыщенные производные), линейные и циклические карбонаты, мочевины и ее производные, метанол, диметилловый эфир, индустриальные газы – CO, метан, высшие углеводороды и множество структурно сложных органических соединений [12–22].

Схема 1. Ценные продукты из углекислого газа



Следует подчеркнуть, что в ЕС, Великобритании, Канаде, Японии, Китае, США, Индии, Австралии и др. странах существует не просто программа, а разработана единая научно-промышленная стратегия развития в направлении нулевой эмиссии и утилизации CO₂. Для реализации этой стратегии привлечены многочисленные научные лаборатории при институтах и университетах с разнообразной научной инфраструктурой для интенсивных и качественных исследований в области CCUS (CO₂ Capture, Utilisation, Transport and Storage) [23]. В частности, Европейский консорциум исследовательской инфраструктуры (ERIC) – юридическое лицо в соответствии с законодательством ЕС, цель которого – создание и управление через своих членов исследовательской инфраструктурой европейского значения на неэкономической основе. ERIC предлагает открытый транснациональный доступ исследователям из промышленных компаний, малых и средних предприятий бизнеса, а также объединенных коллективов из промыш-

ленности и научных образовательных исследовательских учреждений к более чем 80 исследовательским центрам CCUS мирового класса по всей Европе. Объекты инфраструктуры находятся в 18 странах Европы, включающих множество современных синхротронных установок, центров нейтронного излучения, расчетных компьютерных центров, ЯМР, исследовательских институтов (Австрия, Хорватия, Чехия, Венгрия, Германия, Великобритания, Италия, Польша, Румыния, Словения, Франция, Испания, Швейцария и др.). Исследования ведутся при участии энергетических, нефтегазовых промышленных партнеров (Électricité de France; TotalEnergies), чем обеспечивается доступ к пилотным установкам для тестирования новых технологий и катализаторов с возможностью имплементации результатов для практического применения. В период с 2016 по 2020 гг. реализовывался крупный проект Power-to-Gas [24], – разработка технологий метанирования CO₂ через каталитический или биологический

Схема 2. Реакция метанирование CO₂ Сабатье (1902 г.)

бактериальный пути. В основе технологии промышленного метанирования лежат источники возобновляемой электроэнергии, предоставляющие электрический ток для электролиза воды и получения водорода. Последний в ходе реакции Сабатье (схема 2) восстанавливает углекислый газ в метан [25, 26], направляющийся в существующую газовую инфраструктуру и далее потребителям.

Поскольку программа Power-to-Gas завершилась в 2020 г., задачей построенных в рамках проекта мощностей стало достижение уровня конкурентоспособности к 2025 г. Существующая энергетическая дорожная карта ЕС предполагает сокращение выбросов парниковых газов к 2050 г. на 80–95% за счет внедрения экологически устойчивых и экономически целесообразных источников энергии [27].

В США поддержка исследований по CO₂ имеет выраженный практический характер и обладает высоким уровнем финансирования со стороны государства и крупного бизнеса. Департамент энергетики США (DOE) поддерживает долгосрочную программу исследований и разработок по CCS (Carbon Capture and Storage) [28], включенную в более общую энергетическую программу по ископаемому топливу FECM (Fossil Energy and Carbon Management Research, Development, Demonstration, and Deployment program) [29]. В период с 2010 по 2021 гг. только на программу FECM Конгресс США выделил огромную сумму в \$ 7.3 млрд. (эквивалентно ~ 438 млрд. руб.), основная часть которой была направлена на CCS. Кроме того, Конгресс выделил единовременные ассигнования в размере \$ 3.4 млрд. для CCS в Законе о восстановлении и реинвестировании Америки от 2009 г. (ARRA; PL 111-5). Конгресс поддержал продолжающиеся федеральные инвестиции в исследования и разработки в области CCS, включая финансовую поддержку демонстрационных проектов посредством процесса ассигнований и повторных разрешений Министерства энергетики на исследования, предусмотренные Законом об энергетике 2020 г. (раздел Z Закона о сводных ассигнованиях, 2021 г.; P. L. 116-260). Краеугольным камнем инновацион-

ных исследований США в области CCS выступает National Carbon Capture Center (NCCC), позволяющий заполнить пробел между научными лабораторными исследованиями и созданием коммерческих технологических процессов во всех основных направлениях CCS [30]. Спонсорами исследований помимо DOE выступают и крупные промышленные партнеры (Southern Company, British Petroleum, American Electric Power, TotalEnergies, ExxonMobil, Peabody и др.). Прогнозируется, что по мере укрупнения установок и увеличения мощностей метанирования и других химических превращений возникнет проблема выработки достаточного количества «зеленого» CO₂, доступные запасы которого будут сокращаться. Таким образом, технологии извлечения CO₂ из воздуха и газов электростанций и энергетических установок будут играть все большую роль. Согласно оценкам для выполнения сценария «нулевой эмиссии» в США потребуется 1.8 Гт CO₂ ежегодно и 1000 заводов по его улавливанию [31], что, по-видимому, может быть спроецировано и на другие страны-участники Парижского соглашения.

На основании приведенных фактов можно утверждать, что уже сейчас заложена основа новой промышленной революции – переход на эффективные экологически нейтральные процессы с так называемым низким «углеродным следом» и соответствующей глубокой перестройкой энергетического, транспортного и промышленного секторов экономики. В этом контексте имеет большое значение разработка процессов карбоксилирования в синтезе мономеров для полимеризации, лекарственных субстанций, промышленных растворителей и крупнотоннажных химикатов (метанол, муравьиная кислота, диметилкарбонат, мочевины, метиламины и т.д.) для того, чтобы конечный коэффициент «углеродного следа» в продукте и воздействие на климат было минимальным. Стимулирование перехода промышленного сектора различных стран на «зеленые» технологии предполагает введение специального трансграничного налога на «углеродный след» СВМ (Carbon Border Adjustment Mechanism). Планируется, что

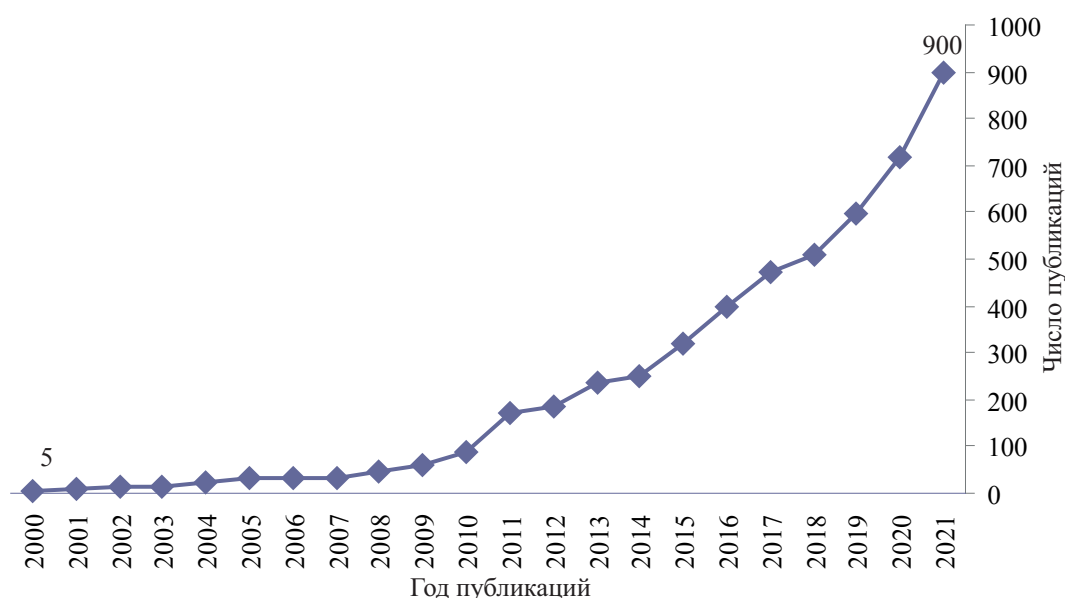


Рис. 2. Изменение публикационной активности по термину «Carbon capture and utilization» в Scopus

так называемый «углеродный налог» на наиболее «углеродинтенсивные» товары (цемент, железо и сталь, алюминий, удобрения, электроэнергия) начнет взиматься с 2026 г. в ЕС [32], а в перспективе – на нефть нефтепродукты и газ. Оценочно в России к 2030 г. дополнительная налоговая нагрузка из-за СВАОМ может составить 191–760 млрд. руб./г. [33], что будет оказывать серьезное давление на российскую промышленность (и аналогичных стран-поставщиков нефтехимического сырья) и наоборот оказывать финансовую поддержку странам с

продвинутой «зелеными» технологиями. Все эти глубокие изменения объективно отражаются в экспоненциальном росте числа публикаций по теме использования углекислого газа. В качестве примера приведены графики публикационной активности из базы данных Scopus за период с 2000 по 2021 гг. по ключевым словам: «carbon capture and utilization» (CCU) (рис. 2) и «CO₂» (рис. 3).

Как видно из графиков, за последние 20 лет рост числа публикаций связанных с CO₂ составил

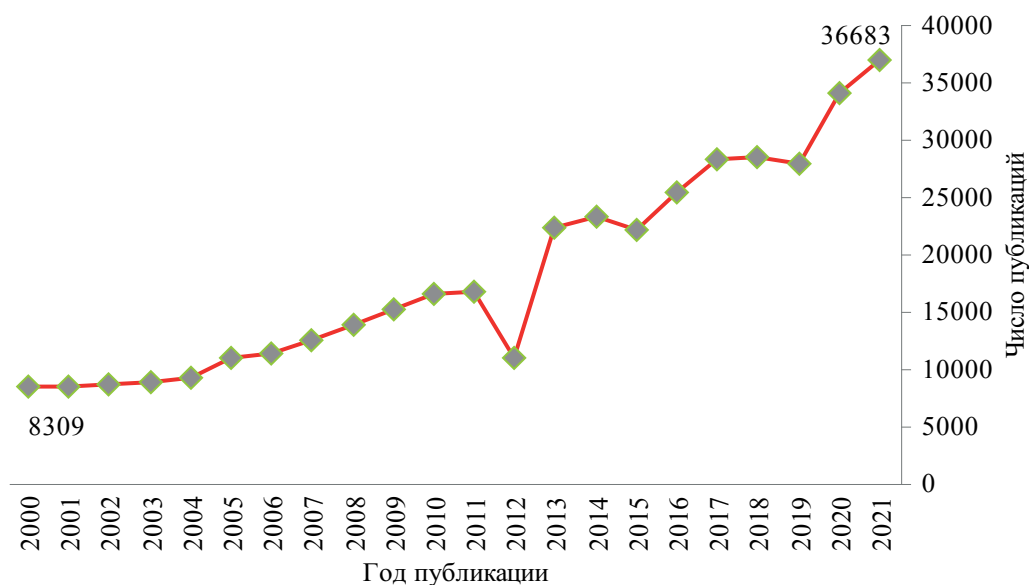
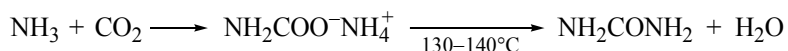


Рис. 3. Изменение числа публикаций по термину «CO₂» в Scopus

Схема 3. Первый синтез мочевины из CO₂ Базарова (1868 г.)

более чем в 4 раза, но наиболее взрывной рост в 180 раз отмечается для темы «carbon capture and utilization». Публикации по CO₂ (рис. 3) охватывают все области знаний и отражают общий интерес к климатической повестке, тогда как прогресс по теме CCU (рис. 2) находится в полной взаимосвязи с началом финансовой поддержки исследований с 2010 г. При этом, кроме прямой практической направленности, интерес ученых к молекуле CO₂ обусловлен фундаментальной проблемой ее химической инертности и поиску новых методов вовлечения CO₂ в современные химические процессы, включая каталитические, электро- и фотохимические реакции. Благодаря этим мощным стимулам направления, связанные с молекулярными превращениями CO₂, находятся на вершине текущих мировых исследований.

Проводя анализ научных статей за период 2000–2022 гг. по химическим превращениям углекислого газа, индексируемых той же базой данных Scopus с учетом Российской аффилиации авторов, можно сделать интересные выводы: во-первых, систематических исследований посвященных новым трансформациям CO₂ за последние 22 г. в России не проводилось, а основными темами исследований стали синтез карбонатов и поликарбонатов [34–45], разные процессы восстановления CO₂ в низкомолекулярные промышленные продукты (метанол, диметилкарбонат, производные муравьиной кислоты) [46–53]; во-вторых, имеется чрезвычайно мало работ по изучению карбоксилирования органических соединений [54–56], хотя эта тема очень популярна в мире. Это достаточно необычно и, тем более, удивительно, что основы химического использования углекислого газа еще в 1868 г. заложил русский химик Александр Иванович Базаров, когда из CO₂ и NH₃ впервые осуществил прямой синтез мочевины (схема 3) [57, 58], ранее полученной Фридрихов Вёлером в 1828 г. изомеризацией цианата аммония [59]. В настоящее время Базаровский синтез мочевины один из самых масштабных химических процессов с использованием CO₂, составлявший в 2020 г. около 229 млн. т [60].

2. ПУТИ ТРАНСФОРМАЦИИ CO₂ В ИНДУСТРИАЛЬНО ЦЕННЫЕ ПРОДУКТЫ

2.1. СИНТЕЗ ГИДРОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ КАРБОКСИЛИРОВАНИЕМ ФЕНОЛОВ

С точки зрения синтетической химии, CO₂ – исключительно предпочтительный реагент, поскольку это самый доступный, не токсичный, негорючий, дешевый и возобновляемый «зеленый» источник углерода. Все реакции CO₂ можно разделить на два типа: с сохранением (карбонаты, карбаматы, мочевины, неорганические карбонаты, их полимерные аналоги) или уменьшением степени окисления углерода [карбоновые кислоты (+3), HCOOH(+2), CO(+2), H₂CO(0), CH₃OH(–2), CH₄(–4) и др.]. Для последних требуется значительная затрата энергии (особенно при достижении степени окисления +2 и ниже), так как молекула CO₂ очень стабильна и находится глубоко внизу по потенциальной энергии [$\Delta G(\text{CO}_2) = -396$ кДж/моль]. Поэтому традиционные способы вовлечения CO₂ в реакции органического синтеза предполагают формирование реакционноспособных нуклеофильных производных. В случае связывания CO₂ – это неорганические анионы или амины, для реакций карбоксилирования – металлоорганические соединения, при восстановительных реакциях с использованием водорода – металлгидридные интермедиаты, а для радикальных реакций – соответствующие анион-радикалы. В органическом синтезе карбоксилирование реализуется через металлоорганические соединения с поляризованной связью С-металл, в основном, литий- и магний-органические. Такие реакционноспособные реагенты налагают ограничения как по функциональным группам, присутствующим в реагентах, так и реакционной среде (безводной и инертной). Применение менее активных цинк- и бор-органических соединений более удобно, но также требует дополнительной префункционализации. Перспективным методом, безусловно, можно считать СН-карбоксилирование, когда осуществляется селективная каталитическая активация доступных СН-связей в молекуле с помощью направляющих групп или в присутствии

основания. Что касается большого класса восстановительных процессов CO_2 промышленного назначения, то здесь эффективны методы с использованием водорода и разнообразных гомо- и гетерогенных каталитических систем. Водород, выступая сильным восстановителем, обеспечивает отрицательную энергию Гиббса всего химического процесса, а подбор катализатора и условий проведения реакции позволяет получать целый спектр ценных продуктов. Таким образом, решение «энергетической» проблемы активации CO_2 – одна из основных при реализации любых химических процессов его трансформации. Без сомнения, главной движущей силой развития химических методов трансформации CO_2 выступает успешная реализация проектов промышленного синтеза на его основе, для чего требуется соблюдение баланса востребованности продукта и его себестоимости. На сегодняшний день целесообразны и успешно реализованы промышленные производства мочевины, гидроксibenзойных кислот из фенолята по реакции Кольбе–Шмитта, метанола, «зеленого» метана, оксида углерода(II), муравьиной кислоты, циклических и поликарбонатов. Кроме мочевины, одно из старейших производств – получение салициловой кислоты (схема 4) [61]. Первооткрыватель метода Кольбе пропускал поток углекислого газа через железную реторту с безводным чрезвычайно гигроскопичным фенолятом натрия при 180°C , при этом образовывался фенол, отгоняющийся из реакционной смеси при нагревании до $220\text{--}250^\circ\text{C}$. Таким способом получают салициловую кислоту с выходом не более 50% [62, 63].

Шмитт модифицировал метод Кольбе [64], проводя карбоксилирование фенолята под давлением CO_2 при $120\text{--}130^\circ\text{C}$, что позволило добиться практически количественного выхода продукта. В модификации Марасса устранена трудоемкая стадия получения безводного фенолята через использование карбоната калия [65, 66]. Реакция Кольбе–Шмитта стала основой промышленного метода синтеза салициловой кислоты [61], где используют безводный фенолят натрия, который нагревают при 100°C и 5 атм. CO_2 , а затем карбоксилируют несколько часов при $150\text{--}160^\circ\text{C}$. В качестве примесей образуются 2- и 4-гидроксиизофталевые кислоты, 4-гидроксibenзойная кислота. Последняя получается в виде целевого продукта при проведении карбоксилирования феноксида калия при 190°C . Карбоксилированием *m*-аминофенола в растворе KHCO_3 при 85°C и 30 атм. CO_2 получают *n*-аминосалициловую кислоту. Показано, что на первой стадии феноксид калия и CO_2 при температурах от 20 до 70°C образуют карбонатный комплекс **K1–K4** (схема 4), структура которого точно не определена [67]. Выше 70°C этот комплекс не стабилен и термически разлагается на исходные компоненты. В родственном $\text{Co}(\text{Salen})\text{-}2,4\text{-динитрофенолятном}$ комплексе (**A**) CO_2 под давлением внедряется по связи Co-O , образуя равновесную смесь карбонатных комплексов бетаинового (**B**) и циклического (**C**) строения, что подтверждается ИК спектрами [68].

В то же время сам карбонатный комплекс **K** – побочный продукт, а не интермедиат на координате реакции Кольбе–Шмитта, так как только

Схема 4

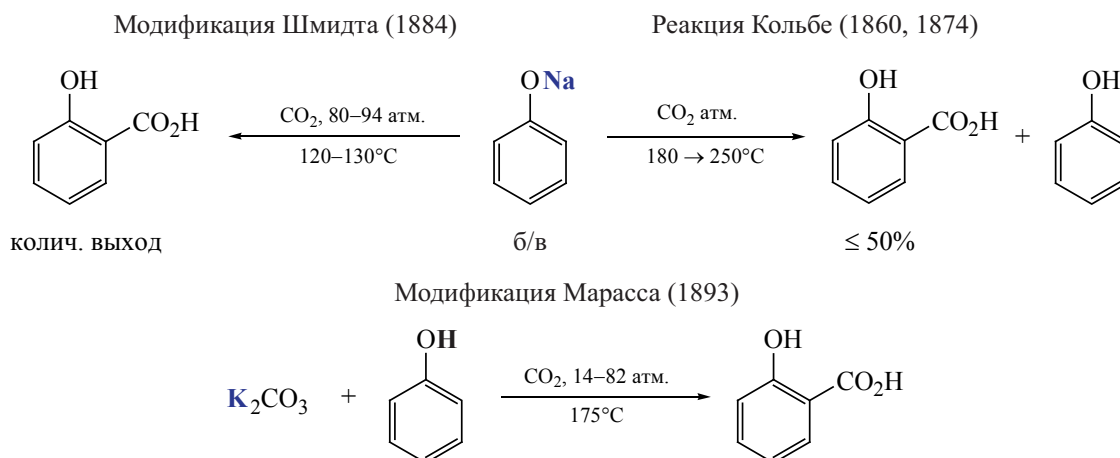
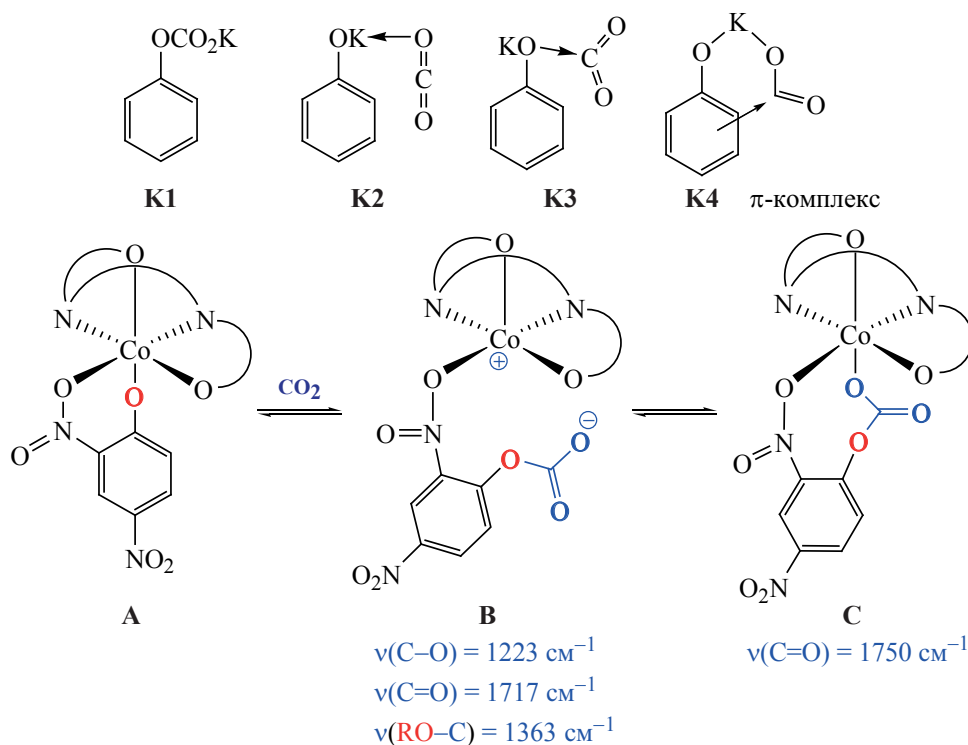


Схема 5



разложение **К** при температурах выше 120°C под давлением CO₂ приводит к образованию салициловой кислоты. Поэтому особенно привлекательно выглядят результаты по низкотемпературному получению салициловой кислоты [69].

При 50 атм. CO₂ и 20°C происходит быстрое карбоксилирование фенолята калия – всего за 5 мин образуется смесь салициловой и *para*-гидроксибензойной (**ПГБК**) кислот (~2:1, 20%) вместе с карбонатным комплексом (схема 6). Последний совершенно инертен к дальнейшим превращениям, так как состав реакционной смеси не изменяется со временем. Комплекс селективно образуется из фенолята калия за 24 ч при атмосферном давлении CO₂. Циклическое 3-х кратное

нагревание смеси при 150°C в атмосфере азота и повторное действие CO₂ при 30°C позволяет достичь 47% выхода смеси кислот. Во время термического разложения карбонатного комплекса карбоксилирования не происходит, если CO₂ удаляется из сферы реакции. Эта находка открывает возможность мягкого управляемого проведения реакции Кольбе–Шмитта. Селективность образования ПГБК значительно увеличивается при использовании тетраалкиламмониевых фенолятов и достигает 96–100% (схема 7) [70].

Из-за недостаточной термической стабильности аммониевых солей температура реакции ограничена 125°C. Наилучший выход ПГБК (56%, селект. 97%) достигался с PhO⁻Me₄N⁺ при исполь-

Схема 6

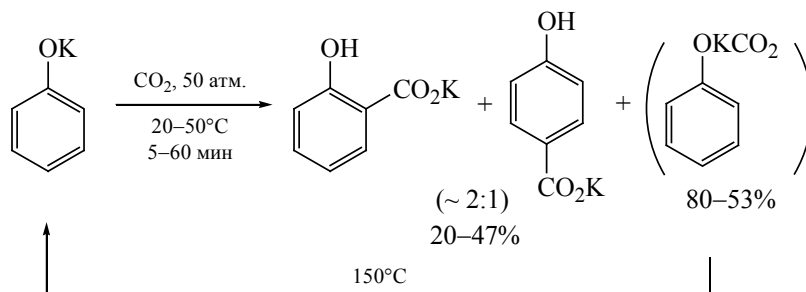
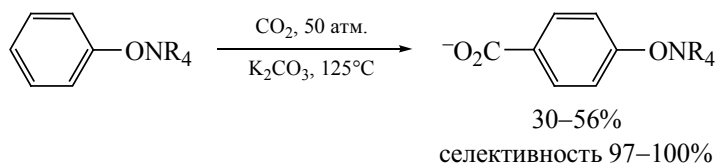


Схема 7



R = Me, Et, Pr, Bu.

зовании добавки 3.4 экв K_2CO_3 . Также было изучено влияние других катионов (Rb^+ , Cs^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Ba^{2+}) на протекание карбоксилирования фенолов [71]. Было найдено, что карбоксилирование фенолятов магния, кальция и бария при $260^\circ C$ дает смесь салициловой, ПГБК и дикарбоновых кислот (4- и 2-гидроксиизофталевые кислоты) с высоким общим выходом (схема 8).

Заметно влияние двухвалентных металлов на выход и селективность образования салициловой кислоты, где наилучший результат показал фенолят магния.

Значительный прогресс в гидроксильровании фенолов был достигнут при использовании добавки мезитола (схема 9) [72]. Генерированное из гидрида натрия и соответствующего фенола натриевое производное нагревают в условиях синтеза Кольбе при $185^\circ C$ и 1 атм. CO_2 , что дает 38% салициловой кислоты (2% ПГБК). Однако добавка 0.5 экв мезитола удваивает выход продукта до 76% (11% ПГБК), а 1 экв мезитола приводит к увеличению выхода до 82% (12% ПГБК), а также увеличению скорости реакции (схема 9). В найденных условиях реакция эффективна для широкого спектра фенолов, включая донорные алкил-, метокси-, *N,N*-диметиламино- и слабоакцепторные заместители хлор и бромфенолы. В случае же сильно

акцепторной нитро-группы, карбоксилирование 3-нитрофенола не идет совсем.

На новый уровень реакцию Кольбе–Шмитта выводит ферментативное карбоксилирование, давая возможность перейти от условий нефтехимического синтеза к методам биосовместимой «зеленой» химии. Условия биокатализа кардинально отличаются от высокотемпературного синтеза в безводных условиях с агрессивными щелочными реагентами, что может решить перманентные проблемы с региоселективностью карбоксилирования и последующей очисткой [73–75].

Особенно интересные результаты получены для процесса с применением обратимой декарбоксилазы салициловой кислоты (ДСА), продуцируемой дрожжевыми грибами *Trichosporon moniliforme* WU-0401 [76]. ДСА в водном насыщенном растворе (3М) $KHCO_3$ превращает фенол 40 мМ при $30^\circ C$ за 9 ч в салициловую кислоту (27%) со 100% селективностью (схема 10).

Под действием фермента в реакцию карбоксилирования вступают резорцин (1,3-дигидрокси-), пирокатехин (1,2-дигидрокси-) и *m*-аминофенол, что указывает на хорошую субстратную толерантность ДСА. Более детальное исследование показало высокую эффективность ДСА для получения *n*-аминосалициловой кислоты (схема 11) [77].

Схема 8

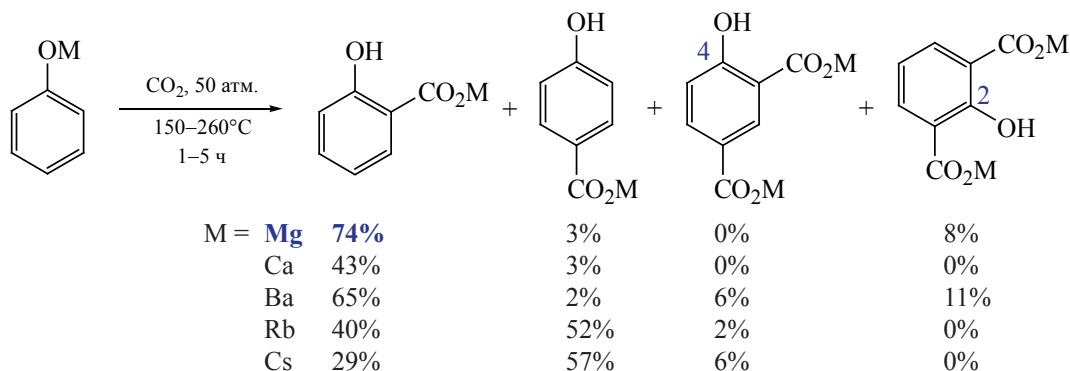
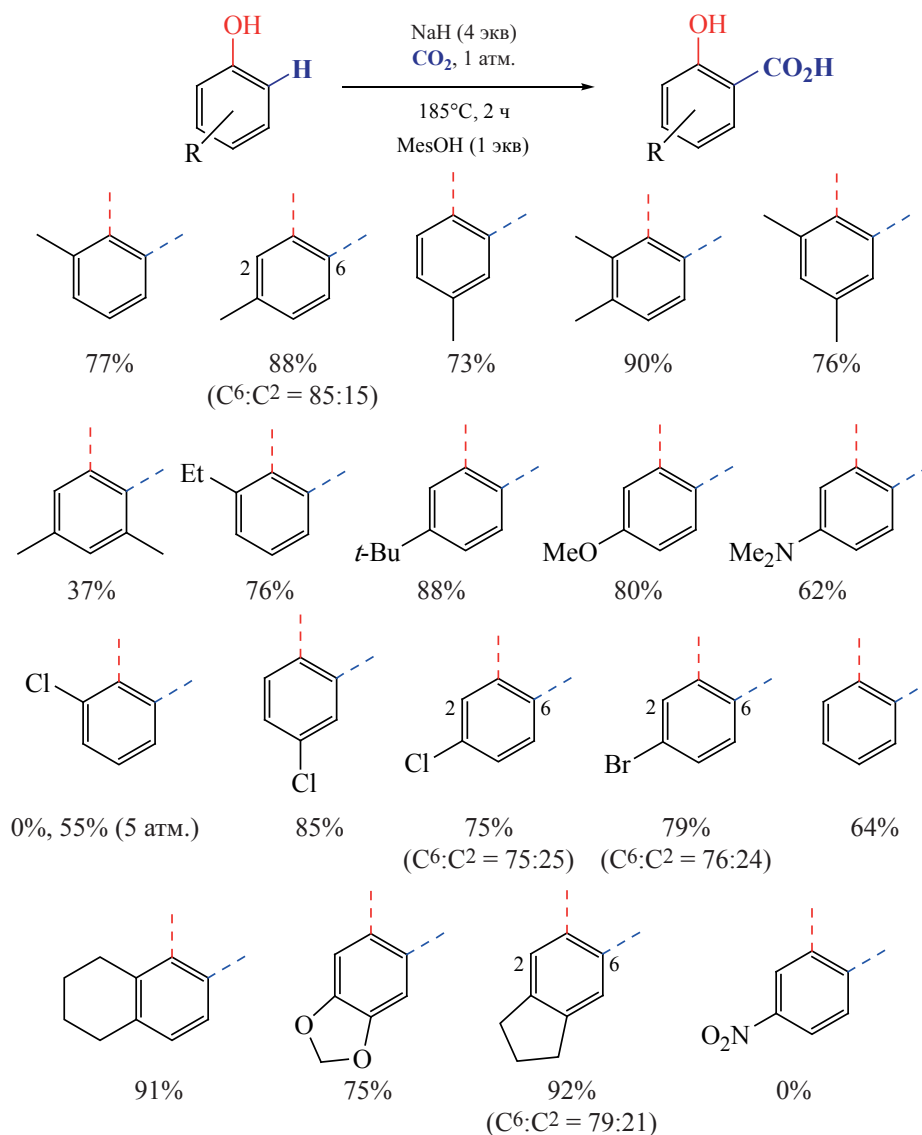


Схема 9



Цельноклеточное энзиматическое карбоксилирование *m*-аминофенола в 2М водном растворе KHCO₃ при 30°C в фосфатном буфере (pH 6) за 24 ч дает 70% *n*-аминосалициловой кислоты без побочных продуктов.

Поскольку энзиматические реакции обратимы, а их кинетика и термодинамика благоприятствуют декарбоксилированию [78], был разработан оригинальный способ сдвига химического равновесия и достижения высокого выхода салициловых кислот [79]. На примере карбоксилирования резорцина и пирокатехина 10 мМ было показано, что добавка 2–5 экв тетрабутиламмонийбромид вызывает осаждение аммонийных солей 2,6- или 2,3-дигидроксибензойных кислот, смещая равновесие реакции (схема 12).

Дигидроксифенолы гораздо более легкие субстраты для карбоксилирования из-за высокой нуклеофильности анионов. Замещенные резорцины продемонстрировали превосходную активность в случае применения сильноосновных аминов, таких как *N,N,N',N'*-тетраметилгуанидин (TMG), BTMG = *трет*-бутилтетраметилгуанидин (BTMG), 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен (TBD), 7-метил-1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен (MTBD), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) (схема 13) [80].

Схема 10

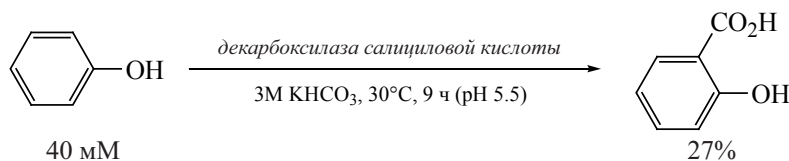
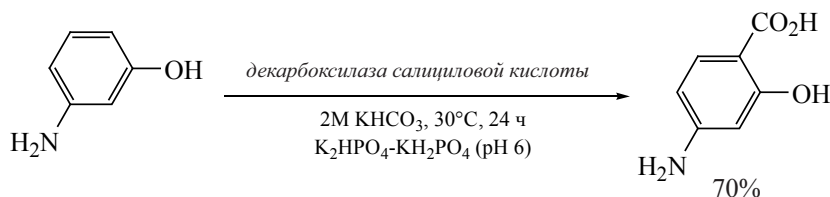


Схема 11



Среди перечисленных оснований в реакции Кольбе–Шмитта с резорцином наиболее эффективны BTMG (95%), MTBD (99%) и DBU (> 99%). Широкий спектр замещенных резорцинов легко карбоксилируется в присутствии DBU. Более того, давление CO_2 может быть снижено до атмосферного с увеличением времени реакции для достижения равного выхода продукта.

Салициловые кислоты востребованы в различных областях – выступают исходными для синтеза аспирина, *n*-аминосалициловой кислоты, других биологически активных веществ (например, ингибиторы HSP-90 [81], модуляторы глутаминовых рецепторов [82], антибиотики платенцин и платензимидин [83]). Длинноцепочечные алкилсалициловые кислоты очень востребованы как эффективные ПАВ в смеси с наноразмерным CaCO_3 для смазочно-очищающих присадок в двигателях внутреннего сгорания [84].

2.2. КАТАЛИТИЧЕСКОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ CO_2 В МЕТАНОЛ

К индустриально привлекательным методам использования CO_2 относится его восстановление

водородом в метанол. Метилловый спирт крупнотоннажный продукт (~ 110 млн. т/г. [85]), который находит множество применений в индустрии: растворитель, добавка к моторному топливу, топливо для ДВГ (октановое число 100) и в прямых метанольных топливных ячейках (DMFC), для хранения водорода (масс H_2 12.5%), а также выступает исходным реагентом для базовых химических продуктов (диметиловый эфир, диметилкарбонат, формальдегид, ароматические углеводороды, этилен, пропилен, метиламин, уксусная кислота, метилметакрилат и др.) [86, 87]. Сегодня метанол производится практически исключительно превращением синтез-газа – смеси CO/H_2 и следов CO_2 над смешанным $\text{Cu}/\text{ZnO}/\text{Al}_2\text{O}_3$ гетерогенным катализатором под давлением 50–100 атм. и температуре 200–300°C [схема 14, (1)] [88, 89]. Реализация программы по сокращению эмиссии CO_2 предполагает переход на новую технологию синтеза метанола из CO_2 [схема 14, (2)]. Однако в реальности эта технология не совсем новая, потому что реакции 1 и 2 (схема 14) имеют единую природу, где CO_2 – промежуточная частица. В случае синтез-газа вначале реализуется реакция

Схема 12

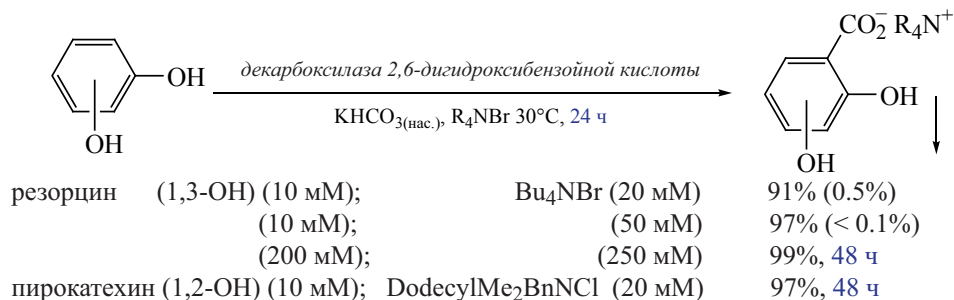
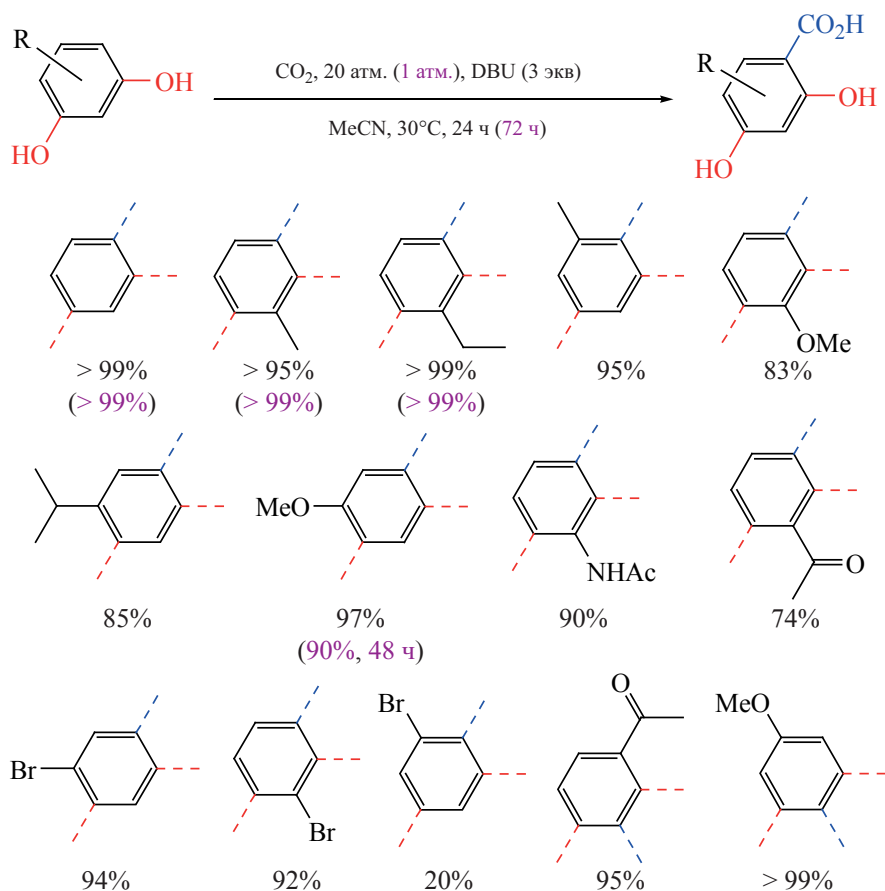


Схема 13

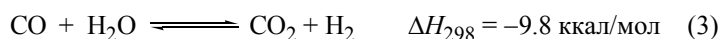
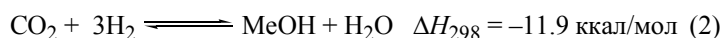


сдвига водяного газа, генерируя из CO и H₂O углекислый газ, который уже и восстанавливается до метанола [схема 14, (3)] [90].

Таким образом, тот же катализатор, что активен в процессе восстановления CO, активен и для синтеза метанола из CO₂. Более же низкий выход метанола за проход, наблюдаемый в процессе гидрирования CO₂, обусловлен термодинамическими параметрами (схема 14). При этом ключевую роль в каталитическом процессе выполняют именно частицы кристаллической меди, а не ZnO или другие добавки [91]. Однако подложка ZnO не полностью инертна. Исследование спектроско-

пическими методами поверхности Au/ZnO и Cu/ZnO в условиях синтеза метанола показало образование O-вакансий и частичного отрицательного заряда на металлических наночастицах на начальной активационной стадии катализа, что коррелировало с увеличением каталитической активности [92]. Основная проблема синтеза метанола из CO₂ обусловлена более низкой стабильностью катализатора в этом процессе. Образующаяся в реакции вода ускоряет кристаллизацию Cu и ZnO, приводя к более быстрому спеканию частиц каталитически активной фазы и связанной с этим дезактивации катализатора [93]. Показано, что агломерации подвергается не частицы меди, а ча-

Схема 14



стицы ZnO. В то же время наблюдается частичное окисление поверхности металлической меди, приводящее к потере межфазных каталитических центров [94]. Интересно, что рабочие характеристики промышленного катализатора Cu/ZnO/Al₂O₃ (Süd-Chemie, Germany) для получения метанола из CO-синтезгаза в процессе конверсии CO₂ показывают хорошую стабильность (при 250°C) и лучшую селективность по сравнению с превращением CO (S 99.96% против 99.82%), хотя производительность в последнем случае выше [95]. Среди всех публикаций по гетерогенным катализаторам синтеза метанола Cu-системам посвящено 79% работ, за ними следуют Pd-катализаторы – 11.5% и биметаллические системы – 9.5% [96]. Недавно было показано, что независимо от способа приготовления катализатора Pd/ZnO состав и каталитическая активность частиц остаются неизменными и обусловленными сплавом β-PdZn (1:1) [97]. Катализаторы на основе Cu/ZnO эффективные, дешевые и достаточно стабильные (эффективность не снижается в течение 3 лет эксплуатации). Их высокая активность стимулировала многочисленные исследования по поиску допантов, носителей, стабилизирующих основной катализатор и промотирующих синтез метанола с высокой селективностью. Кроме Al₂O₃ перспективным носителем для медных катализаторов выступает ZrO₂, обладающий отличной термической стабильностью и большой площадью поверхности. Оксид циркония благоприятствует лучшей адсорбции CO₂ и его селективной конверсии в MeOH, поскольку он менее гидрофильный и более основной допант, чем Al₂O₃. По технологии, предложенной японскими институтами, NIRE и RITE на этих катализаторах на лабораторной укрупненной установке метанол получается с высокой чистотой (99.9%) и селективностью (99.7%) в объеме 50 кг/сут, хотя равновесный выход метанола при этом составляет всего

4.6%, а эффективность катализатора 580 гр/ч/л. [98]. Оксид циркония имеет три фазовых состояния: одна фаза аморфная, а другие кристаллические – моноклинная и тетрагональная. В условиях каталитического синтеза возможны трансформации аморфной и кристаллических фаз, однако, следует отметить, все они проявляют активирующие свойства в каталитическом процессе. Отмечается высокая активность и стабильность аморфной [99] и тетрагональной [100] фазы. Другой особенностью m-ZrO₂ подложки выступает способность изменять окислительное состояние нанесенного In₂O₃-катализатора в восстановительном процессе [101]. Методами рентгеновской адсорбционной и фотоэлектронной спектроскопии показано, что нанесенный In₂O₃ восстанавливается, образует O-вакансии в InO_x (0 < x < 1.5). Причем поверхность m-ZrO₂ защищает диспергированные частицы InO_x от восстановления до In(0), в отличие от чистого In₂O₃, который такой способностью не обладает. Количество InO_x и степень восстановления определяет каталитическую активность катализатора, селективность и выход MeOH.

Важными структурирующими допантами для гетерогенных катализаторов выступают кремниевые пористые носители, обладающие большой площадью поверхности, управляемыми размерами пор, высокой термической стабильностью и устойчивостью к побочным реакциям [102–104]. Для получения метанола использовались три типа мезопористых носителя – SBA-15, MCF и KIT-6. SBA-15 имеет 2-D-структуру с длинными гексагональными параллельными пористыми каналами (размеры пор 4–12 нм), MCF – это 3-размерный мезопористый силикат с большими сферическими ячейками (15–50 нм), которые снабжены окнами меньшего диаметра (5–20 нм) на сферической поверхности ячейки [105], KIT-6 – это также 3-D

Таблица 1. Характеристики CuO/ZnO/MnO[SiO] катализаторов в синтезе MeOH^a

Катализатор	CO ₂ конверсия, %	Селективность, %		Производительность по MeOH (моль/кг _{кат} /час)
		MeOH	CO	
CuZnMn/SBA-15	5.7	>99	<1	69.8
CuZnMn/MCF	3.9	>99	<1	47.9
CuZnMn/KIT-6	8.2	>99	<1	105.3

^a Условия: 180°C, давление 40 атм., WHSV 120 л/гр_{кат}/ч, H₂:CO₂ = 3:1

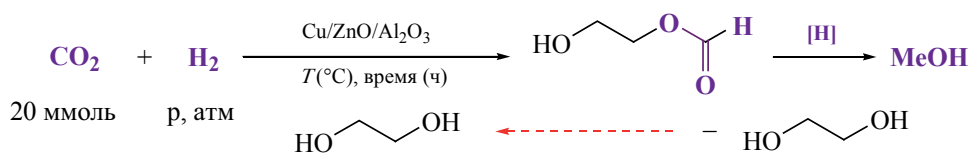
мезопористый материал, имеющий кубическую гироидную поверхность симметрии типа Ia3d [106]. Нанесенный на три мезопористых носителя CuO/ZnO/MnO катализатор демонстрирует хорошую активность и высокую селективность (табл. 1) [107].

Порядок активности катализаторов на разных носителях соответствует скорости диффузии CO₂ в различных пористых структурах. В случае КИТ-6 скорости массопереноса реагирующих веществ максимальны, что и обеспечивает наибольшую эффективность катализа. Недавно было продемонстрировано использование гибридных материалов – 3D-органокремниевых нанопроволочных решеток (Si-RNH₂-Cu-ZnO) для синтеза метанола [108]. Архитектура и состав гибридного носителя обеспечивают высокую дисперсность наночастиц меди, макропористость и высокую стабильность композитного катализатора.

Носители на основе углеродных нанотрубок (УН) хорошо зарекомендовали себя в каталитическом восстановлении CO и CO₂ [109–113]. УН обогащенные азотсодержащими группами показали лучшую эффективность и селективность, чем без таких групп [114]. Графитоподобный нитрид углерода (g-C₃N₄), объединенный с ZnO в традиционном Cu/ZnO/Al₂O₃ катализаторе, позволяет до-

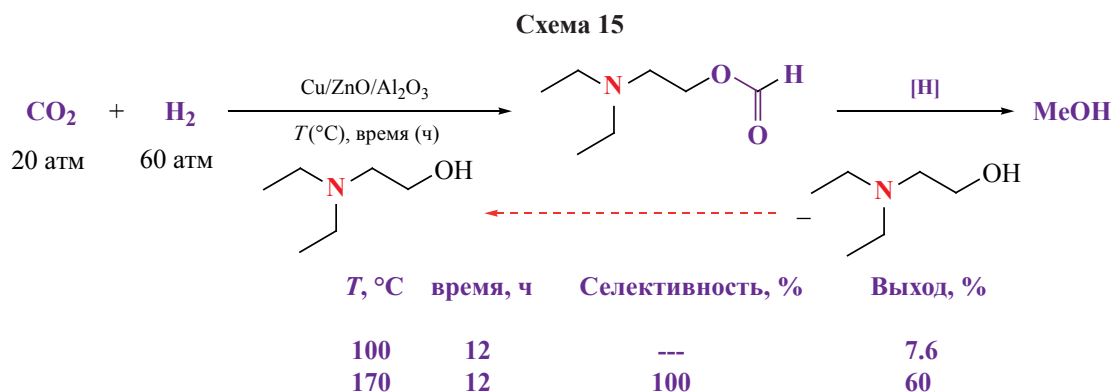
стигнуть высокую производительность по метанолу (5730 моль MeOH/кг_{кат}·ч). Большая активность объясняется гетеросоединением ZnO и g-C₃N₄, что делает эту систему более электроно-обогащенной [115]. При модификации Cu-катализаторов редкоземельными элементами селективность по метанолу также возрастает, достигая 53 и 50% для Ce и La соответственно, тогда как для немодифицированного катализатора – составляет 44% [116]. Обширные данные по использованию различных гетерогенных катализаторов и подложек в рассматриваемой реакции представлены в недавнем обзоре [117]. Существенное улучшение производительности гетерогенных каталитических систем происходит при введении жидкой спиртовой фазы и перевода процесса из газофазного в трехфазный. В этих условиях температура процесса может быть понижена до 100–200°C [118]. Низшие спирты хорошо промотируют восстановление, но отделение их в реальном процессе непрактично. Высококипящие спирты хотя и требуют более высокой температуры (до 200°C), но не препятствуют выделению метанола. Моно-, ди-, три-, тетраэтиленгликоль, ПЕГ-400, 1,2-пропиленгликоль, 2-метоксиэтанол в качестве растворителей приводят к образованию метанола на стандартном Cu/ZnO/Al₂O₃ катализаторе (H₂ 70 бар; CO₂ 20 ммоль; 200°C, 72 ч) с выходами 74–90% [119]. Среди гли-

Таблица 2. Восстановление CO₂ до MeOH катализируемое Cu/ZnO/Al₂O₃ в этиленгликоле^a



H ₂ , бар	кат., мг	T, °C	Время, ч	MeOH, ммоль	MeOH, %
70	150	200	72	15.5	78
70	300	200	72	18.0	90
70	450	200	72	18.1	91
70	300	170	72	12.0	60
70	300	200	120	17.8	89
70	300	200	48	16.0	80
50	300	200	72	14.2	71

^a Этиленгликоль, 10 мл



колей этиленгликоль проявляет максимальную эффективность в синтезе метанола, оптимизационные параметры которого представлены в табл. 2. Заметно умеренное влияние снижения температуры и давления на выход метанола, также как и уменьшение времени реакции, тогда как увеличение времени не оказывает никакого влияния, что указывает на достижение реакционного равновесия. В целом, каталитическая активность этой системы достаточно высокая.

Отмечается высокая стабильность катализатора и возможность многократного его рецикла без потери активности. Ключевым интермедиатом процесса выступает формиат этиленгликоля, а побочные продукты восстановления CO_2 – CO и CH_4 образуются в следовых количествах. Превосходная селективность ($\sim 100\%$) и выход метанола (60%) при 170°C и 70 бар продемонстрирован в присутствии диэтилэтаноламина (схема 15) [119]. Как и в случае этиленгликоля образуется формиат, который также восстанавливается до метанола. Однако

наличие аминогруппы существенно увеличивает скорость восстановления, а температура начала процесса может быть снижена даже до 100°C .

Наряду с гетерогенными системами разработан ряд эффективных гомогенных катализаторов восстановления CO_2 , которые представлены металлокомплексными соединениями Ru, Ir, Mn, Co и Fe [120–123]. Рутениевые катализаторы представляют хорошую альтернативу для гетерогенных систем в синтезе метанола. Одна из лучших систем, использующая дополнительный активатор аминного типа (пентаэтиленгексамин) для прямого захвата CO_2 из атмосферы и катализатор пинцетного строения [Ru] (схема 16), производит метанол с выходом до 79% при давлении 50 бар и температуре 155°C [124].

В ходе восстановления молекулы CO_2 комплексом [Ru] (Ru-МАСНО-ВН) одним из интермедиатов выступает формиатный комплекс [Ru]- HCO_2 , обладающий пониженной энергией и активностью [125]. Активация [Ru]- HCO_2 возможна путем до-

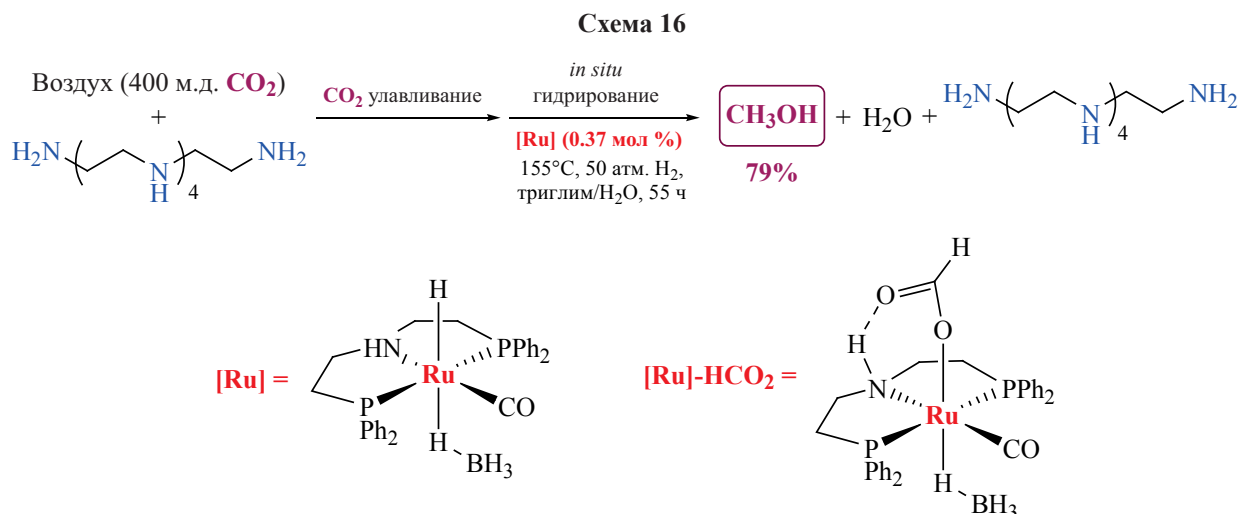
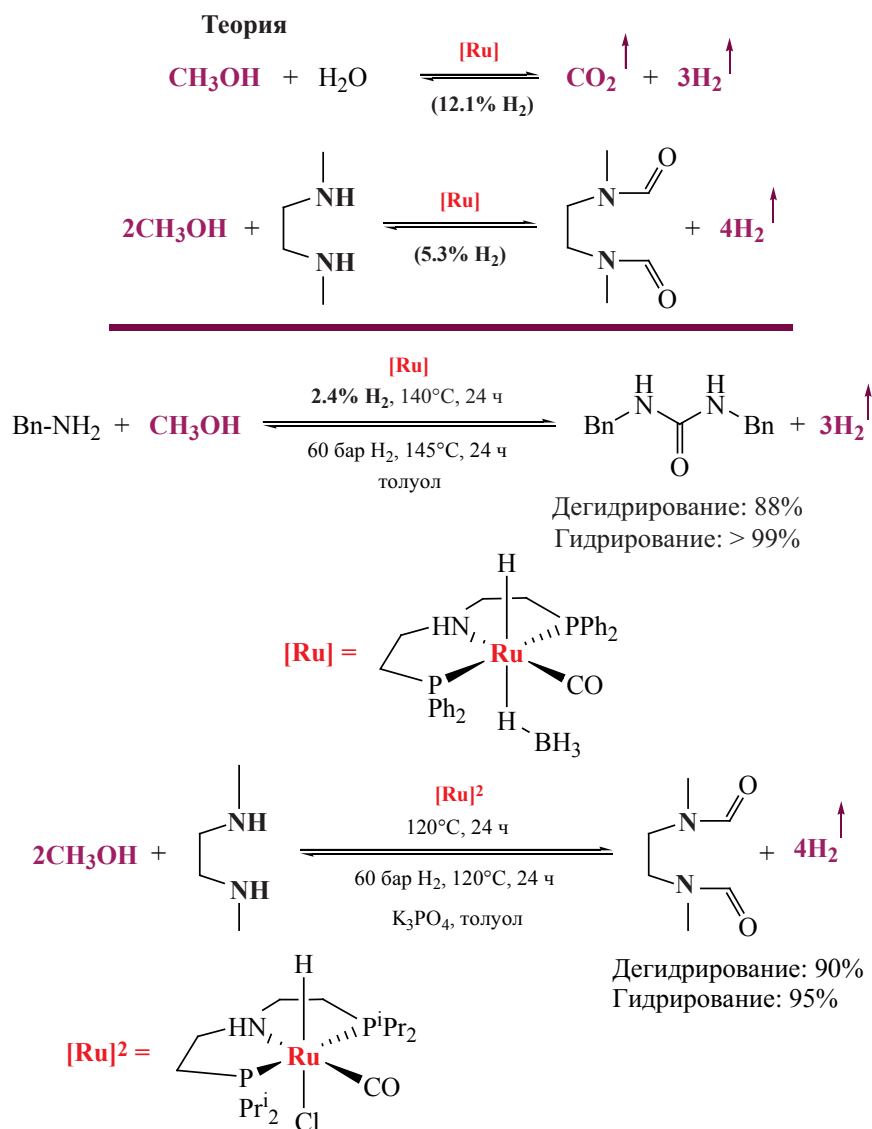


Схема 17



бавки к гомогенной каталитической среде твердого ZnO, стандартной подложки гетерогенного синтеза MeOH. Данное явление объясняется синергетическим эффектом ZnO, промотирующего переход устойчивого формиатного интермедиата в формамидный, который далее легко восстанавливается до метанола.

Метанол рассматривается как один из наиболее эффективных жидких органических носителей водорода (ЛОНС – liquid organic hydrogen carrier) [126], поэтому процессы его дегидрирования в мягких условиях обладают высокой ценностью. Например, разработанный рутениевый катализатор [Ru] (схема 16) позволяет катализировать не

только синтез метанола, но и обратную реакцию его дегидрирования (схема 17) [127].

Теоретическая емкость метанола по водороду 12.5%, что выступает максимальным показателем среди ЛОНС, но такой эффективности на практике достичь не удастся. В то же время в практически реализованном процессе парового риформинга метанола (220–260°C) в ряде методов достигается эффективность 12.1% (с учетом молекулы воды) по водороду равная теоретической [128]. Поскольку вместе с водородом выделяется CO₂, то его нужно отделять и улавливать, а кроме того, в процессе высокотемпературного риформинга, часто образуется CO – вредная примесь для дальнейшего ка-

талитического использования водорода. Если объединить процессы дегидрирования и улавливания CO_2 путем добавки амина, то процесс дегидрирования значительно облегчается. Из бензиламина и метанола при нагревании в присутствии рутениевого комплекса [Ru] высвобождается 88% (от теории) водорода и получается молекула симметричной дибензилмочевины (схема 17). Обратная реакция гидрирования под давлением водорода протекает количественно. В присутствии N,N' -диметилэтилендиамина под действием катализатора $[\text{Ru}]^2$ (1 мол %) при нагревании до 120°C из метанола образуется водород (90%) и формамидное производное. Таким образом, эффективность по метанолу (11.25% H_2) близка к теоретической, а массовая эффективность с учетом диамина составляет 4.8% H_2 . Такая гибкая реакционная способность делает метанол крайне привлекательным продуктом для водородной энергетики.

Получение «зеленого» или возобновляемого метанола из CO_2 и H_2 были доведены Ола и его сотрудниками до реального промышленного внедрения. Был разработан улучшенный катализатор на основе Cu/ZnO , параметры эксплуатации и скорость дезактивации которого аналогичны промышленным катализаторам для получения метанола из синтезгаза [129, 130]. Первый завод по переработке CO_2 в метанол (завод возобновляемого метанола Джорджа Ола) работает в Исландии с 2009 г. под управлением компании Carbon Recycling International (CRI) [131]. Завод использует имеющуюся местную геотермальную электростанцию Svartsengi для получения тепла и выработки электроэнергии, необходимой для производства H_2 из воды путем электролиза с суточной производительностью 10 т/сут, а также CO_2 из дымовых газов [132]. Мощность производства метанола под торговой маркой Vulkanol составляет 4 тыс. т/г, однако, согласно планам развития производства, уже с 2021 г. мощность должна быть увеличена до 100 тыс. т/г. Скоро ожидается открытие и другого завода в Китае.

2.3. КАТАЛИТИЧЕСКОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ CO_2 В МУРАВЬИНУЮ КИСЛОТУ

Другой продукт, обладающий высоким потенциалом для использования CO_2 , – муравьиная кислота (МК). В 2013 г. мировое производство МК

составляло 720 тыс. т/г. [133]. Основные области применения МК – это кожевенная промышленность, консервация силоса и кормовых добавок для животных, производство текстиля и латексной резины. Дополнительно МК используются для антиобледенительной обработки дорог (соли Na и K) и в медицинском секторе [13]. В то же время синтетическое применение МК разнообразно и может быть классифицировано как: реакции карбонилирования; гидроформилирования алкенов; реакции карбоксилирования, включая гидрокарбоксилирование; в качестве восстановительного и гидрирующего реагента: гидрирование алкенов, алкинов; гидрогенолиз бензильной C-O-связи; селективное восстановление альдегидов, оксиранов, нитро-групп, кратных CN-связей; компонент метилирования аминов [134]. Разработано несколько промышленных методов синтеза МК. Наиболее эффективная технология разработана концерном BASF и состоит из двух стадий (схема 18). Вначале карбонилированием метанола (при катализе NaOMe или KOMe) получают метилформиат, который далее гидролизуют водой до МК с выделением метанола и возвратом его на первую стадию [135]. Таким образом, формально реакция выглядит как прямой процесс гидратации CO .

При использовании CO_2 вместо CO его восстановление, действительно, протекает как прямая реакция, но она характеризуется неблагоприятной свободной энергией (схема 19).

Фарлоу и Адкинс еще в 1935 г. впервые показали, что над гетерогенным катализатором никелем Реня CO_2 легко восстанавливается водородом до формиатов и формамидов [136]. Гомогенный вариант восстановления CO_2 до метилформиата комплексами Ru и Ir был впервые реализован Вольпиным [137]. Немного позже Инои расширил метод на получение алкилформиатов при катализе комплексами Pd и Rh (в присутствии аминов)

Схема 18

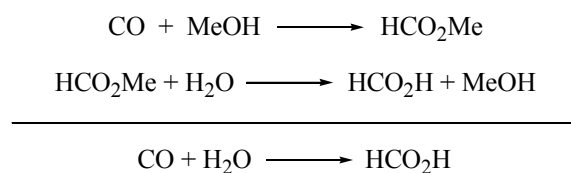
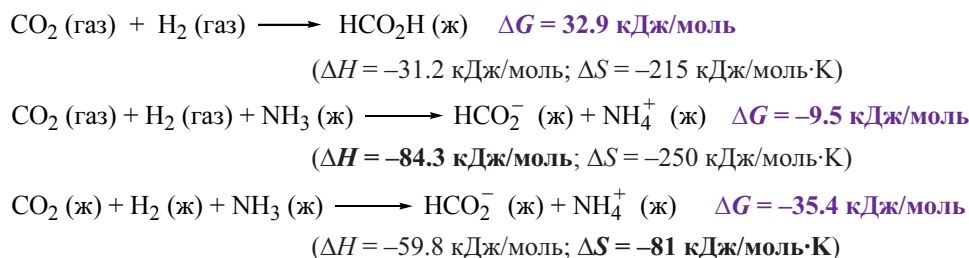


Схема 19



[138], а также формиатных солей в водной среде [139]. Эффективность получения формиатных производных сильно зависит от условий синтеза. Согласно термодинамическим расчетам свободная энергия образования производных МК наиболее отрицательна в водно-основной среде, потому что наличие основания улучшает энтальпию реакции, а растворение газов – ее энтропию (схема 19) [140]. Таким образом, в этих условиях можно обеспечить высокую эффективность и селективность синтеза МК.

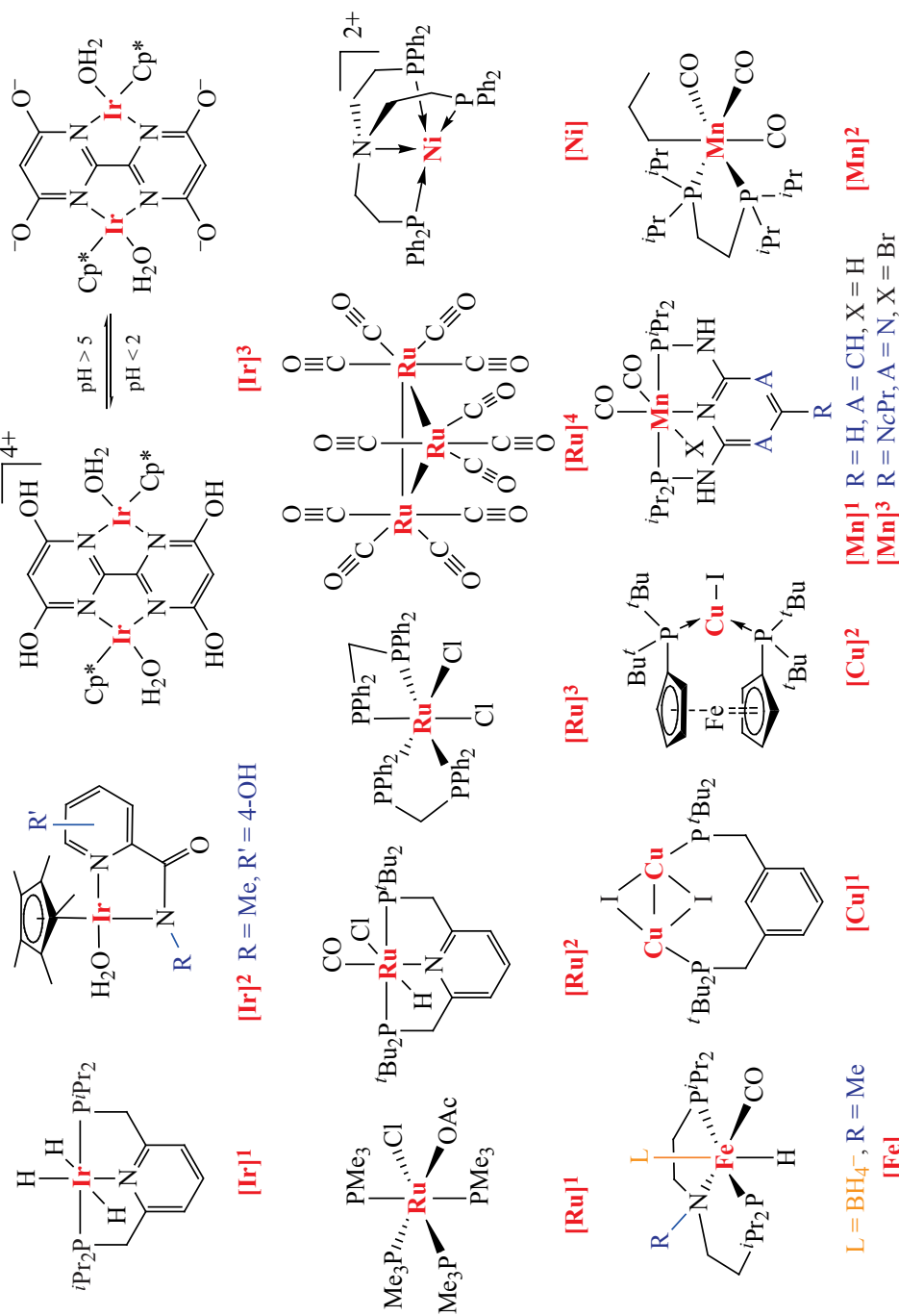
Из-за обратимости процесса восстановления CO₂ (обратная реакция – дегидрирование HCO₂H) и мягких условий его протекания, интерес к синтезу МК получил недавно мощный стимул, в результате рассмотрения МК как перспективного реагента для хранения водорода (ЛОНС) [141, 126]. Учитывая ее экологичность, низкую агрессивность, негорючесть и неплохую энергоемкость по водороду (экв 4.3 масс % H₂) МК может помочь решить проблему создания эффективных и безопасных водородных топливных станций [142]. Очевидно также, что промышленное получение МК через углекислый газ с учетом энергетического применения будет крайне эффективно для достижения цели снижения концентрации CO₂ в атмосфере. Методы синтеза МК из CO₂ подробно рассмотрены в различных обзорах [13, 16, 96, 143–147]. Условия получения МК из CO₂ разнообразны, включая фото- и электрохимические методы, но для промышленного применения крайне важны процессы с использованием гомогенных и гетерогенных катализаторов.

Высокую эффективность в реакции восстановления CO₂ в МК или ее соли демонстрируют комплексы благородных металлов (табл. 3).

Гидридный Ir(III)-комплекс пинцетного типа с фосфиновым лигандом [Ir]¹ выступает одним из

самых активных в реакции восстановления CO₂ [148]. Изначально в раствор [Ir]¹ в THF загружается 1М раствор КОН и затем закачивается CO₂-синтез-газ (1:1). В этих условиях, варьируя температуру, давление и концентрацию катализатора, была достигнута максимальная эффективность ТОН до 3.5 млн. за 48 ч. Предположительно, такую активность можно объяснить легкой заменой промежуточного формиатного лиганда у Ir-центра на OH⁻-лиганд в каталитическом цикле. Семейство Ir-комплексов на основе 2-пиколинамидных лигандов также проявляет каталитическую активность при получении формиатных производных [149, 150]. Среди различных комплексов [Ir]² оказался достаточно активным и устойчивым в условиях реакции (1М NaHCO₃, pH 8.2). На начальном этапе процесса (1 ч) при 50°C, P = 10 атм.(CO₂:H₂, 1:1) целый ряд иридиевых комплексов имеет близкие значения TOF 1230–3140 ч⁻¹ (TOF [Ir]² 2580 ч⁻¹) [149], однако, по мере прохождения реакции (менее 100 ч) разница становится ощутимой. В то время как все комплексы теряют активность, [Ir]² продолжает эффективно катализировать все 350 ч теста, достигая ТОН 14700 и концентрации формиата до 0.643М. Неожиданные свойства «интеллектуального» катализатора проявил биядерный комплекс [Ir]³ на основе 4,4',6,6'-тетрагидрокси-2,2'-бипиримидинового (thbrum) лиганда, который, в зависимости от pH реакционной среды, катализирует как гидрирование CO₂ (pH > 5), так и дегидрирование МК (pH < 2). В области pH 8.4 (1М NaHCO₃ или 2М KHCO₃) при гидрировании CO₂ достигается ТОН = 153000 (формиат 1.53М), тогда как обратная реакция дегидрирования МК эффективно протекает при pH 3.5 с ТОН = 308000 [151]. Характерная особенность [Ir]³ – достижение более высокой концентрации формиата, которая в 2 раза выше той, что была получена с [Ir]² (формиат 0.7М).

Таблица 3. Структура металлокомплексных катализаторов и их эффективность в синтезе муравьиной кислоты (МК) из CO₂ и водорода



Кат. (μмоль)	H ₂ /CO ₂ , бар	T, °C	Время, ч	Выход, %	TON, ×10 ³	TOF, 10 ³ ч ⁻¹	Ref
[Ir] ¹ (0.01)	25/25	200	2	60	300	150	148
[Ir] ¹ (0.001)	30/30	120	48	70	3500	73	148
[Ir] ² (10)	1/1	25	350	–	14.7	0.17	149
[Ir] ³ (50)	0.5/0.5	25	336	–	7.2	0.06	151

Таблица 3. (продолжение).

Кат. (μмоль)	H ₂ /CO ₂ , бар	T, °C	Время, ч	Выход, %	TON, ×10 ³	TOF, 10 ³ ч ⁻¹	Ref
[Ir] ³ (10)	20/20	50	8	–	153	15.7	151
[Ru] ¹ (0.1)	70/120	50	0.3	–	–	95	153
[Ru] ² (0.178)	30/10	120	–	–	–	1100	154
[Ru] ³ (3.95) ^a	60/30	70	0.9	96	1.9	5.3	155
[Ru] ³ (3.95) ^b	60/30	70	0.05	75	14.5	35	155
[Ru] ⁴ (0.3)	40/30	70	168	–	17	0.1	156
[Ni] (0.002)	60/30	120	72	–	4650	64.6	157
[Fe] (0.30)	35/35	80	24	74	59	18	158
[Fe] (0.78)	35/35	80	24	>99	7.7	–	158
[Cu] ¹ (0.25)	1/1	80	48	98	8.64	–	159
[Cu] ¹ (0.25)	0.5/0.5	80	48	–	8.7	–	159
[Cu] ¹ (0.25)	0.5/0.5	80	12	–	8.64	–	159
[Cu] ² (0.2)	1/1	80	48	98	106	–	160
[Mn] ¹ (0.036)	40/40	100	24	63	31.6	–	161
[Mn] ² (2.0)	50/25	80	48	98.7	1.98	0.04	162
[Mn] ³ (0.2)	60/20	115	12	92	230	0.04	164

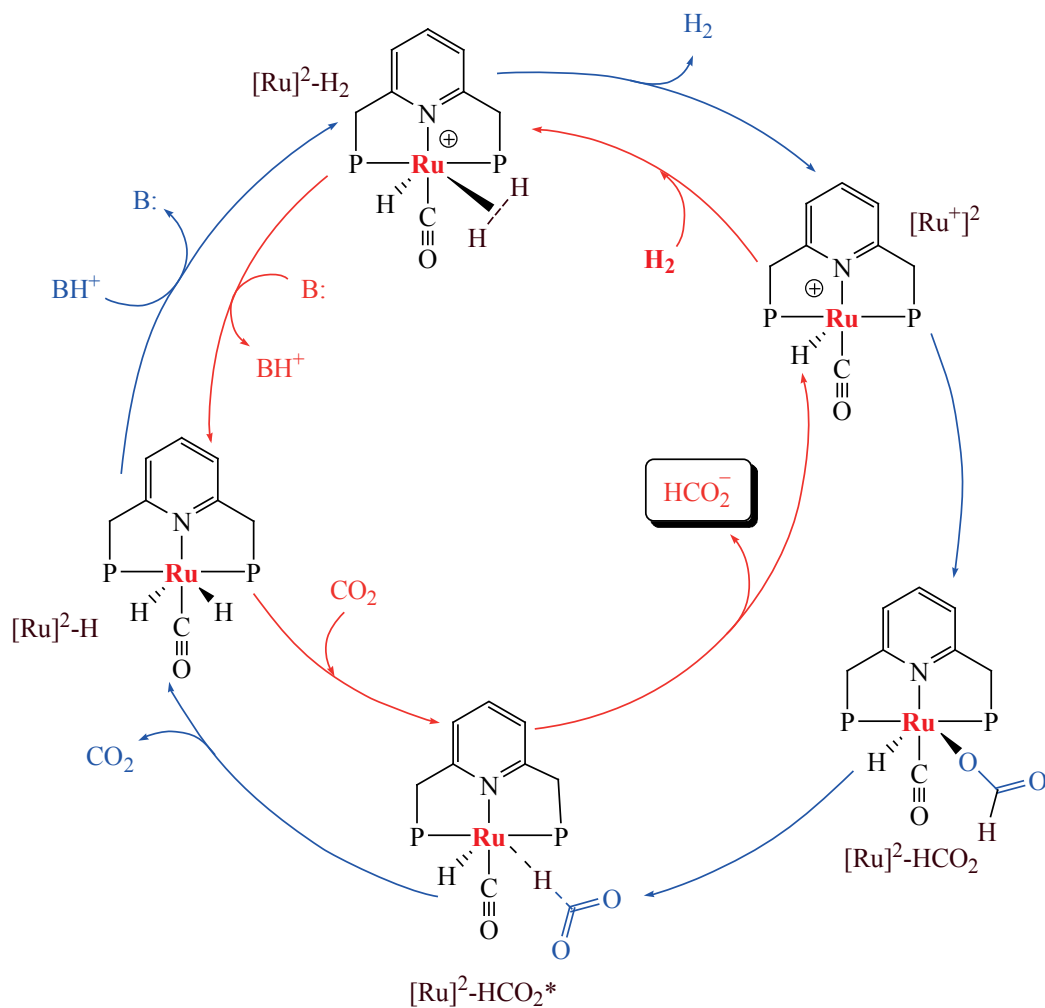
^a Использована 2-х-фазная система ионная жидкость–вода

^b Использована 2-х-фазная система органический растворитель–вода

Простой, но неустойчивый на воздухе гидридный комплекс рутения $(Me_3P)_4RuH_2$ в растворе $scCO_2$ катализирует образование свободной МК в присутствии добавок метанола или DMSO с TOF 4000 $ч^{-1}$ [152]. В то же время устойчивый при обычных условиях хлоридацетатный комплекс $[Ru]^1$ – прекатализатор более активного комплекса в реакции восстановления. Интересно, что его эффективность в присутствии добавок Et_3N и перфторфенола значительно превышает гидридный комплекс, использованный ранее, а TOF достигает 95000 $ч^{-1}$ на начальном участке реакции [153]. На базе пиридинфосфинового лиганда, использованного Nozaki [148], Pidko был синтезирован пинцетный комплекс $[Ru]^2$ [154]. В присутствии DBU в растворе DMF под давлением смеси CO_2/H_2 (1:1–1:3) $[Ru]^2$ проявляет очень высокую ак-

тивность и стабильность. Температура и давление существенно влияют на характеристики катализатора. При 5 атм. (CO_2/H_2 , 1:1), конц. $[Ru]^2$ (1.42 μ моль), температурах 65 и 90°C значения TON 7900 и 60000 соответственно. Снижение температуры обратно до 65°C компенсируется давлением (40 атм., CO_2/H_2 1:1) и уменьшением количества $[Ru]^2$ (0.356 μ моль) с сохранением высокого TON 36000. Подбор температуры реакции (120°C) и дальнейшее сокращение количества катализатора до 0.178 μ моль обеспечивают высочайшие значения TOF 1.1×10^6 $ч^{-1}$ (табл. 3), а концентрация МК может достигать 2М (90°C, 40 атм., CO_2/H_2 1:1). Поскольку МК – перспективный реагент для хранения водорода [126], $[Ru]^2$ был исследован в процессе дегидрирования МК, где продемонстрировал стабильность и воспроизводимые газопотоко-

Схема 20. Механизм прямой и обратной реакции восстановления CO_2 до МК с $[Ru]^2$



вые характеристики в 10 циклах. При этом чистота извлекаемого водорода (CO не обнаруживается) и отсутствие снижения каталитической активности позволяет рассматривать данную каталитическую систему как перспективную для использования в топливных ячейках или транспортировки водорода. На основании механистических экспериментов был выдвинут предполагаемый механизм прямой и обратной реакции CO₂/H₂ ↔ HCO₂H (схема 20). Для обоих процессов ключевая роль отводится ди-гидриднему комплексу [Ru]²-H, который, участвуя в протонировании сопряженным основанием BH⁺, генерирует молекулярный водород из [Ru]²-H₂ в реакции дегидрирования, а в обратном процессе восстанавливает CO₂ до формиата через [Ru]²-HCO₂¹.

Интересная 2-х-фазная реакционная система была разработана Лейтнером с использованием [Ru]³-катализатора на основе dprrm-лиганда (табл. 3) [155]. Были протестированы два типа 2-х-фазных систем: ионная жидкость (ИЖ)/вода и вода/органический растворитель с добавкой алифатических аминов как основание (Me₂NH, Et₃N, моноэтаноламин) с таким составом, что катализатор находился в органической фазе, а продукт МК (в виде алкиламмониевого формиата) – в водной фазе. При такой организации процесса водная фаза с образующимся формиатом легко отделяется, и, таким образом, можно реализовать непрерывную проточную схему синтеза. Комбинация с ИЖ (бис-трифлиמיד 1-октил-3-метилимидазолийум) и Me₂NH хотя и успешно катализировала реакцию, но оказалась малоэффективной, поскольку при повторных использованиях наблюдалось значительное вымывание фосфинового лиганда и катализатор быстро деградировал. Максимальный TOF катализатора составил 5340 ч⁻¹ с TON 1875 за 53 мин. Второй оптимизированный вариант реакционной смеси катализатора с органическим растворителем – вторичным спиртом (метилизобутилкарбинол, MIBC) и Et₃N по эффективности намного превзошел предыдущие опыты. Более того, введение моноэтаноламина вместо Et₃N на порядок снизило вымывание металла и фосфинового лиганда из органической фазы. Активность катализатора в такой комбинации находилась на высоком уровне (TOF 35000 ч⁻¹, TON 14540) в течение 7 циклов, после чего начиналось сниже-

ние активности. В результате масштабирования и циклического воспроизведения реакции удалось добиться получения 7.3 кг МК на 1 г катализатора [Ru]³ (TON 150000 за 11 циклов).

Как уже указывалось, из-за неблагоприятных термодинамических параметров реакции получения МК из CO₂ (схема 19) добавка внешнего основания совершенно необходима для успешного синтеза, поэтому вместо раствора МК получается раствор формиата, что в дальнейшем требует использования дополнительных реагентов для извлечения МК. Было показано, что ИЖ одновременно может выступать и основанием, и активирующей добавкой, эффективно промотируя реакцию восстановления CO₂ в присутствии додекакарбонила рутения Ru₃(CO)₁₂. [Ru]⁴ [156]. Оптимальные результаты каталитической реакции получают с ИЖ 1,2-диметил-3-бутилимидазолий ацетат (BMMIOAc), причем именно ацетат, а не формиат особенно эффективно промотирует восстановление CO₂, где за 168 ч достигается TON 17000, а конечная концентрация МК составляет 1.1–1.2M. Имобилизация ИЖ на смолу Меррифилда и последующая физическая адсорбция катализатора формирует гетерогенную реакционную систему с аналогичной раствору активностью – в обоих случаях получается 0.3M раствор МК, который отделяется от иммобилизованной ИЖ фильтрованием. Данная система, хотя и выдерживает 5 циклов реакций, нестабильна. После каждого цикла более 20% катализатора вымывается в раствор, поэтому необходима модификация предложенной системы с иммобилизацией катализатора, а не его физической адсорбции.

Как было показано, благородные металлы выступают эффективными гомогенными катализаторами восстановления CO₂, однако проблема вымывания частиц металла из реакции в процессе циклического синтеза и потеря каталитической активности катализатора приводит к их высокому расходу, что существенно удорожает стоимость конечного продукта. Замена редких и дорогих благородных металлов на дешевые и доступные переходные металлы первого ряда имеет очевидные преимущества для промышленных процессов. Разработан ряд доступных каталитических систем, которые обладают перспективными свойствами для синтеза МК [146]. Один из наиболее

ярких примеров – катализатор [Ni] (табл. 3) на основе комплекса Ni^{2+} с *трис*-[2-(дифенилфосфино)этил]аминовым лигандом [157]. Проведение реакции восстановления CO_2 в ацетонитриле показало, что при $120^\circ C$ соотношение продукт $[HCOO-DBUH^+]/DBU$ практически не зависит от количества катализатора и составляет 0.91–1.08. В то же время постепенное снижение количества [Ni] от 5 до 0.1, 0.002 μ моль приводит к беспрецедентному значению TON 4650710 (0.002 μ моль) за 72 ч. Добавка солей лития ($LiBF_4$, $LiCl$, LiI) оказывает заметное увеличение активности катализатора [Ni] и, хотя точный механизм действия катализатора не выяснен, установлено, что восстановленный $[Ni^0]$ комплекс не обладает даже близкими значениями каталитической активности. Эксперименты с последовательным [Ni]-катализируемым гидрированием в присутствии DBU подтвердили высокую активность и стабильность катализатора. При загрузке 50 μ моль $Ni(BF_4)_2 \cdot 6H_2O$ (17 мг) за 5 повторений получили 6.27 г (~ 32 ммоль) продукта $[HCOO-DBUH^+]$. Очевидно, что данная каталитическая система имеет хорошие перспективы для масштабирования.

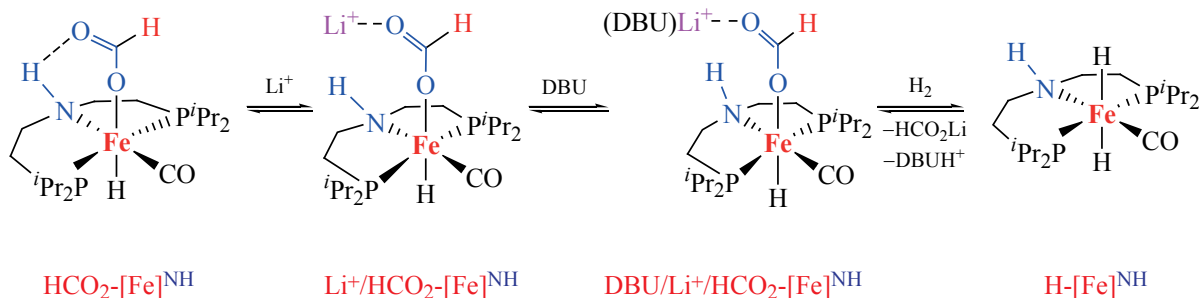
Продемонстрирована высокая каталитическая активность железогидридного комплекса пинцетного типа [Fe] в присутствии DBU (табл. 3), реакция синтеза формиата прототируется также добавкой мягких кислот Льюиса – трифлатными солями Na, K и Li [158]. Достигается достаточно высокий TON 59000 за 24 ч, а на начальном участке значение TOF ~ 18000 $ч^{-1}$. Отмечается, что после 24 ч дополнительной конверсии в формиат не наблюдается. Таким образом, несмотря на хорошую активность, каталитически активная частица быстро разрушается. Как следует из механистических исследований, скорость определяющей ста-

дией реакции выступает удаление формиат аниона из координационной сферы железа, а основная роль добавляемых солей лития – ускорение этого процесса (схема 21).

Комплексы Cu(I) также проявляют каталитическую активность в реакции синтеза МК. Их количество достаточно ограничено, но даже среди них имеются эффективные катализаторы. Дифосфиновый лиганд, прекурсор для пинцетных (PCP) комплексов, взаимодействуя с галогенидами меди(I) образует биядерные Cu(I)-комплексы, в которых два атома меди связаны μ -X-мостиками типа $[Cu]^1$ (табл. 3). В диоксане в присутствии DBU при $25^\circ C$ галогенидные комплексы Cu(I) (0.1 мол %) дают умеренные выходы формиатной соли DBU (21–36%). Хотя активность этих комплексов отличается незначительно друг от друга (TON 49–81), наилучшие характеристики демонстрирует иодидный комплекс $[Cu]^1$ [159]. Увеличение температуры реакции до $80^\circ C$ при 2 атм (CO_2/H_2 1:1) и снижение концентрации $[Cu]^1$ до 0.01 и 0.0025 мол % не уменьшает эффективность катализа. В обоих случаях достигнуты выходы 94% (12 ч) и 98% (48 ч) в полном соответствии со снижением концентрации, а значения TON 2073 и 8642 (табл. 3) соответственно. Понижение давления до 1 атм. (CO_2/H_2 , 1:1) совершенно не меняет активности катализатора, и реакция заканчивается уже за 12 ч, что отражается на величинах TON 8641 (12 ч) и 8700 (24 ч).

Другой комплекс меди $[Cu]^2$ с ферроценильным дифосфиновым лигандом [1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен (dtbpf)] (табл. 3) также катализирует восстановление CO_2 [160]. Реакцию проводили в DMF с DBU при $25^\circ C$ и 2 атм (CO_2/H_2 1:1). Интересно, что соли CuX ($X = Cl, Br, I$) в присутствии DBU сами по себе катализируют

Схема 21



образование формиата (11–14%, TON 119–152), однако добавка фосфинового dtbpf лиганда увеличивает в несколько раз выход продукта (30%) и TON 326. В оптимизированных условиях с наименьшей загрузкой катализатора [Cu]² (0.2 μмоль), 80°C и 2 атм (CO₂/H₂ 1:1) достигается 98% выход и беспрецедентный TON 106000 не только для Cu-катализаторов, но и для других переходных металлов, если учесть низкое давление газовой смеси в этом синтезе. Таким образом, Cu-комплексы перспективны для синтеза МК.

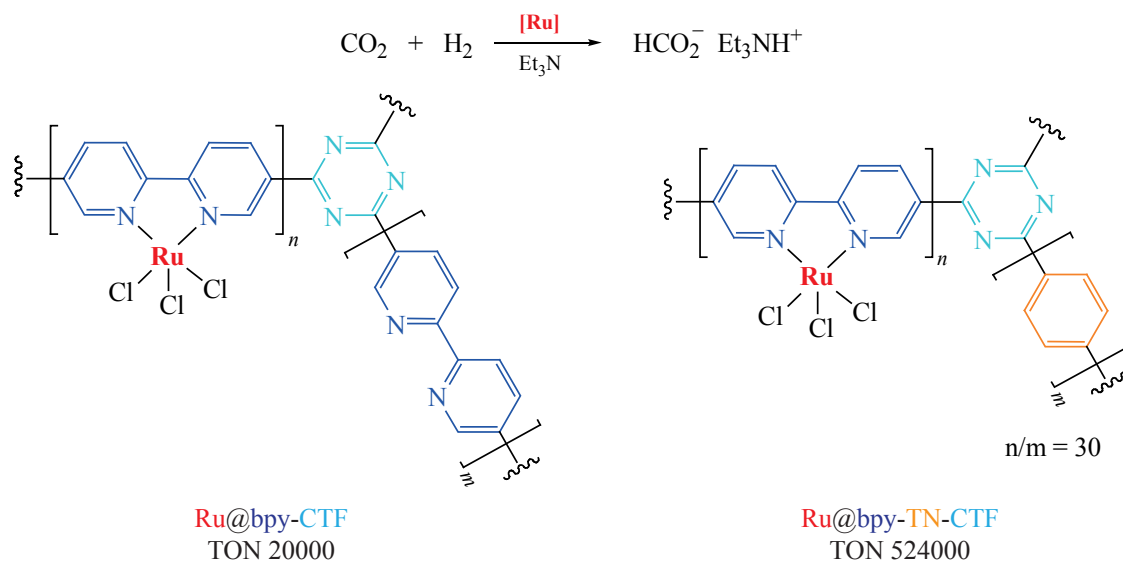
Комплексы марганца – привлекательные соединения для катализа из-за своей доступности, дешевизны и эффективности. Пинцетный гидридный комплекс дикарбонил марганца с 2,6-диаминопиридинфосфиновым лигандом [Mn]¹ проявил хорошую стабильность и активность при получении формиатных солей [161]. В растворе 90% водного THF в присутствии DBU и промотора LiOTf при 100°C и 80 атм (CO₂/H₂ 1:1) [Mn]¹ эффективно катализирует образование формиата (63%) с TON 31600 за 24 ч. Интересен пример использования стабильного при обычных условиях комплекса трикарбонилмарганца с фосфиновым dippe лигандом [Mn]², который служит прекатализатором в синтезе формиата [162]. В близких условиях в присутствии DBU и LiOTf при 80°C за 48 ч достигается практически количественный выход формиата с TON = 1980. Однако данный катализатор более чувствителен к температуре, потому проведение реакции при 100°C практически сразу ведет к дезактивации катализатора, а выход формиата DBU составляет всего 4.2% (TON 85 за 24 ч). Существенно более высокую активность показал комплекс марганца [Mn]³ с модифицированным пинцетным лигандом (табл. 3) [163]. Помимо структурных изменений в самом лиганде, были изменены традиционные условия проведения реакции. Прежде всего, алифатические амины или DBU для связывания CO₂ были заменены на безвредную природную аминокислоту лизин, которая присутствует в каталитическом центре фермента фиксации CO₂ 1,5-бисфосфат карбоксилаза/оксигеназа (RuBisCO), участвующего в фотосинтезе. В качестве реакционной среды использовали 50% водный THF [164]. В новых условиях при 80 атм. (CO₂/H₂ 1:3) и 115°C [Mn]³ достигает за 12 ч TON 230000 синтеза формиата лизина. Исследование

возможностей катализатора при 10-циклах показало 80% сохранение активности [Mn]³ и достижение общего TON(TTON) 2,050 000 в наработке формиата. С другой стороны, [Mn]³ в той же каталитической среде катализирует дегидрирование МК с эффективностью > 99% и TTON 600000, делая эту систему перспективной для разработки экспериментальных топливных ячеек.

Наряду с гомогенными катализаторами синтез МК широко представлен и гетерогенные каталитические системы, что подробно рассмотрено в недавнем обзоре [165]. В отличие от структурно определенных координационных структур гомогенных каталитических систем многие гетерогенные системы характеризуются неоднородностью наноструктурированных активных центров по геометрическим и молекулярным характеристикам (размерам, форме и локальному микроокружению активного центра) [166]. Следствием неоднородности структуры катализатора выступает снижение селективности восстановления CO₂, когда на разнородных каталитических центрах наряду с МК образуются такие побочные продукты, как CH₄, CO или MeOH. Тем не менее ряд гетерогенных каталитических систем обладает хорошей стабильностью, устойчивостью к примесям, высокой активностью и легко отделяются от продукта.

Интересными свойствами обладает коммерческий катализатор AUROLite, представляющий нанесенные частицы Au (1%) на экструдированный TiO₂ с площадью поверхности BET (Brunauer, Emmett and Teller) 40–50 м²/г. Данный катализатор не теряет своей активности в течение 37 дней в непрерывном процессе синтеза [HCOO-Et₃NH⁺] в стальном реакторе-автоклаве под давлением 140 атм. и 40°C [167]. В результате непрерывного синтеза на 13г (0.7 ммоль Au) AUROLite было получено 1,326 кг [HCOO-Et₃NH⁺] (TON 18040, TOF 28) с высокой селективностью (> 99%), так как других продуктов методом ЯМР обнаружено не было. Однако в газообразных продуктах содержалось 9% CO (63 ммоль) относительно оставшегося водорода. Таким образом, преимущества Au-катализируемого процесса заключаются в отсутствии растворителя, высокой стабильности и селективности катализатора, а также реализации непрерывной схемы процесса.

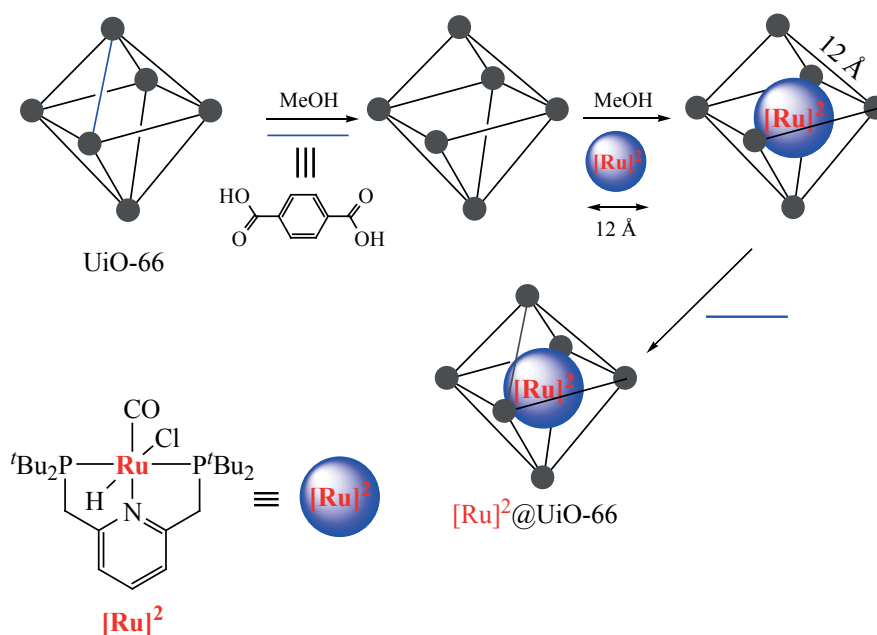
Схема 22



Материал на основе ковалентно связанного органического каркаса CTF (covalent triazine framework) выступает удобным носителем для разных катализаторов, так как обладает высокой устойчивостью в основных и кислых средах в широком диапазоне температур и давлений [168]. Комплексообразование рутения с bpy-CTF дает гетерогенный иммобилизованный катализатор Ru@bpy-CTF (схема 22), который при 120°C и 80 атм. за 2.5 ч образует формиат (11.8%) с TON 20000 [169].

Очень удачным носителем для рутения оказался каркас, модифицированный терефталонитрилом bpy-TN-CTF. Каталитическая система на ее основе Ru@bpy-TN-CTF была использована в реакторе непрерывного действия для синтеза [HCOO⁻Et₃NH⁺] [170]. Условия синтеза включали давление CO₂-синтезгаза 120 атм. и температуру 120°C с подачей водно-триэтиламиновой смеси в трубчатый реактор с орошаемым слоем непрерывного действия. За 30-дневный период катализатор потерял менее 5% активности, достиг-

Схема 23



нуж величины TON 524000, а физическая потеря катализатора, оцененная по количеству Ru перешедшему в жидкую фазу, составила 2.67% (масс.). Конверсия CO₂ в условиях реакции составила 48%. Образующийся водный раствор продукта [HCOO-Et₃NH⁺] концентрировали, смешивали с *n*-бутилимидазолом (BIM) и отгоняли МК при кипении.

Метод инкапсулирования позволил создать эффективный гетерогенный моноатомный катализатор из очень активного [Ru]² (табл. 3) [171]. Гибридный МОФ UiO-66 Zr-O-терефталевая кислота построен из полимерных полых октаэдрических фрагментов. В протонных средах, например, в метаноле, одна из граней октаэдра (фрагмент терефталевой кислоты) диссоциирует и открывает полость размером около 13–15 Å. В нее из раствора помещается молекула [Ru]², чей диаметр составляет ~ 12 Å, а затем остаток терефталевой кислоты восстанавливает грань, инкапсулируя катализатор в МОФ [Ru]²@UiO-66 (схема 23). Следует отметить, что замена метанола на DMF полностью останавливает обменные процессы в октаэдрической ячейке. Синтезированный катализатор помещают в раствор DMF/DBU и проводят восстановление CO₂ (16 атм., CO₂/H₂ 1:4) при 27°C до [HCOO-DBUH⁺]. За 30 мин катализатор достигает TON 320000 и 5 циклов использования катализато-

ра не изменяют эффективность [Ru]²@UiO-66. В то же время неиммобилизованный [Ru]² в следующем цикле практически полностью теряет свою активность (> 90%). Повышенная стабильность [Ru]²@UiO-66 проявляется еще и в устойчивости к действию тиолов (додекантиол, тиофенол и *трет*-бутилтиол), тогда как [Ru]² деактивируется в тех же условиях на 60%.

Поскольку МК относится к крупнотоннажным продуктам и перспективна как органический носитель водорода, эффективные технологические процессы ее получения из CO₂ особенно важны. Помимо уже рассмотренных ранее в тексте, перспективны технологии, разработанные химиками BASF и химиками группы Лейтнера. Исследователи компании BASF Шауб и Пачиелло взяли патент [172] и опубликовали [173] технологичный метод синтеза МК на основе мультифазного процесса, включающего стадии гидрирования, отделения катализатора и выделения продукта (схема 24).

Основные особенности процесса – выбор тригексиламина и диола как растворителя. Восстановление CO₂ водородом в присутствии амина и диола приводит к образованию двух-фазной системы. В спиртовой фазе растворен продукт [Hex₃NH*МК], а вторую фазу образует амин с неполярным катализатором – (*n*Bu₃P)₄RuH₂ или

Схема 24

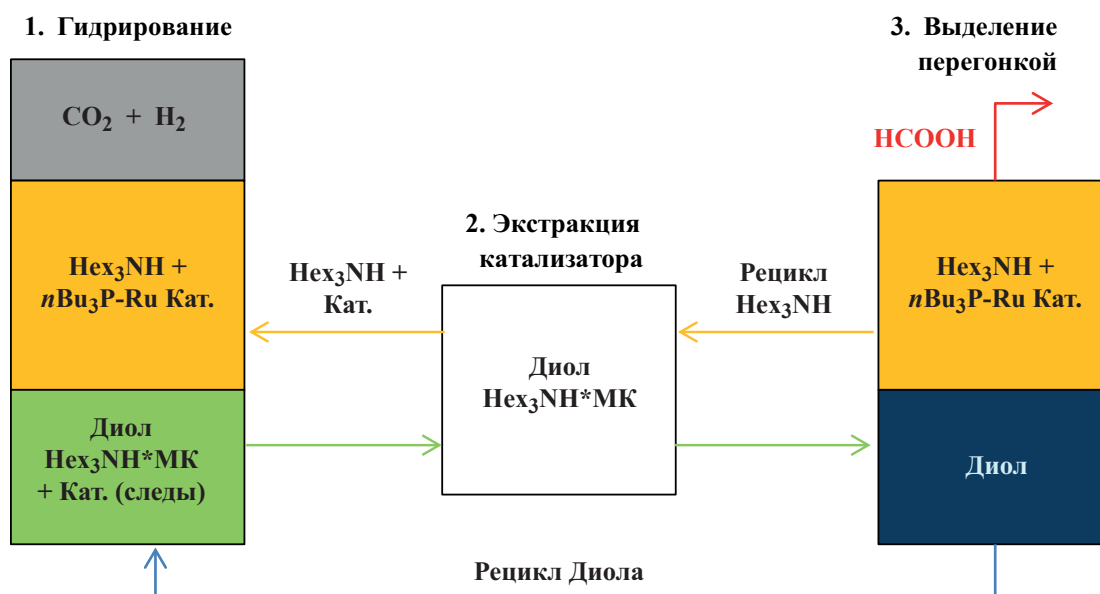
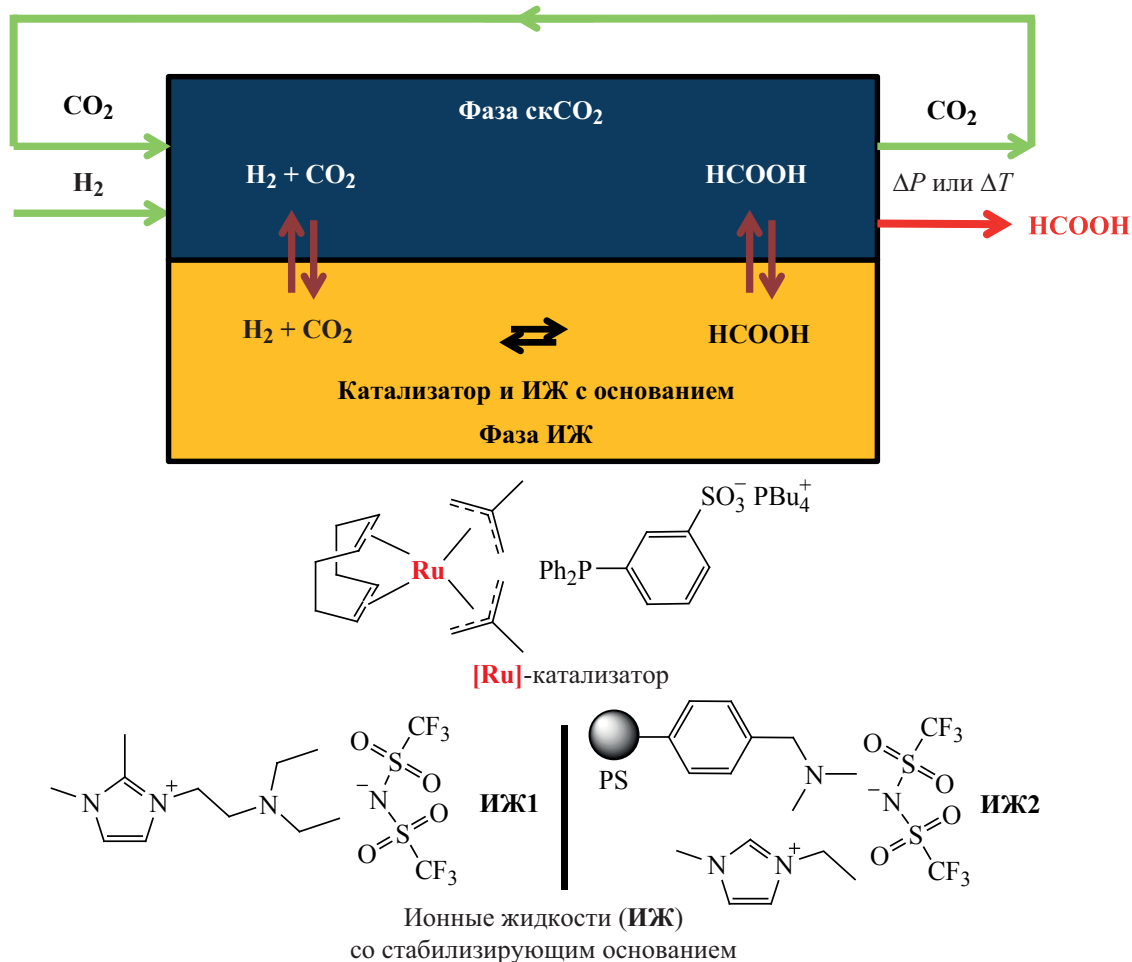


Схема 25

Рециклирование углекислого газа



$(Et_3P)_4RuH_2$. Реакцию проводят при 100 атм. (CO_2/H_2 3:7), $50^\circ C$, 1 ч, содержание МК составляет 7.5%. После завершения реакции фазы разделяются. Однако спиртовая фаза содержит некоторое количество катализатора, который дополнительно экстрагируется Hex_3NH . Фаза, содержащая продукт, подвергается прямому фракционированию. $Hex_3NH \cdot МК$ при перегонке разлагается на исходные компоненты Hex_3NH и МК, а поскольку МК наиболее летучий компонент, то ее выделяют, а амин и диол возвращают обратно в реактор. Эта технология была протестирована на пилотной установке и в дальнейшем улучшена [174]. В этой модификации используются низкипящие спирты и/или вода вместо диолов, что позволяет улучшить выход формиата амина. Также решена проблема присутствия следов катализатора в продукте, который при перегонке дегидриру-

ет МК. Обработка фазы продукта CO , переводит Ru -катализатор в неактивный карбонильный комплекс не реагирующий с МК, который после возврата в реактор снова регенерируется водородом в активный катализатор.

Лейтнер с сотрудниками разработали непрерывный процесс синтеза МК в проточной системе в $scCO_2$ с использованием Ru -катализатора и иммобилизованного основания [175, 176]. Система состоит из 2-х фаз: $scCO_2$ в качестве мобильной фазы и ионной жидкости (ИЖ) с нерастворимым в $scCO_2$ полярным катализатором (схема 25).

В такой системе CO_2 – реагент, обеспечивающий непрерывную экстракцию МК из фазы ИЖ. Выделение чистой МК, таким образом, происходит просто путем декомпрессии экстракта, а освободившийся CO_2 направляется обратно в реак-

тор. Специально подобранные ИЖ обеспечивают слабое взаимодействие с МК, а ИЖ1 с внутренним стабилизирующим основанием показала наилучшие показатели – степень экстракции МК из фазы ИЖ достигала 94%. Вторая ИЖ2 с иммобилизованным на полистироле аминным фрагментом хотя и обладает близкими свойствами, при переходе к непрерывному процессу обеспечивала линейное нарастание TON катализатора до 485 за 190 ч без изменений активности при 50°C и давлении 200 атм., тогда как с ИЖ1 наблюдалась деактивация Ru-катализатора уже после 70 ч и к 211 ч TON составил 358. Помимо непрерывности действия и простоты выделения по данной технологии производится чистая МК без примеси основания. Однако недостаточная скорость экстракции МК оставляет возможности для улучшения разработанного метода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема утилизации CO₂ – важная комплексная задача, которую необходимо решать в содружестве и тесном взаимодействии исследователей и промышленных партнеров, при всесторонней финансовой и инфраструктурной поддержке государства. Сложное, мощное и неотложенное воздействие CO₂ на климат и на жизнь людей не оставляет времени на «раскачку». Прогресс, достигнутый в фундаментальных исследованиях и промышленных технологиях по каталитической трансформации CO₂ в разнообразные ценные химические продукты, обеспечит в ближайшем будущем переход на новые технологии декарбонизации с использованием «зеленых» источников энергии. В этой связи рассмотренные в обзоре методы получения метанола и муравьиной кислоты из CO₂ как перспективных «жидких» источников водорода выступают очень актуальными и интересными. Рассмотренные последние достижения в синтезе гидроксibenзойных кислот по реакции Кольбе–Шмита показывают, что существует реальная возможность перехода от энергетически затратных и сложных промышленных методов к мягким и эффективным технологиям.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Разделы работы Введение, 1, 2.2 выполнены в рамках государственного задания Института не-

фтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН (Максимов А.Л., Кузнецов Н.Ю.); раздел 2.3 в рамках государственного задания № 075-00697-22-00 Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (Кузнецов Н.Ю.). Раздел работы 2.1 выполнен при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 20-03-00300 А, рук. Белецкая И.П.).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кузнецов Николай Юрьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2702-5366>

Максимов Антон Львович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9297-4950>

Белецкая Ирина Петровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9705-1434>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Melieres M., Marechal C. *Climate Change: Past, Present and Future*. 1st Edn. UK: Wiley. **2015**, 285–354.
2. <https://www.climate.gov/news-features/understanding-climate/april-2022-ties-fifth-warmest-april-record>
3. Oppenheimer M., Glavovic B.C., Hinkel J., van de Wal R., Magnan A.K., Abd-Elgawad A., Cai R., Cifuentes-Jara M., DeConto R.M., Ghosh T., Hay J., Isla F., Marzeion B., Meyssignac B., Sebesvari Z. *IPCC Special Report on the Ocean and Cryosphere in a Changing Climate*. Eds. H.-O. Pörtner, D.C. Roberts, V. Masson-Delmotte, P. Zhai, M. Tignor, E. Poloczanska, K. Mintenbeck, A. Alegria, M. Nicolai, A. Okem, J. Petzold, B. Rama, N.M. Weyer. Cambridge: Cambridge University Press. **2019**, 321–445. doi 10.1017/9781009157964.006
4. Brown S., Nicholls R.J., Woodroffe C.D., Hanson S., Hinkel J., Kebede A.S., Neumann B., Vafeidis A.T. *Coastal Hazards*. Ed. C.W. Finkl. Dordrecht: Springer. **2013**.
5. Hjort J., Streletskiy D., Doré G., Wu Q., Bjella K., Luoto M. *Nat. Rev. Earth Environ.* **2022**, 3, 24–38. doi 10.1038/s43017-021-00247-8
6. Smith S.L., O'Neill H.B., Isaksen K., Noetzi J., Romanovsky V.E. *Nat. Rev. Earth Environ.* **2022**, 3, 10–23. doi 10.1038/s43017-021-00240-1
7. Irrgang A.M., Bendixen M., Farquharson L.M., Baranskaya A.V., Erikson L.H., Gibbs A.E., Ogorodov S.A.,

- Overduin P.P., Lantuit H., Grigoriev M.N., Jones B.M. *Nat. Rev. Earth Environ.* **2022**, *3*, 39–54. doi 10.1038/s43017-021-00232-1
8. Ramaswamy V. *Climate Change 2001: The Scientific Basis*. Eds. J.T. Houghton, F. Joos, J. Srinivasan. Cambridge: Cambridge University Press. **2001**, 349–416.
9. https://unfccc.int/sites/default/files/russian_paris_agreement.pdf
10. European Commission's European Green Deal Communication, **2019**. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1576150542719&uri=COM%3A2019%3A640%3AFIN>
11. Crippa M., Guizzardi D., Solazzo E., Muntean M., Schaaf E., Monforti-Ferrario F., Banja M., Olivier J.G.J., Grassi G., Rossi S., Vignati E. *GHG Emissions of all World Countries. 2021 Report*. **2021**. https://edgar.jrc.ec.europa.eu/booklet/GHG_emissions_of_all_world_countries_booklet_2021report.pdf
12. *Carbon Dioxide as Chemical Feedstock*. Ed. M. Aresta. Weinheim: WILEY-VCH. **2010**.
13. Aresta M., Dibenedetto A., Angelini A. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1709–1742. doi 10.1021/cr4002758
14. Borjesson M., Moragas T., Gallego D., Martin R. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6739–6749. doi 10.1021/acscatal.6b02124
15. Luo J., Larrosa I. *ChemSusChem.* **2017**, *10*, 3317–3332. doi 10.1002/cssc.201701058
16. Artz J., Muller T.E., Thenert K., Kleinekorte J., Meys R., Sternberg A., Bardow A., Leitner W. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 434–504. doi 10.1021/acs.chemrev.7b00435
17. Tortajada A., Julia-Hernandez F., Borjesson M., Moragas T., Martin R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15948–15982. doi 10.1002/anie.201803186
18. Yan S.-S., Fu Q., Liao L.-L., Sun G.-Q., Ye J.-H., Gong L., Bo-Xue Y.-Z., Yu D.-G. *Coord. Chem. Rev.* **2018**, *374*, 439–463. doi 10.1016/j.ccr.2018.07.011
19. Song J., Liu Q., Liu H., Jiang X. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 696–713. doi 10.1002/ejoc.201701436
20. Yang Y., Lee J.-W. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 3905–3926. doi 10.1039/C8SC05539D
21. Yeung C.S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 5492–5502. doi 10.1002/anie.201806285
22. He X., Qiu L.-Q., Wang W.-J., Chen K.-H., He L.-N. *Green Chem.* **2020**, *22*, 7301–7320. doi 10.1039/D0GC02743J
23. <https://www.eccsel.org/about-eccsel/eccsel-highlights>
24. <https://www.storeandgo.info>
25. Senderens J.-B., Sabatier P. *Comptes Rendus Acad. Sci.* **1902**, *82*, 514–516.
26. Vogt C., Monai M., Kramer G.J., Weckhuysen B.M. *Nature Cat.* **2019**, *2*, 188–197. doi 10.1038/s41929-019-0244-4
27. https://www.storeandgo.info/fileadmin/dateien/STORE_GO_power_to_gas_roadmap_update.pdf
28. Перечень поддерживаемых проектов Департаментом энергетики США по CCS: <https://netl.doe.gov/node/2476?list=Carbon%20Utilization>
29. <https://sgp.fas.org/crs/misc/R44902.pdf>
30. <https://www.nationalcarboncapturecenter.com/wp-content/uploads/2022/08/NCCC-BP6-Report-DE-FE0022596.pdf>
31. Larson E., Greig C., Jenkins J., Mayfield E., Pascale A., Zhang C., Drossman J., Williams R., Pacala S., Socolow R., Baik E.J., Birdsey R., Duke R., Jones R., Haley B., Leslie E., Paustian K., Swan A. *Net-Zero America: Potential Pathways, Infrastructure, and Impacts, Interim Report*. Princeton University, Princeton, NJ, December 15, **2020**. https://netzeroamerica.princeton.edu/img/Princeton_NZA_Interim_Report_15_Dec_2020_FINAL.pdf
32. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/qanda_21_3661
33. Bazhenov S., Chubokсарov V., Maximov A., Zhdaneev O. *Sustain. Mater. Technol.* **2022**, *33*, e00452. doi 10.1016/j.susmat.2022.e00452
34. Bondarenko G.N., Ganina O.G., Lysova A.A., Fedin V.P., Beletskaya I.P. *J. CO₂ Util.* **2021**, *53*, 101718. doi 10.1016/j.jcou.2021.101718
35. Bondarenko G.N., Dvurechenskaya E.G., Ganina O.G., Alonso F., Beletskaya I.P. *Appl. Catal. B.* **2019**, *254*, 380–390. doi 10.1016/j.apcatb.2019.04.024
36. Kuznetsova S.A., Gorodishch I.V., Gak A.S., Zhe-rebtsova V.V., Gerasimov I.S., Medvedev M.G., Kitaeva D.Kh., Khakina E.A., North M., Belokon Yu.N. *Tetrahedron.* **2021**, *82*, 131929. doi 10.1016/j.tet.2021.131929
37. Rulev Yu.A., Gugkaeva Z.T., Lokutova A.V., Maleev V.I., Peregudov A.S., Wu X., North M., Belokon Yu.N. *ChemSusChem.* **2017**, *10*, 1152–1159. doi 10.1002/cssc.201601246
38. Rulev Yu.A., Larionov V.A., Lokutova A.V., Moskalenko M.A., Lependina O.L., Maleev V.I., North M., Belokon Yu.N. *ChemSusChem.* **2016**, *9*, 216–222. doi 10.1002/cssc.201501365
39. Rulev Yu.A., Gugkaeva Z., Maleev V.I., North M., Belokon Yu.N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 1614–1623. doi 10.3762/bjoc.11.176

40. Lyubimov S.E., Zvinchuk A.A., Chowdhury B. *Russ. Chem. Bull.* **2021**, *70*, 1324–1327. doi 10.1007/s11172-021-3218-z
41. Ghosh A., Reddy G.N., Siddhique M.P.K., Chatterjee S., Bhattacharjee S., Maitra R., Lyubimov S.E., Arzumanyan A.V., Naumkin A., Bhaumik A., Chowdhury B. *Green Chem.* **2022**, *24*, 1673–1692. doi 10.1039/D1GC04153C
42. Chowdhury B., Zvinchuk A.A., Aysin R.R., Khakina E.A., Cherkasova P.V., Lyubimov S.E. *Catal. Surv. Asia.* **2021**, *25*, 419–423. doi 10.1007/s10563-021-09341-9
43. Lyubimov S.E., Zvinchuk A.A., Sokolovskaya M.V., Davankov V.A., Chowdhury B., Zhemchugov P.V., Arzumanyan A.V. *Appl. Catal. A.* **2020**, *592*, 117433. doi 10.1016/j.apcata.2020.117433
44. Lyubimov S.E., Zvinchuk A.A., Chowdhury B., Davankov V.A. *Russ. Chem. Bull.* **2020**, *69*, 1598–1600. doi 10.1007/s11172-020-2941-1
45. Tsygankov A.A., Chusov D. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 13077–13084. doi 10.1021/acscatal.1c03785
46. Greish A.A., Finashina E.D., Tkachenko O.P., Shuvalova E.V., Kustov L.M. *Mendeleev Commun.* **2016**, *26*, 497–499. doi 10.1016/j.mencom.2016.11.012
47. Dubey A., Nencini L., Fayzullin R.R., Nervi C., Khusnutdinova J.R. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 3864–3868. doi 10.1021/acscatal.7b00943
48. Егазарьянц С.В., Караханов Э.А., Кардашев С.В., Максимов А.Л., Миносьянц С.С. *Нефтехимия.* **2002**, *42*, 451–454. [Egazar'yants S.V., Karakhanov E.A., Kardashev S.V., Maksimov A.L., Minos'yants S.S. *Pet. Chem.* **2002**, *42*, 414–417.]
49. Егазарьянц С.В., Караханов Э.А., Кардашев С.В., Максимов А.Л., Миносьянц С.С. *Нефтехимия.* **2004**, *44*, 16–26. [Egazar'yants S.V., Karakhanov E.A., Kardashev S.V., Maksimov A.L., Minos'yants S.S. *Pet. Chem.* **2004**, *44*, 13–23.]
50. Колесниченко Н.В., Кремлева Е.В., Телешев А.Т., Ежова Н.Н., Ганин Д.А., Те В., Сливинский Е.В. *Нефтехимия.* **2006**, *46*, 25–27. [Kolesnichenko N.V., Kremleva E.V., Teleshov A.T., Ezhova N.N., Ganin D.A., Te V., Slivinskii E.V. *Pet. Chem.* **2006**, *46*, 22–24.] doi 10.1134/S096554410601004X
51. Волнина Э.А., Кипнис М.А. *Кинетика и Катализ.* **2020**, *61*, 107–118. [Volnina E.A., Kipnis M.A. *Kinet. Catal.* **2020**, *61*, 119–129.] doi 10.1134/S0023158420010115
52. Кипнис М.А., Самохин П.В., Волнина Э.А., Магомедова М.В., Туркова Т.В. *Кинетика и Катализ.* **2022**, *63*, 351–362. [Kipnis M.A., Samokhin P.V., Volnina E.A., Magomedova M.V., Turkova T.V. *Kinet. Catal.* **2022**, *63*, 119–129.] doi 10.31857/S045388112203008X
53. Magomedova M.V., Starozhitskaya A.V., Afokin M.I., Perov I.V., Kipnis M.A., Lin G.I. *Pet. Chem.* **2020**, *60*, 1244–1250. doi 10.1134/S0965544120110146
54. Ganina O.G., Bondarenko G.N., Isaeva V.I., Kustov L.M., Beletskaya I.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1813–1820. doi 10.1134/S1070428019120017
55. Finashina E.D., Kustov L.M., Tkachenko O.P., Kravovskiy V.G., Formenova E.I., Beletskaya I.P. *Russ. Chem. Bull.* **2014**, *63*, 2652–2656. doi 10.1007/s11172-014-0794-1
56. Bondarenko G.N., Dvurechenskaya E.G., Magomedov Sh.E., Beletskaya I.P. *Catal. Lett.* **2017**, *147*, 2570–2580. doi 10.1007/s10562-017-2127-0
57. von Basaroff A. *Dissertation Thesis*, Leipzig, **1868**.
58. Bazarov A.I. *J. Prakt. Chem.* **1870**, *2*, 283.
59. Wöhler F. *Poggendorff's Ann. Phys.* **1828**, *12*, 253.
60. Sergeev Y.A., Anderzhanov R.V., Vorob'ev A.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2020**, *90*, 1168–1172. doi 10.1134/S1070363220060328
61. Lindsey A.S., Jeskey H. *Chem. Rev.* **1957**, *57*, 583–620. doi 10.1021/cr50016a001
62. Kolbe H. *Ann.* **1860**, *113*, 125–127. doi 10.1002/jlac.18601130120
63. Kolbe H. *J. Prakt. Chem.* **1874**, [2] *10*, 89–112.
64. Schmitt R. *J. Prakt. Chem.* **1885**, [2] *31*, 397–411.
65. Marasse S. German Patent **1893**, *73*, 279; Frdl. 3, 821.
66. Marasse S. German Patent **1894**, *78*, 708; Frdl. 4, 152.
67. Kito T., Hirao I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 3470–3474. doi 10.1246/bcsj.46.3470
68. Elmas S., Subhani M.A., Vogt H., Leitner W., Müller T.E. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1356–1360. doi 10.1039/C3GC40147B
69. Kosugi Y., Imaoka Y., Gotoh F., Rahim M.A., Matsui Y., Sakanishi K. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 817–821. doi 10.1039/B210793G
70. Rahim M.A., Matsui Y., Matsuyama T., Kosugi Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 2191–2195. doi 10.1246/bcsj.76.2191
71. Rahim M.A., Matsui Y., Kosugi Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 619–622. doi 10.1246/bcsj.75.619
72. Luo J., Preciado S., Xie P., Larrosa I. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 6798–6802. doi 10.1002/chem.201601114
73. Kirimura K., Ishii Y. *Future Directions in Biocatalysis*. 2nd Edn. Ed. T. Matsuda. London: Elsevier. **2017**, 135–147.
74. Tommasi I.C., *Catalysts.* **2019**, *9*, 37. doi 10.3390/catal9010037

75. Payer S.E., Faber K., Glueck S.M. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 2402–2420. doi 10.1002/adsc.201900275
76. Kirimura K., Gunji H., Wakayama R., Hattori T., Ishii Y. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2010**, *394*, 279–284. doi 10.1016/j.bbrc.2010.02.154
77. Kirimura K., Yanaso S., Kosaka S., Koyama K., Hattori T., Ishii Y. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 206–208. doi 10.1246/cl.2011.206
78. Pesci L., Glueck S.M., Gurikov P., Smirnova I., Faber K., Liese A. *FEBS J.* **2015**, *282*, 1334–1345. doi 10.1111/febs.13225
79. Ren J., Yao P., Yu S., Dong W., Chen Q., Feng J., Wu Q., Zhu D. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 564–567. doi 10.1021/acscatal.5b02529
80. Sadamitsu Y., Okumura A., Saito K., Yamada T. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 9837–9840. doi 10.1039/C9CC04550C
81. Feldman R.I., Mintzer B., Zhu D., Wu J.M., Biroc S.L., Yuan S., Emayan K., Chang Z., Chen D., Arnaiz D.O., Bryant J., Ge X.S., Whitlow M., Adler M., Polokoff M.A., Li W.-W., Ferrer M., Sato T., Gu J.-M., Shen J., Tseng J.-L., Dinter H., Buckman B. *Chem. Biol. Drug Des.* **2009**, *74*, 43–50. doi 10.1111/j.1747-0285.2009.00833.x
82. Mueller R., Li Y.-X., Hampson A., Zhong S., Harris C., Marrs C., Rachwal S., Ulas J., Nielsson L., Rogers G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3923–3926. doi 10.1016/j.bmcl.2011.05.026
83. Tiefenbacher K., Gollner A., Mulzer J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9616–9622. doi 10.1002/chem.201000706
84. Friend C. *Encyclopedia of Lubricants and Lubrication*. Ed. T. Mang. Berlin, Heidelberg: Springer, **2014**.
85. <https://methanol.org/methanol-price-supply-demand>
86. Olah G.A., Goepfert A., Prakash G.K.S., *Beyond Oil and Gas: The Methanol Economy*. 3rd Edn. Weinheim: Wiley-VCH, **2018**.
87. Goepfert A., Czaun M., Jones J.-P., Prakash G.K.S., Olah G.A. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 7995–8048. doi 10.1039/C4CS00122B
88. Behrens M., Studt F., Kasatkin I., Kühl S., Hävecker M., Abild-Pedersen F., Zander S., Girgsdies F., Kurr P., Kniep B., Tovar M., Fischer R.W., Nørskov J.K., Schlögl R. *Science*. **2012**, *336*, 893–898. doi 10.1126/science.1219831
89. *Syngas: Production Methods, Post Treatment and Economics*. Ed. I.B.A. Kurucz. New York: Nova Science Publishers, **2009**.
90. Lee J.S., Lee K.H., Lee S.Y., Kim Y.G. *J. Catal.* **1993**, *144*, 414–424. doi 10.1006/jcat.1993.1342
91. Rasmussen P.B., Holmblad P.M., Askgaard T., Ovesen C.V., Stoltze P., Nørskov J.K., Chorkendorff I. *Catal. Lett.* **1994**, *26*, 373–381. doi 10.1007/BF00810611
92. Abdel-Mageed A.M., Klyushin A., Rezvani A., Knop-Gericke A., Schlögl R., Behm R.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 10325–10329. doi 10.1002/anie.201900150
93. Wu J., Saito M., Takeuchi M., Watanabe T. *Appl. Catal. A-Gen.* **2001**, *218*, 235–240. doi 10.1016/S0926-860X(01)00650-0
94. Liang B., Ma J., Su X., Yang C., Duan H., Zhou H., Deng S., Li L., Huang Y. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2019**, *58*, 9030–9037. doi 10.1021/acs.iecr.9b01546
95. Pontzena F., Liebnerb W., Gronemannb V., Rothaemela M., Ahlersb B. *Cat. Today.* **2011**, *171*, 242–250. doi 10.1016/j.cattod.2011.04.049
96. Álvarez A., Bansode A., Urakawa A., Bavykina A.V., Wezendonk T.A., Makkee M., Gascon J., Kapteijn F. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9804–9838. doi 10.1021/acs.chemrev.6b00816
97. Bowker M., Lawes N., Gow I., Hayward J., Esquius J.R., Richards N., Smith L.R., Slater T.J.A., Davies T.E., Dummer N.F., Kaban L., Logsdail A., Catlow R.C., Taylor S., Hutchings G.J. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 5371–5379. doi 10.1021/acscatal.2c00552
98. Saito M., Takeuchi M., Fujitani T., Toyir J., Luo S., Wu J., Mabuse H., Ushikoshi K., Mori K., Watanabe T. *Appl. Organomet. Chem.* **2000**, *14*, 763–772. doi 10.1002/1099-0739(200012)14:12<763::AID-AOC98>3.0.CO;2-4
99. Tada S., Kayamori S., Honma T., Kamei H., Nariyuki A., Kon K., Toyao T., Shimizu K., Satokawa S. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 7809–7819. doi 10.1021/acscatal.8b01396
100. Yang M., Yu J., Tong X., Sun X., Xua H., Sun J. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 7509–7512. doi 10.1039/D1CC02784K
101. Zhang X., Kirilin A.V., Rozeveld S., Kang J.H., Pollefeyt G., Yancey D.F., Chojecki A., Vanchura B., Blum M. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 3868–3880. doi 10.1021/acscatal.2c00207
102. Nandiyanto A.B.D., Kim S.G., Iskandar F., Okuyama K. *Microporous Mesoporous Mater.* **2009**, *120*, 447–453. doi 10.1016/j.micromeso.2008.12.019
103. Santos S.M.L., Nogueira K.A.B., Gama M.S., Lima J.D.F., Silva I.J. Jr., Azeveda D.C.S. *Microporous Mesoporous Mater.* **2013**, *180*, 284–292. doi 10.1016/j.micromeso.2013.06.043
104. Koizumi N., Jiang X., Kugai J., Song C. *Catal. Today.* **2012**, *194*, 16–24. doi 10.1016/j.cattod.2012.08.007

105. Hermida L., Agustian J., Abdullah A.Z., Mohamed A.R. *Open Chem.* **2019**, *17*, 1000–1016. doi 10.1515/chem-2019-0107
106. Kleitz F., Choia S.H., Ryou R. *Chem. Commun.* **2003**, 2136–2137. doi 10.1039/B306504A
107. Koh M.K., Khavarian M., Chai S.P., Mohamed A.R. *Int. J. Hydrogen Energy.* **2018**, *43*, 9334–9342. doi 10.1016/j.ijhydene.2018.03.202
108. Shao Y., Kosari M., Xi S., Zeng H.C. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 5750–5765. doi 10.1021/acscatal.2c00726
109. Dong X., Liang X.L., Li H.Y., Lin G.D., Zhang P., Zhang H.B. *Catal. Today.* **2009**, *147*, 158–165. doi 10.1016/j.cattod.2008.11.025
110. Zhang H.B., Liang X.L., Dong X., Li H.Y., Lin G.D. *Catal. Surv. Asia.* **2009**, *13*, 41–58. doi 10.1007/s10563-009-9066-8
111. Liang X.L., Dong X., Lin G.D., Zhang H.B. *Appl. Catal. B.* **2009**, *88*, 315–322. doi 10.1016/j.apcatb.2008.11.018
112. Yang Z.Q., Guo S.J., Pan X.L., Wang J.H., Bao X.H. *Energy Environ. Sci.* **2011**, *4*, 4500–4503. doi 10.1039/C1EE01428E
113. Pan X.L., Bao X.H. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 553–562. doi 10.1021/ar100160t
114. Wang G., Chen L., Sun Y., Wu J., Fu M., Ye D. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 45320–45330. doi 10.1039/C5RA04774A
115. Deng K., Hu B., Lu Q., Hong X. *Catal. Commun.* **2017**, *100*, 81–84. doi 10.1016/j.catcom.2017.06.041
116. Ban H., Li C., Asami K., Fujimoto K. *Catal. Commun.* **2014**, *54*, 50–54. doi 10.1016/j.catcom.2014.05.014
117. Jiang X., Nie X., Guo X., Song C., Chen J.G. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 7984–8034. doi 10.1021/acs.chemrev.9b00723
118. Xie S., Zhang W., Lan X., Lin H. *ChemSusChem.* **2020**, *13*, 6141–6159. doi 10.1002/cssc.202002087
119. Sen R., Koch C.J., Galvan V., Entesari N., Goepfert A., Prakash G.K.S. *J. CO₂ Util.* **2021**, *54*, 101762. doi 10.1016/j.jcou.2021.101762
120. Reller C., Pöge M., Lißner A., Mertens F.O.R.L. *Environ. Sci. Technol.* **2014**, *48*, 14799–14804. doi 10.1021/es503914d
121. Navarro-Jaén S., Virginie M., Bonin J., Robert M., Wojcieszak R., Khodakov A.Y. *Nat. Rev. Chem.* **2021**, *5*, 564–579. doi 10.1038/s41570-021-00289-y
122. Bai S.-T., Smet G., Liao Y., Sun R., Zhou C., Beller M., Maes B.U.W., Sels B.F. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 4259–4298. doi 10.1039/D0CS01331E
123. Ren M., Zhang Y., Wang X., Qiu H. *Catalysts.* **2022**, *12*, 403. doi 10.3390/catal12040403
124. Kothandaraman J., Goepfert A., Czaun M., Olah G.A., Prakash G.K.S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 778–781. doi 10.1021/jacs.5b12354
125. Bai S.-T., Zhou C., Wu X., Sun R., Sels B. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 12682–12691. doi 10.1021/acscatal.1c02638
126. Niermann M., Beckendorff A., Kaltschmitt M., Bonhoff K. *Int. J. Hydrogen Energy.* **2019**, *44*, 6631–6654. doi 10.1016/j.ijhydene.2019.01.199
127. Kothandaraman J., Kar S., Sen R., Goepfert A., Olah G.A., Prakash G.K.S. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2549–2552. doi 10.1021/jacs.6b11637
128. Li D., Li X., Gong J. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 11529–11653. doi 10.1021/acs.chemrev.6b00099
129. Olah G.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2636–2639. doi 10.1002/anie.200462121
130. Olah G.A., Goepfert A., Prakash G.K.S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 487–498. doi 10.1021/jo801260f
131. Olah G.A., Prakash G.K.S. Пат. US7605293 B2 (2009). США.
132. <https://www.carbonrecycling.is/project-goplant>
133. Drury D.J. *Formic Acid. Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology.* New York: John Wiley & Sons, Inc. **2013**.
134. Yin Z., Wu X.-F. *The Chemical Transformations of C1 Compounds.* Eds. X.-F. Wu, B. Han, K. Ding, Z. Liu. Weinheim: Wiley-VCH. **2022**, *1*, 249–288.
135. Reutemann W., Heinz K. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry.* Weinheim: Wiley-VCH. **2012**, 13–33.
136. Farlow M.W., Adkins H. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 2222–2223. doi 10.1021/ja01314a054
137. Kolomnikov I.S., Lobeveva T.S., Vol'pin M.E. *Russ. Chem. Bull.* **1972**, *21*, 2263–2264. doi 10.1007/BF00855315
138. Inoue Y., Sasaki Y., Hashimoto H. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1975**, 718–719. doi 10.1039/C39750000718
139. Inoue Y., Izumida H., Sasaki Y., Hashimoto H. *Chem. Lett.* **1976**, *5*, 863–864. doi:10.1246/cl.1976.863
140. Jessop P.G., Ikariya T., Noyori R. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 259–272. doi 10.1021/cr00034a001
141. Mellmann D., Sponholz P., Junge H., Beller M. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 3954–3988. doi 10.1039/C5CS00618J
142. Onishi N., Iguchi M., Yang X., Kanega R., Kawana-mi H., Xu Q., Himeda Y. *Adv. Energy Mater.* **2018**, *9*, 1801275. doi 10.1002/aenm.201801275
143. Klankermayer J., Wesselbaum S., Beydoun K., Leitner W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7296–7343. doi 10.1002/anie.201507458

144. Wang W.-H., Himeda Y., Muckerman J.T., Manbeck G.F., Fujita E. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 12936–12973. doi 10.1021/acs.chemrev.5b00197
145. Gunasekar G.H., Park K., Jung K.-D., Yoona S. *Inorg. Chem. Front.* **2016**, *3*, 882–895. doi 10.1039/C5QI00231A
146. Singh T., Jalwal S., Chakraborty S. *Asian J. Org. Chem.* **2022**, doi 10.1002/ajoc.202200330.
147. Gorbunov D.N., Nenasheva M.V., Terenina M.V., Kardasheva Yu.S., Kardashev S.V., Naranov E.R., Bugaev A.L., Soldatov A.V., Maximov A.L., Karakhanov E.A. *Pet. Chem.* **2022**, *62*, 1–39. doi 10.1134/S0965544122010054
148. Tanaka R., Yamashita M., Nozaki K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14168–14169. doi 10.1021/ja903574e
149. Kanega R., Ertem M.Z., Onishi N., Szalda D.J., Fujita E., Himeda Y. *Organometallics.* **2020**, *39*, 1519–1531. doi 10.1021/acs.organomet.9b00809
150. Kanega R., Onishi N., Szalda D.J., Ertem M.Z., Muckerman J.T., Fujita E., Himeda Y. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 6426–6429. doi 10.1021/acscatal.7b02280
151. Hull J.F., Himeda Y., Wang W.-H., Hashiguchi B., Periana R., Szalda D.J., Muckerman J.T., Fujita E. *Nature Chem.* **2012**, *4*, 383–388. doi 10.1038/nchem.1295
152. Jessop P.G., Hsiao Y., Ikariya T., Noyori R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 344–355. doi 10.1021/ja953097b
153. Munshi P., Main A.D., Linehan J.C., Tai C.-C., Jessop P.G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7963–7971. doi 10.1021/ja0167856
154. Filonenko G.A., Putten R., Schulpen E.N., Hensen E.J.M., Pidko E.A. *ChemCatChem.* **2014**, *6*, 1526–1530. doi:10.1002/cctc.201402119
155. Scott M., Molinos B.B., Westhues C., Francik G., Leitner W. *ChemSusChem.* **2017**, *10*, 1085–1093. doi 10.1002/cssc.201601814
156. Weilhard A., Qadir M.I., Sans V., Dupont J. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 1628–1634. doi 10.1021/acscatal.7b03931
157. Schieweck B.G., Westhues N.F., Klankermayer J. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 6519–6523. doi 10.1039/C8SC05230A
158. Zhang Y., MacIntosh A.D., Wong J.L., Bielinski E.A., Williard P.G., Mercado B.Q., Hazari N., Bernskoetter W.H. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 4291–4299. doi 10.1039/C5SC01467K
159. Trivedi M., Kumar A., Husain A., Rath N.P. *Inorg. Chem.* **2021**, *60*, 4385–4396. doi 10.1021/acs.inorgchem.0c01937
160. Chaudhary K., Trivedi M., Masram D.T., Kumar A., Kumar G., Husain A., Rath N.P. *Dalton Trans.* **2020**, *49*, 2994–3000. doi 10.1039/C9DT04662C
161. Bertini F., Glatz M., Gorgas N., Stoger B., Peruzzini M., Veiros L.F., Kirchner K., Gonsalvi L. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 5024–5029. doi 10.1039/C7SC00209B
162. Kostera S., Weber S., Peruzzini M., Veiros L.F., Kirchner K., Gonsalvi L. *Organometallics.* **2021**, *40*, 1213–1220. doi 10.1021/acs.organomet.0c00710
163. Wei D., Sang R., Sponholz P., Junge H., Beller M. *Nat. Energy.* **2022**, *7*, 438–447. doi 10.1038/s41560-022-01019-4
164. Wei D., Junge H., Beller M. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 6020–6024. doi 10.1039/D1SC00467K
165. Sun R., Liao Y., Bai S.-T., Zheng M., Zhou C., Zhang T., Sels B.F. *Energy Environ. Sci.* **2021**, *14*, 1247–1285. doi 10.1039/D0EE03575K
166. Zhang L., Zhou M., Wang A., Zhang T. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 683–733. doi 10.1021/acs.chemrev.9b00230
167. Preti D., Resta C., Squarzialupi S., Fachinetti G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12551–12554. doi 10.1002/anie.201105481
168. Puthiaraj P., Lee Y.-R., Zhang S., Ahn W.-S. *J. Mater. Chem. A.* **2016**, *4*, 16288–16311. doi 10.1039/C6TA06089G
169. Gunasekar G.H., Jung K.-D., Yoon S. *Inorg. Chem.* **2019**, *58*, 3717–3723. doi 10.1021/acs.inorgchem.8b03336
170. Park K., Gunasekar G.H., Kim S.-H., Park H., Kim S., Park K., Jung K.-D., Yoon S. *Green Chem.* **2020**, *22*, 1639–1649. doi 10.1039/C9GC03685G
171. Li Z., Rayder T.M., Luo L., Byers J.A., Tsung C.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 8082–8085. doi 10.1021/jacs.8b04047
172. Schaub T., Paciello R., Mohl K.-D., Schneider D., Schaefer M., Rittinger S. Пат. WO2010149507A2 (2010). Герм.
173. Schaub T., Paciello R.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7278–7282. doi 10.1002/anie.201101292
174. Schaub T., Bey O., Meier A., Fries D.M., Hugo R. Пат. WO2013050367A2 (2013). Герм.
175. Hintermair U., Wesselbaum S., Leitner W. PCT/EP2012/050111, **2012**.
176. Wesselbaum S., Hintermair U., Leitner W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8585–8588. doi 10.1002/anie.201203185

Novel Technological Paradigm of CO₂ Application as C1-Synthon in Organic Chemistry: I. Synthesis of Hydroxybenzoic Acids, Methanol and Formic Acid

N. Yu. Kuznetsov^{a, b, *}, A. L. Maximov^a, and I. P. Beletskaya^c

^a *A.V. Topchiev Institute of Petrochemical Synthesis, Leninsky prosp., 29, Moscow, 119991 Russia*

^b *A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds RAS, ul. Vavilova, 28, Moscow, 119991 Russia*

^c *Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 1/3, Moscow, 119991 Russia*

*e-mail: nkuznff@ineos.ac.ru

Received October 12, 2022; revised October 22, 2022; accepted October 24, 2022

Uncontrollable growth of CO₂ concentration in the Earth atmosphere is a cause of ever-accelerating global warming. The warming up of the atmosphere and the increase in the partial pressure of CO₂ induce multiple negative, catastrophic phenomena on a global scale. At the same time CO₂ composes a unique and practically inexhaustible source of synthetic carbon (C1-synthon). A well-funded comprehensive study of the processes of transformation of CO₂ into chemically valuable products (carboxylic acids, linear organic carbonates, urea and its derivatives, methanol, dimethyl ether, industrial gases – CO, methane, higher hydrocarbons, products of fine organic synthesis) has been carried out in various countries for more than recent 20 years to mitigate CO₂ emissions into the atmosphere. In Russia, this problem has remained virtually unnoticed. Therefore, the authors set the task in this review to draw the attention of chemists to the possibilities of using CO₂ in synthesis and to the achievements that have been made in this area, particularly in synthesis of hydroxybenzoic acids, methanol and formic acid.

Keywords: carbon dioxide, CO₂, C1-synthon, Kolbe-Schmitt reaction, salicylic acid, methanol, formic acid, catalysis

УДК 547.022.1

ФОТО- И ЭЛЕКТРОИНИЦИИРУЕМЫЕ ПРОЦЕССЫ ТИОЦИАНИРОВАНИЯ

© 2022 г. О. М. Мулина, О. В. Битюков, В. А. Виль, А. О. Терентьев*

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

Поступила в редакцию 05.03.2022 г.

После доработки 10.03.2022 г.

Принята к публикации 12.03.2022 г.

Обзор освещает современный уровень развития фото- и электрохимических методов введения SCN группы в различные органические соединения. Наибольшее внимание уделено анализу литературы с 2010-х годов по настоящее время. Указанный период характеризуется бурным развитием фото- и электрохимических подходов к тиоцианированию. Химия органических тиоцианатов привлекает все большее внимание, так как эти соединения используются в агрохимии для создания инсектицидных, фунгицидных и бактерицидных средств.

Ключевые слова: окисление, электросинтез, фоторедокс катализ, тиоцианирование, связь углерод-сера

Doi 10.31857/S0514749222120023, **EDN:** MWUWGW

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

1. ТИОЦИАНИРОВАНИЕ КРАТНЫХ С-С СВЯЗЕЙ
2. ТИОЦИАНИРОВАНИЕ КАРБОЦИКЛОВ
3. ТИОЦИАНИРОВАНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
4. ПРОЧИЕ РЕАКЦИИ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ВВЕДЕНИЕ

Органические тиоцианаты привлекают огромное внимание химиков по причине возможности их использования в качестве прекурсоров в химии серосодержащих соединений [1–3], а также благодаря их бактерицидным [4, 5], фунгицидным [6–9], и инсектицидным [10, 11] свойствам. Введение тиоцианатной группы может быть проведено с использованием либо предварительно полученных

электрофильных реагентов [12–15], либо системы SCN⁻/окислитель [3]. В последнем случае в качестве окислителей применяются различные химические соединения [16–23], которые, как правило, производят стехиометрические количества отходов. Поэтому методы тиоцианирования, в которых используется видимый свет и электричество, находят все большую популярность. Настоящий обзор посвящен фото- и электрохимическим подходам к тиоцианированию.

В последние годы были разработаны фотокалитические методы тиоцианирования, которые используют воздух в качестве «зеленого» окислителя [24, 25] и фотокатализатор, работающий в видимом свете. Низкая стоимость электрического тока, наряду с разнообразием механизмов электрохимических реакций, делают органический электросинтез мощным и экологичным методом проведения окислительно-восстановительных реакций [26–28]. Ключевой стадией фото- или электрохимического тиоцианирования является образование радикала SCN путем одноэлектронного окисления аниона SCN с последующим присоединением к субстрату. Неочевидность обсуждаемых процессов связана с тем, что синтезированные органические тиоцианаты являются электро- и фотохимически лабильными соединениями, поэтому их селективный синтез в данных условиях представляет собой сложную задачу.

В настоящем обзоре методы тиоцианирования классифицированы в зависимости от структуры исходных веществ: от тиоцианирования ненасыщенных связей до карбо- и гетероциклов, и более сложных исходных соединений. Поскольку в фото- и электрохимических процессах часто участвуют одни и те же субстраты, классификация по методу воздействия не применялась. Настоящий обзор, в основном, суммирует исследования по фото- и электрохимическому тиоцианированию, опубликованные после 2010 г.

1. ТИОЦИАНИРОВАНИЕ КРАТНЫХ С–С СВЯЗЕЙ

Исследования процессов тиоцианирования под действием видимого света начались в 20 веке. Фотолиз триарилвинил бромида **1** с тиоцианатом калия при использовании ртутной лампы высокого давления в качестве источника света привел к образованию винилтиоцианата **2** (схема 1) [29]. В некоторых случаях изотиоцианаты **3** были получены как побочные продукты.

Один из первых примеров электрохимического тиоцианирования алифатических двойных связей был опубликован в 2015 г. [30]. Процесс проводился в двухфазной системе растворителей (DCM–H₂O) с добавлением H₂SO₄ как в условиях постоянного тока, так и в условиях постоянного потенциала. В результате электролиза алкена **4** были получены различные продукты: тиоцианирования-изотиоцианирования **5**, дитиоцианирования **6**, а также тиоцианирования-гидроксилирования и продукты отрыва протона (схема 2).

Винилтиоцианаты являются ценными интермедиатами органического синтеза. Их двойная связь может вступать в ряд процессов присоединения, что приводит к образованию различных полифункциональных соединений. Предложены как электро-, так и фотохимические подходы к синтезу винилтиоцианатов. В 2020 г. был разработан фоторедокс-катализируемый синтез винил-

Схема 1. Фотолиз триарилвинил бромида **1** в присутствии тиоцианата калия

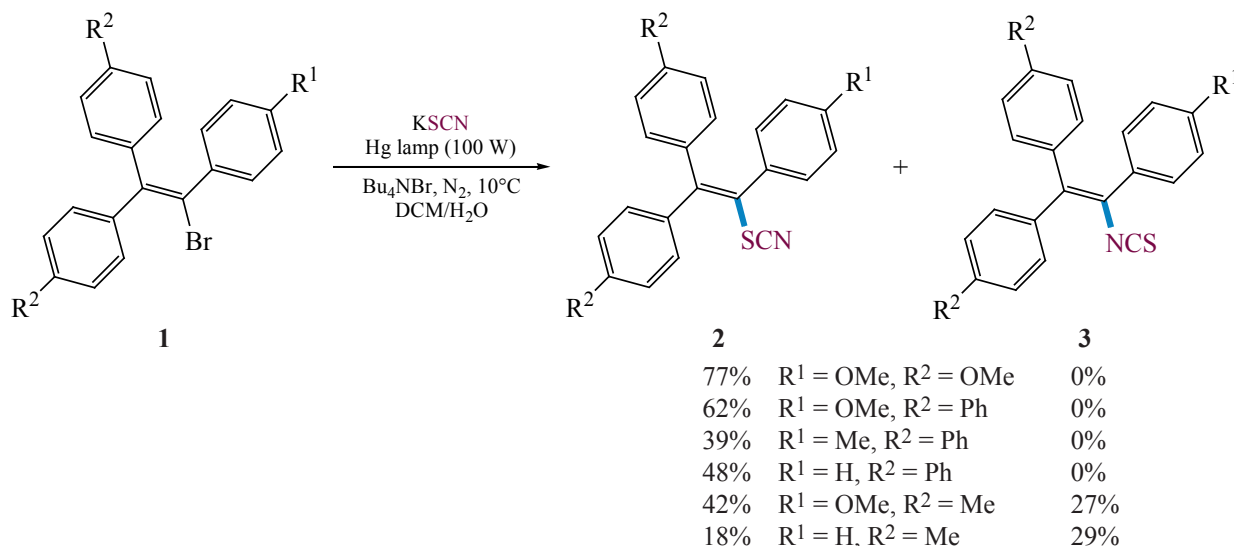
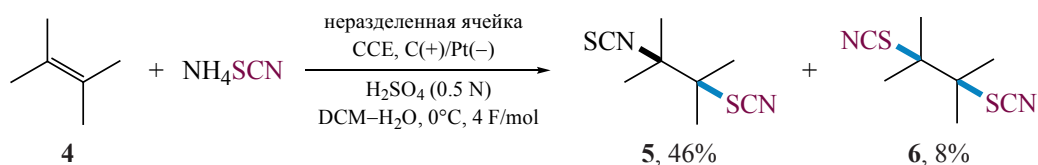
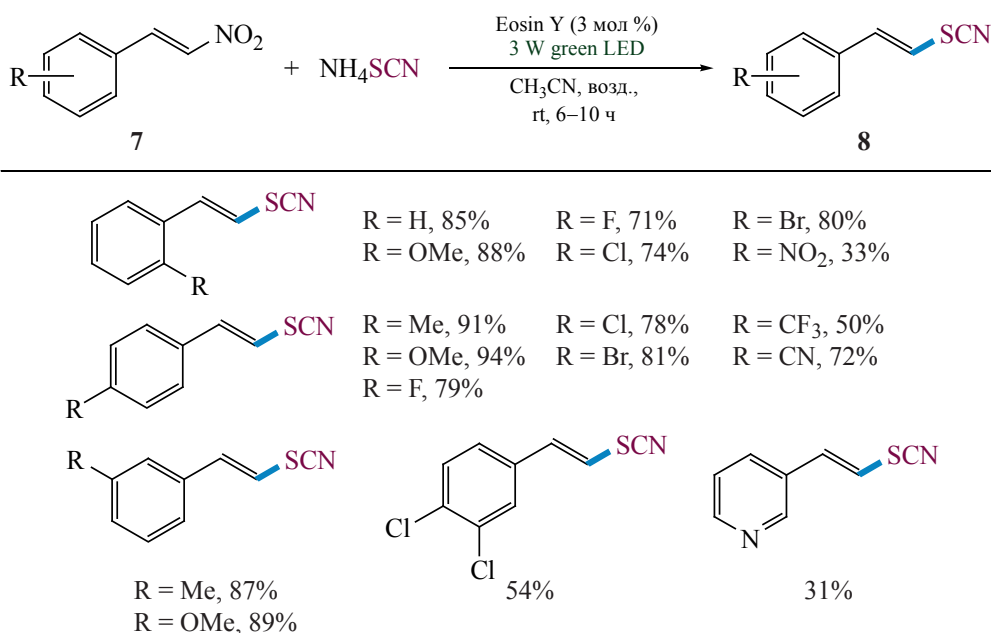


Схема 2. Электрохимическое тиоцианирование алкена 4

Схема 3. Фоторедокс-катализируемый синтез винилтиоцианатов 8 из β -нитростиролов 7 и NH_4SCN 

тиоцианатов **8** из β -нитростиролов **7** и тиоцианата аммония (схема 3) [31]. Эозин Y использовали как фотокатализатор, реакцию проводили в CH_3CN на воздухе.

В данном процессе реализовано «восстановительное гашение». Эозина Y в возбужденной форме окисляет SCN^- анион до SCN^\bullet радикала,

присоединяющегося к двойной связи β -нитростирола **7** с образованием соответствующего C-центрированного радикала **7'**. Анион-радикал эозина окисляется кислородом воздуха с образованием исходной формы. На последнем этапе из **7'** элиминируется NO_2^\bullet , в результате чего образуется конечный продукт **8** (схема 4).

Схема 4. Предположительный путь образования винилтиоцианатов 8

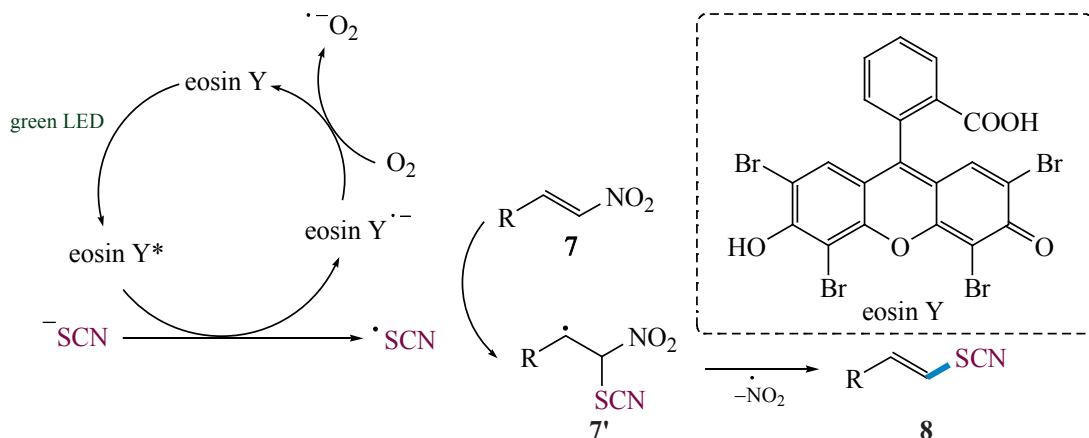
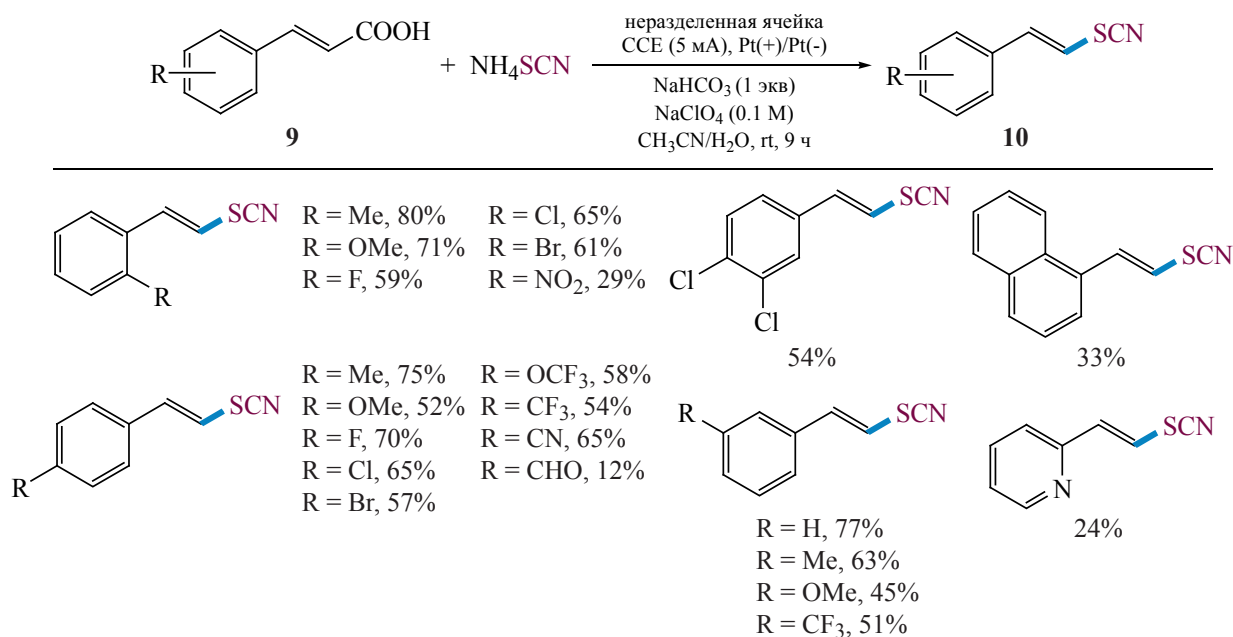


Схема 5. Синтез винилтиоцианатов **10** электрохимическим тиоцианированием коричных кислот **9**



Электрохимический синтез винилтиоцианатов **10** и **12** был осуществлен из коричных кислот **9** [32] и кетендитиоацеталей **11** [33]. Для тиоцианирования коричных кислот **9** использовали неразделённую электрохимическую ячейку, снабжённую платиновой фольгой в качестве электродов (схема 5) [32]. Выходы винилтиоцианатов **10** составили 24–80%, преимущественно образовывалась *E*-форма.

Авторы предположили, что тиоцианирование коричных кислот **9** происходило по радикальному механизму. Первой стадией является анодное окисление тиоцианат-аниона. SCN радикал присоединяется к циннамат-аниону **9'**, образуемому в результате депротонирования исходной коричной кислоты **9** гидроксид-анионом, сгенерированным на катоде. В результате образуется радикал **9''**, который подвергается анодному окислению и

Схема 6. Возможный путь электрохимического тиоцианирования коричных кислот **9**

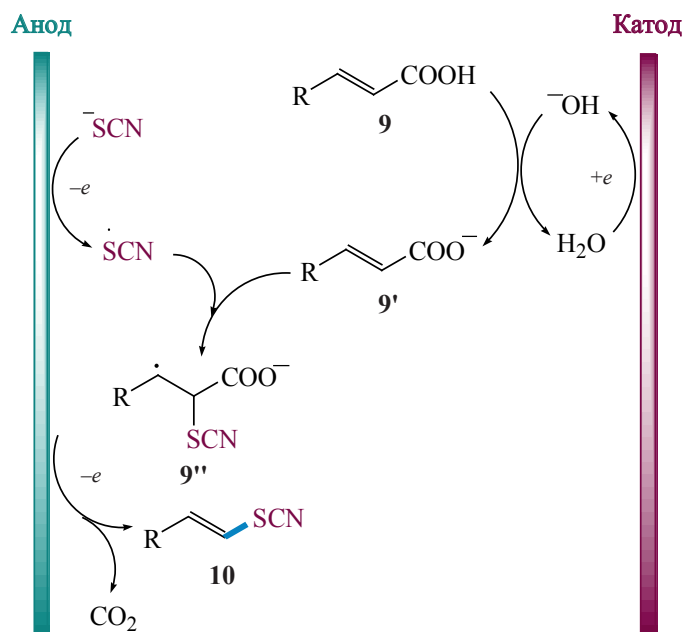
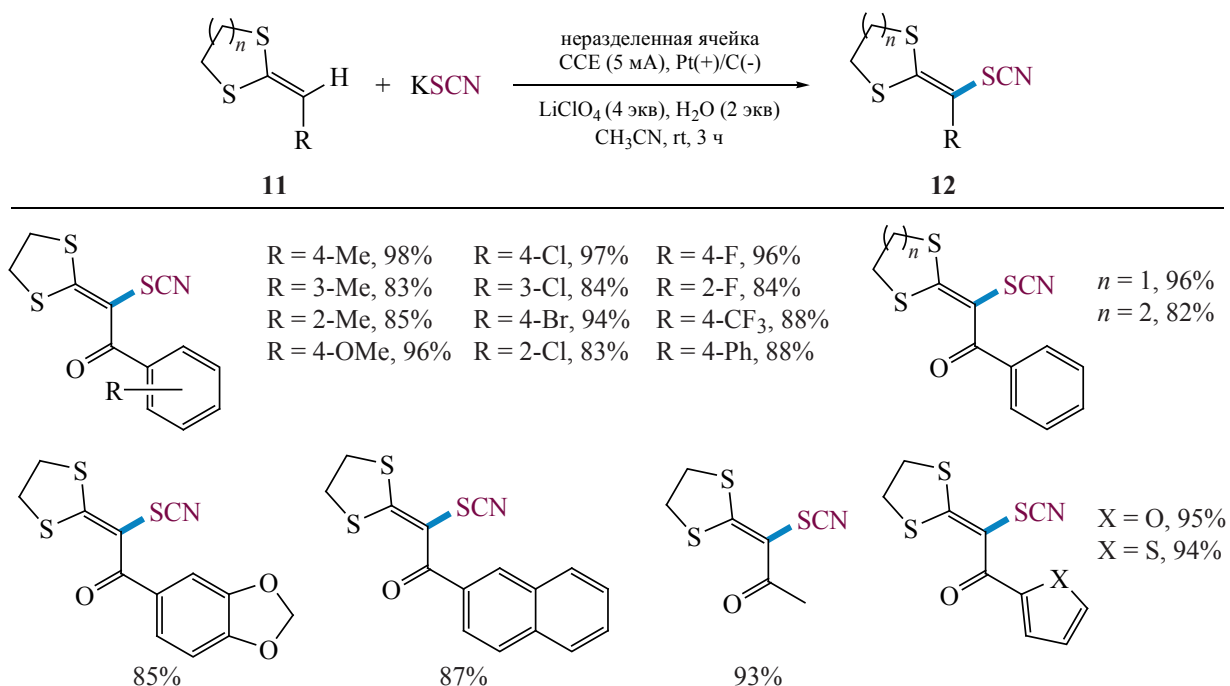


Схема 7. Совместный электролиз кетендитиоацеталей **11** и KSCN

отщеплению CO₂ с образованием винилтиоцианата **10** (схема 6).

Тиоцианирование кетендитиоацеталей **11** проводили в среде CH₃CN–H₂O в неразделенной ячейке с использованием платинового анода и угольного катода, а также LiClO₄ в качестве фонового электролита (схема 7) [33]. Разработанная методика продемонстрировала высокую толерантность к функциональным группам.

Авторами выдвинуто предположение, что ключевая стадия реакции может иметь как радикаль-

ную, так и ионную природу. В первом случае путь аналогичен описанному выше (схема 6): он включает анодное окисление SCN⁻, присоединение SCN[•] к двойной связи **11** и окисление образовавшегося радикала в конечный продукт **12**. Другой возможный путь начинается с анодного окисления исходного кетендитиоацетала **11** в катион-радикал **11'** с последующей нуклеофильной атакой SCN⁻ аниона с образованием интермедиата **11''**. Наконец, окисление **11''** дает винилтиоцианат **12** (схема 8).

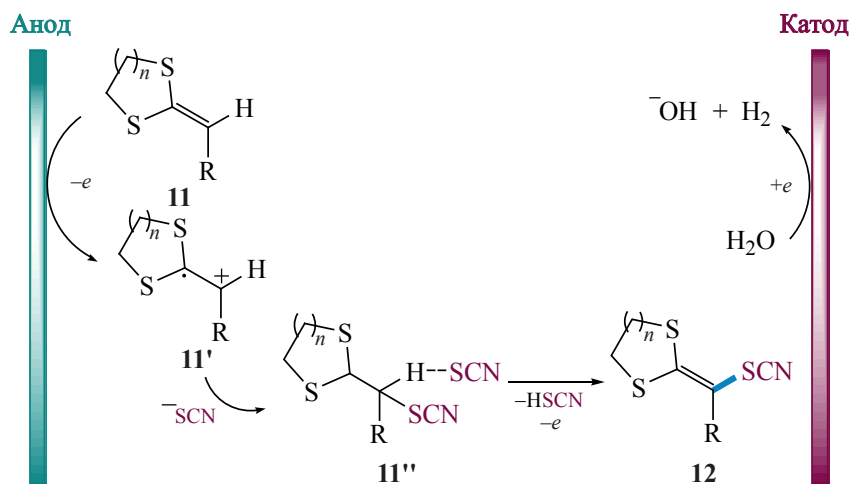
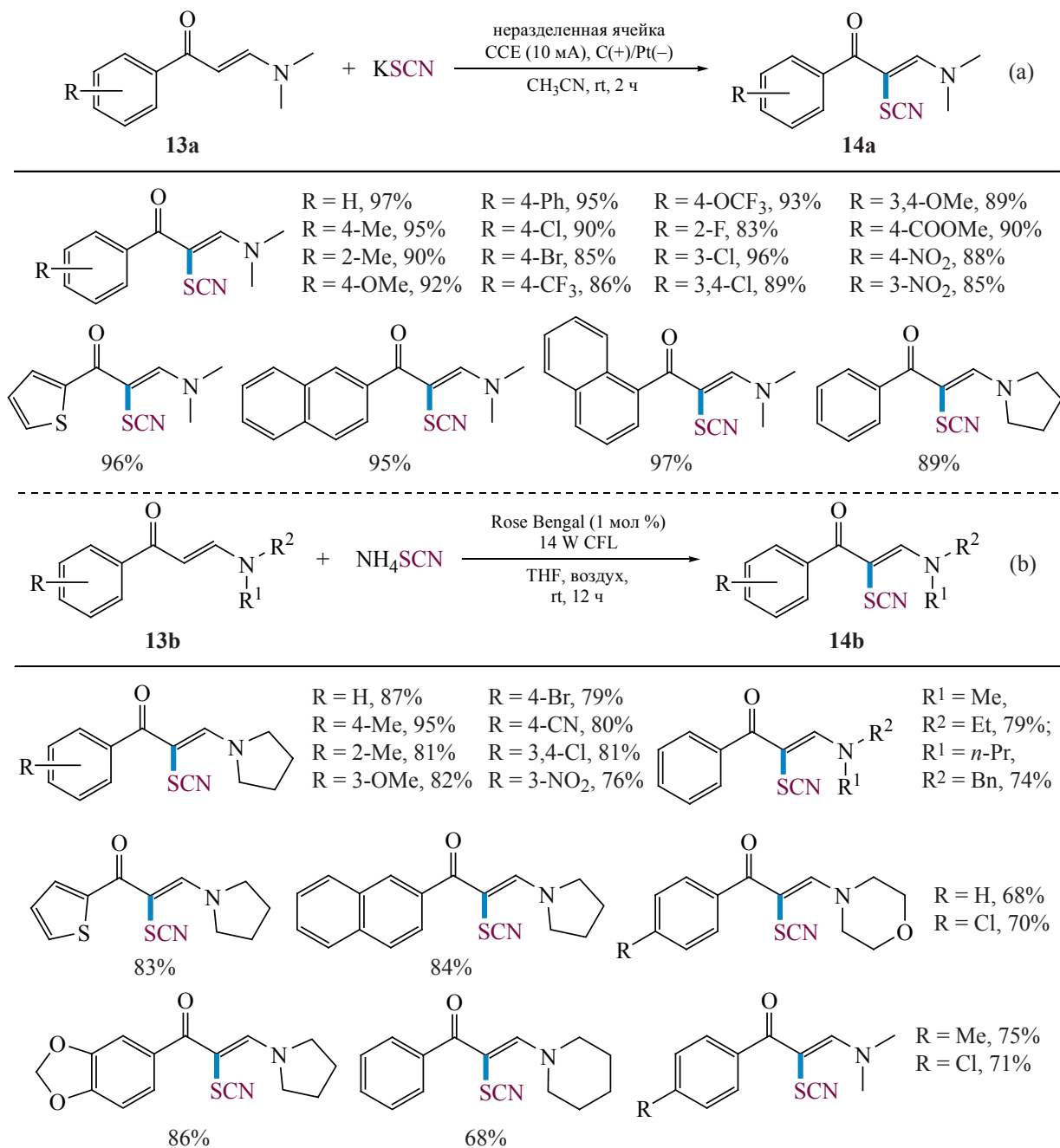
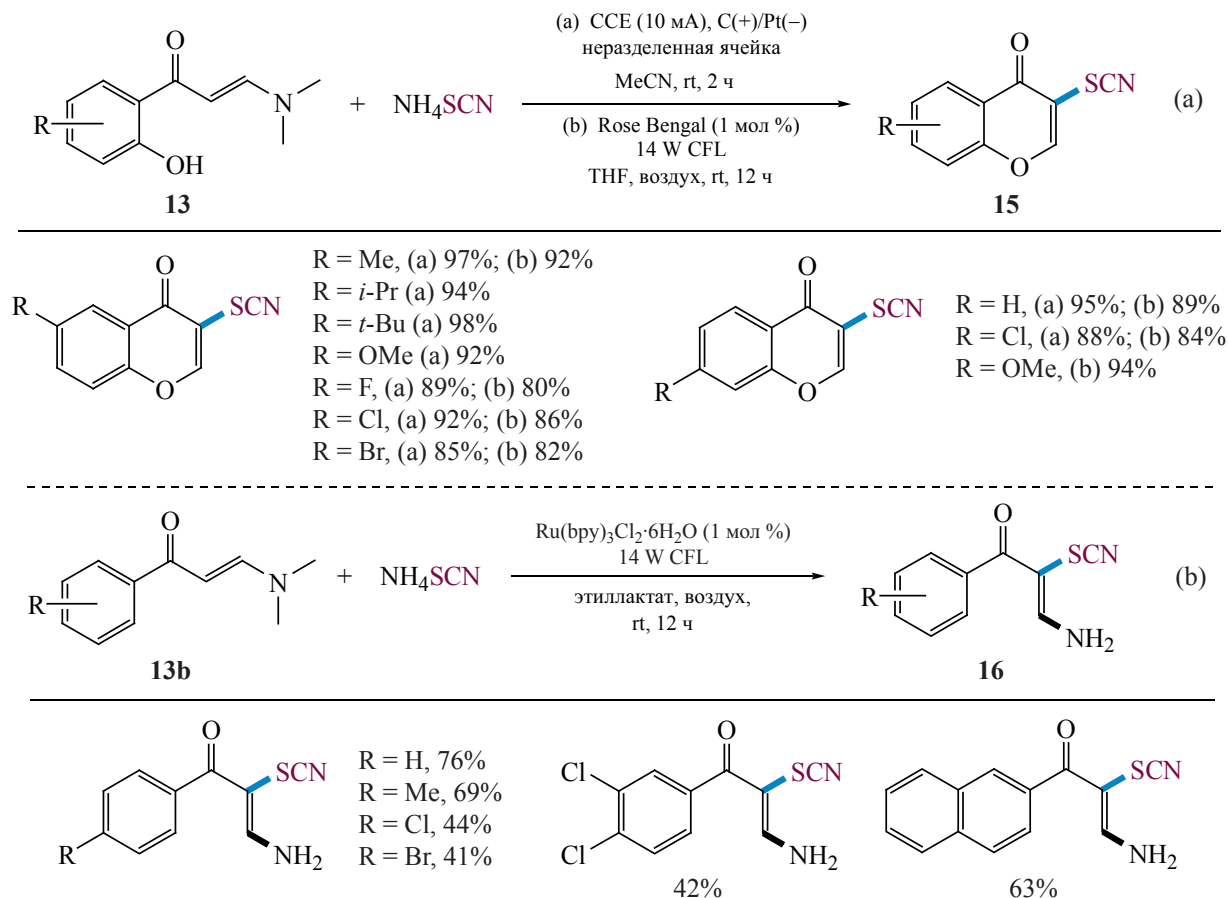
Схема 8. Возможный механизм электросинтеза винил тиоцианатов **12**

Схема 9. Тиоцианирование енамиионов **13**

Сообщалось о ряде подходов к тиоцианированию арилзамещенных енамиионов **13**. В электрохимическом варианте использовалась неразделенная ячейка, снабженная угольным стержневым анодом и катодом из платиновой пластины, KSCN служил как источником SCN-группы, так и электролитом, CH₃CN использовался в качестве растворителя (схема 9, а) [34]. Для проведения тиоцианирования енамиионов **13b** в условиях фоторе-

докс катализа в видимом свете были необходимы NH₄SCN в качестве источника тиоцианогруппы, облучение CFL лампой, бенгальский розовый в качестве фотокатализатора и ТГФ в качестве растворителя (схема 9, б) [35]. Оба метода приводили к целевым соединениям **14** с высокими выходами.

При наличии OH-группы в орто-положении исходных арилзамещенных енамиионов **13** SCN-

Схема 10. Образование хромонов **15** и тризамещенных алкенов **16** из енаминонов **13** и NH_4SCN 

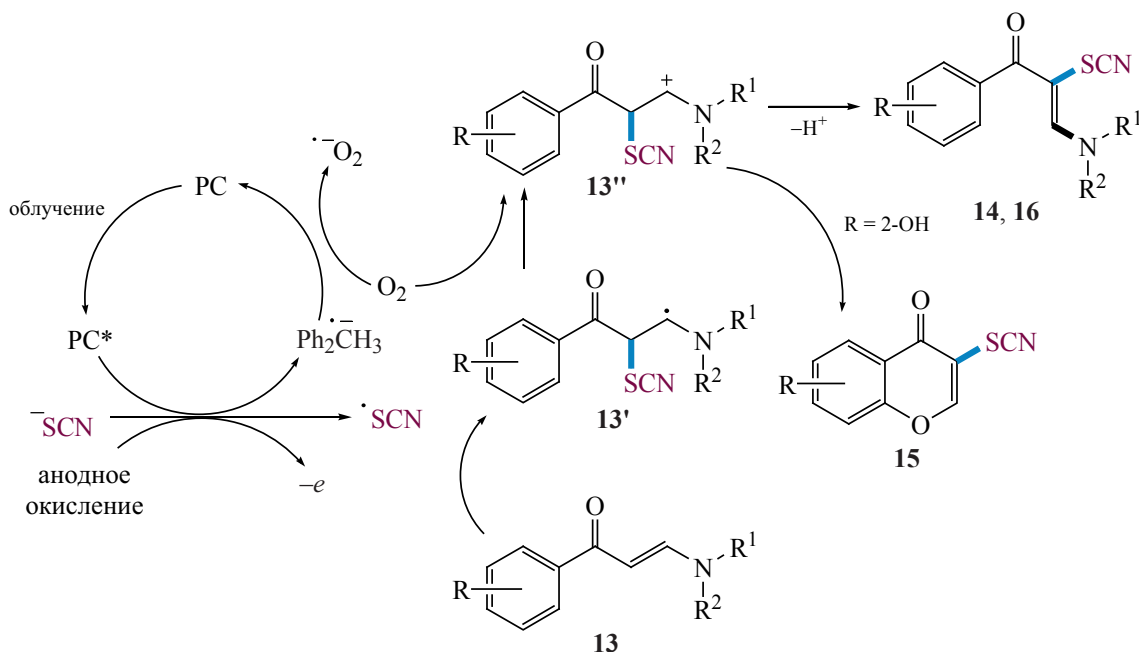
функционализированные хромоны **15** могли быть получены обоими путями (схема 10, а) [34, 35]. Замена растворителя при фотохимическом тиоцианировании енаминонов **13b** на этиллактат и использование фотокатализатора на основе Ru позволили синтезировать тризамещенные алкены **16**, содержащие карбонильные, тиоциано- и аминогруппы (схема 10, б) [35]. Разработан также электрохимический синтез этих соединений из енаминонов и NH_4SCN . Наиболее эффективно он протекал в неразделенной ячейке с использованием угольного анода, платинового катода и смеси $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{HFIP}$ в качестве растворителя [36].

Механизмы описанных превращений весьма схожи (схема 11) [34, 35]. Ключевыми этапами являются образование SCN радикала либо путем анодного окисления SCN аниона, либо путем восстановительного гашения фотокатализатора. Присоединение SCN^\bullet по двойной связи енаминона **13** с последующим окислением образовавшегося

C-центрированного радикала **13'** на катоде, окисленной формой фотокатализатора или кислородом воздуха приводит к соответствующему катиону **13''**. Депротонирование катиона **13''** приводит к винилтиоцианатам **14**, **16**. В случае наличия 2-ОН группы в исходном енаминоне **13** происходит нуклеофильная атака ОН-группы на катион с образованием хромона **15**.

Разработаны различные фотокаталитические методы оксотиоцианирования ненасыщенных связей. Соединения **18**, содержащие вицинальные тиоциано- и гидроксигруппы, были синтезированы аэробным тиоцианированием ненасыщенных соединений **17** (схема 12) [37]. Реакция проходила при облучении люминесцентной лампой или солнечным светом с использованием бенгальского розового в качестве фотокатализатора. Разработанный метод совместим с широким спектром стиролов, 2-(проп-1-ен-2-ил)тиофеном и 2,3-диметилбута-1,3-диеном.

Схема 11. Возможные пути тиоцианирования енаминонов 13



Этот процесс протекает аналогично тиоцианированию β-нитростиролов 7 путем восстановительного гашения (схема 4). Но в данном случае образовавшийся С-центрированный радикал 17' перехватывается кислородом воздуха, в результате чего образуется гидропероксид 17''. На последней

стадии 17'' восстанавливается тиоцианат-анионом в конечное гидрокси-замещенное производное 18 (схема 13).

Были предложены различные подходы к кето-тиоцианатам, исходя из разных классов соединений. Арилзамещенные кетотиоцианаты 20 получе-

Схема 12. Фотокаталитическое тиоцианирование-гидроксилирование алкенов 17

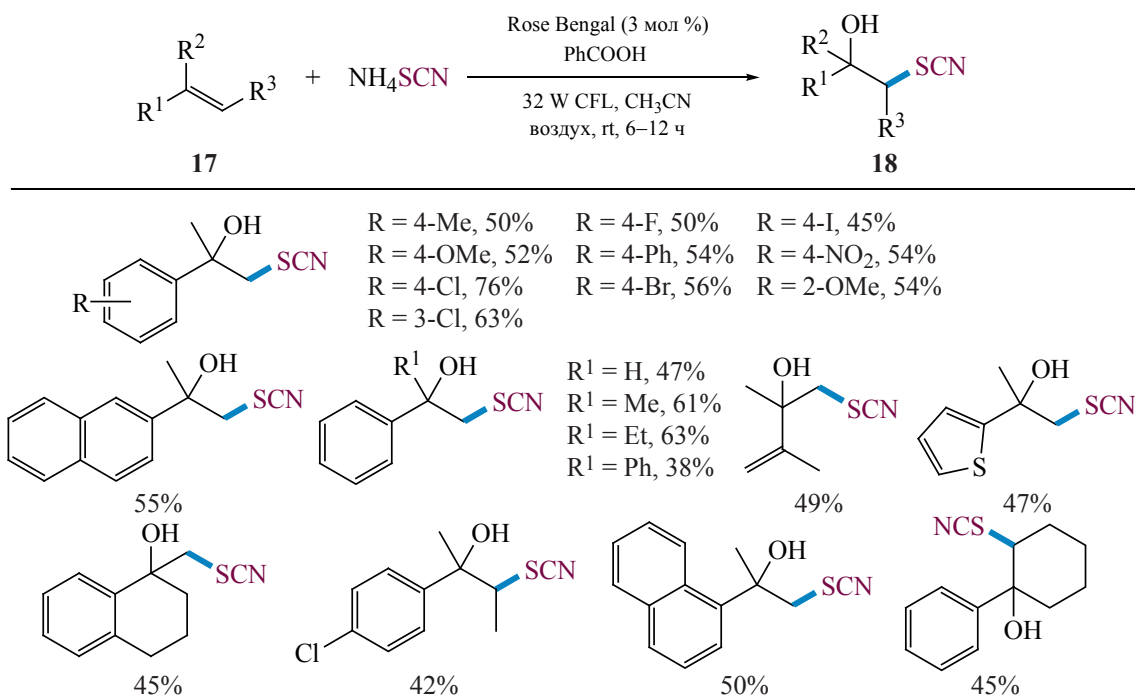
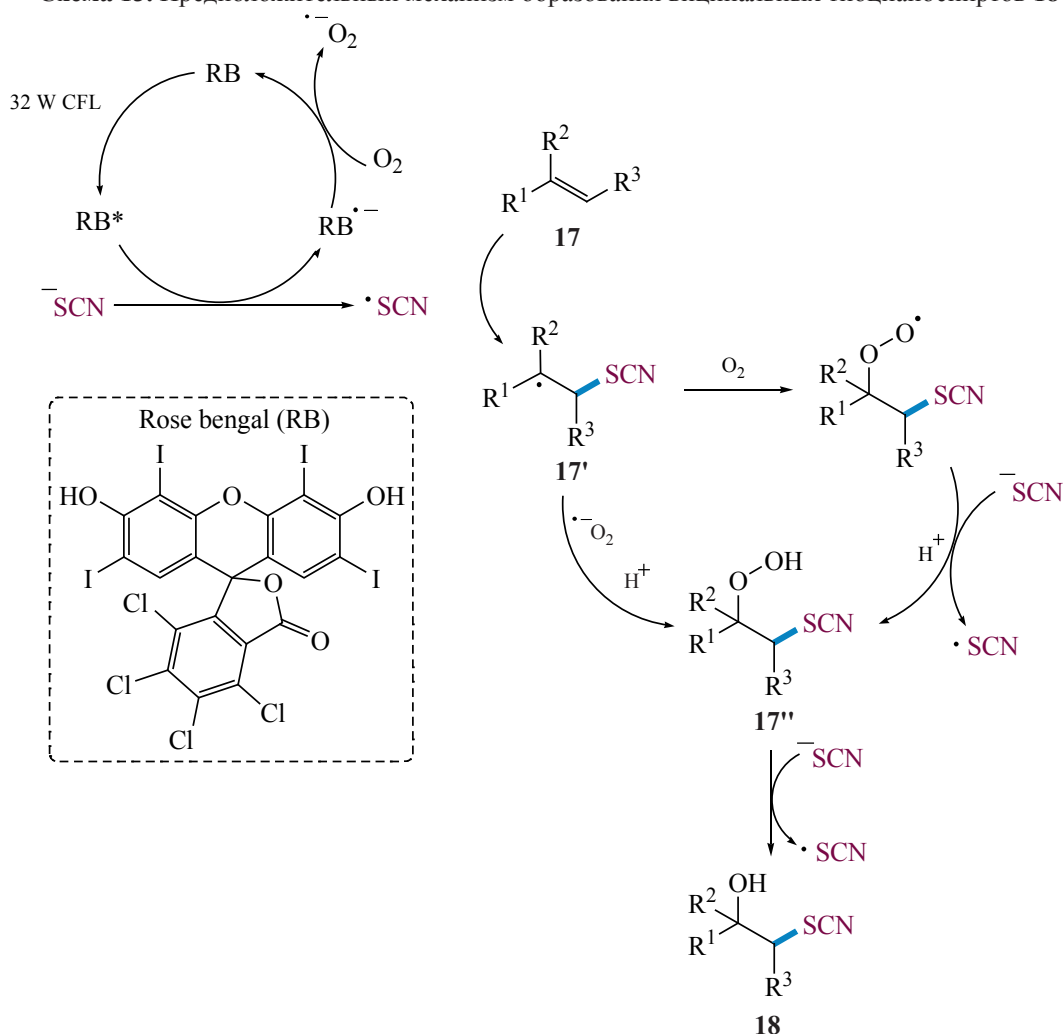


Схема 13. Предположительный механизм образования вицинальных тиоцианоспиртов **18**

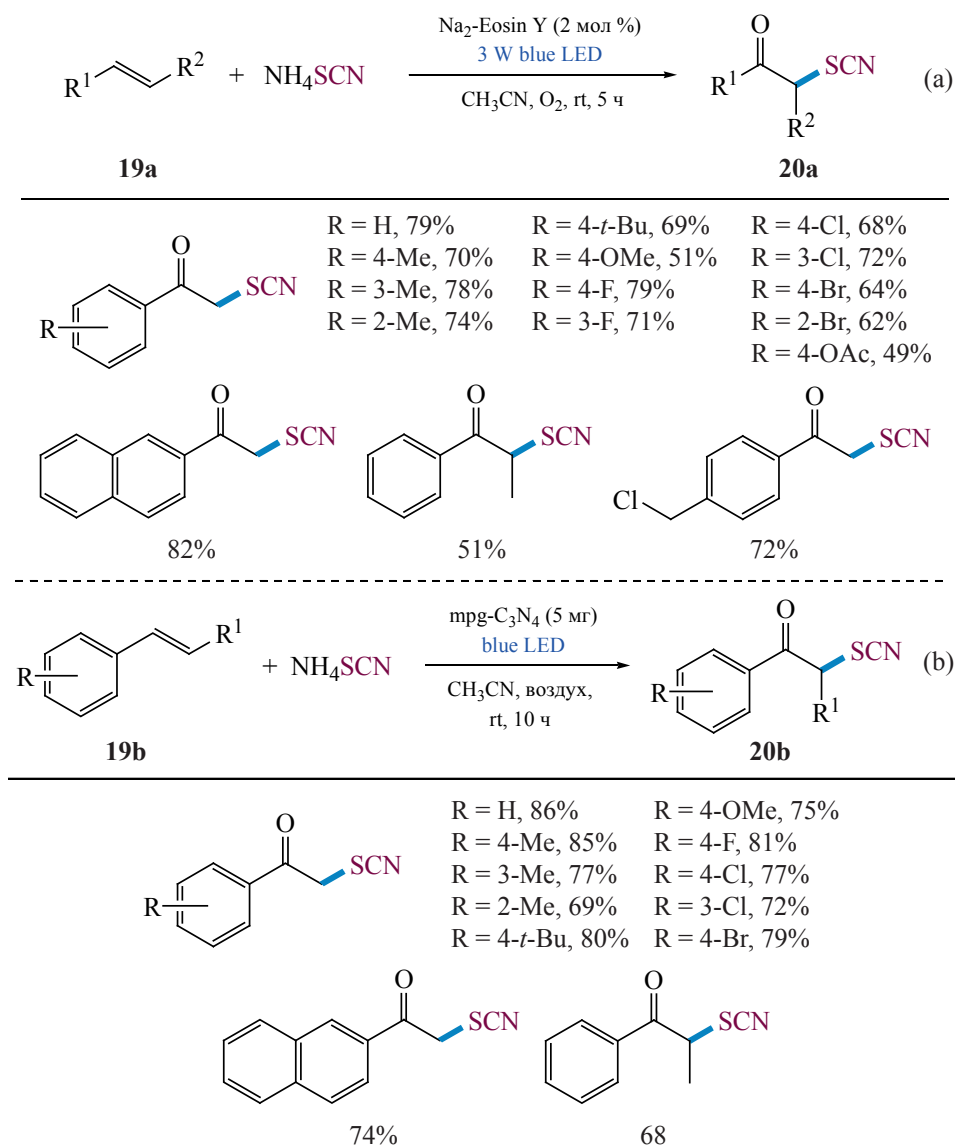
ны фотокаталитически из стиролов **19** и роданида аммония в гомогенных (схема 14, а) [38] и гетерогенных (схема 14, б) [39] условиях. В обоих случаях реакция протекала в CH₃CN при освещении синим светодиодом, в качестве фотокатализаторов использовали эозин Y или mrg-C₃N₄ соответственно. К сожалению, разработанные подходы не применимы для тиоцианирования стильбенов и алифатических алкенов.

Ключевые стадии катализируемого эозином Y тиоцианирования стиролов **19** аналогичны описанным ранее [37], но на последней стадии промежуточный гидропероксид отщепляет воду, и образуется кетон **20**. В гетерогенной версии поглощение света полупроводниковым фотокатализатором mrg-C₃N₄ приводит к разделению зарядов с образованием электронно-дырочных пар.

Фотоэлектроны активируют O₂ до супероксидного анион-радикала (O₂^{•-}) или синглетного кислорода (¹O₂). Фотосгенерированная дырка mrg-C₃N₄ далее подвергается однократному переносу электрона (SET) с тиоцианатом аммония с образованием SCN радикала. После этого реализуются те же этапы, что описаны выше.

Широкий ряд арилзамещенных акриловых кислот **21** был успешно тиоцианирован под действием света люминисцентной лампы с образованием β-кетотиоцианатов **22** с выходами 20–89% (схема 15) [40]. В качестве фотокатализатора применяли 9,10-дицианоантрацен (DCA), никаких других добавок не требовалось.

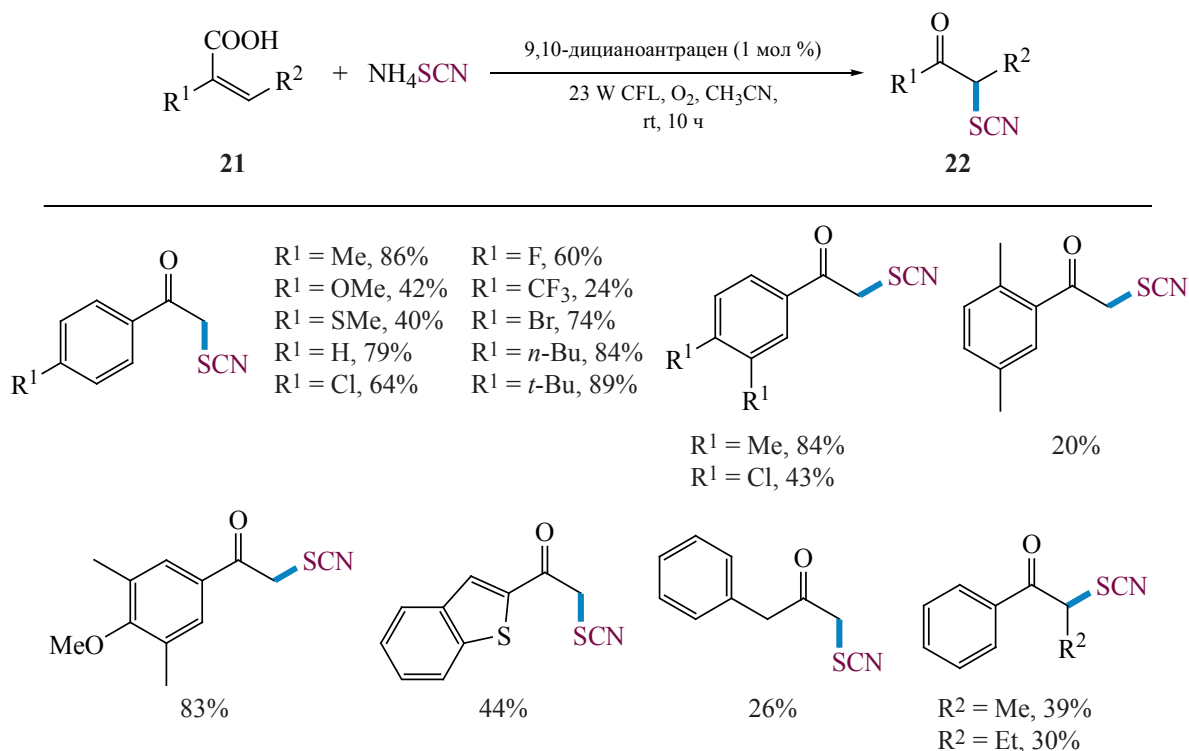
Реакция, предположительно, проходила через восстановительное гашение с образованием SCN

Схема 14. Фотокаталитический синтез кетотиоцианатов **20**

радикала и анион-радикала DCA. DCA^{•-} окисляется O₂ обратно в DCA, и в то же время образуется супероксидный анион-радикал (O₂^{•-}), что завершает фотокаталитический цикл. В результате присоединения SCN радикала к акриловой кислоте **21** образуется C-центрированный радикал **21'**. Этот промежуточный продукт превращается в конечный продукт **22** двумя различными путями. Первый включает перехват интермедиата **21'** кислородом воздуха с образованием пероксирадикала **21''**, который восстанавливается анионом SCN в соответствующий анион **21'''**. Анион SCN, образующийся на этой стадии, может вносить вклад в цепной радикальный процесс, что показали кон-

трольные эксперименты. Анион **21'''** подвергается последовательному переносу протона, протонированию, декарбоксилированию и отщеплению воды, в результате чего образуется **22**. Второй возможный путь включает перехват радикала **21'** •OОН с последующим переносом протона, декарбоксилированием и отщеплением воды (схема 16).

Различные β-кетотиоцианаты **24** были синтезированы из алкинов **23** и роданида аммония под действием белого света (схема 17, а). Реакцию проводили в MeCN на воздухе с использованием [Ac⁺-Mes]⁺ClO₄⁻ в качестве фотокатализатора. Арил- и гетарилзамещенные ацетилены **23** успеш-

Схема 15. Катализируемая видимым светом реакция между акриловыми кислотами **21** и NH₄SCN

но вступали в это превращение, давая конечные продукты с выходами 32–82%. К сожалению, алкил и дизамещенные алкины не вступали в обнаруженную реакцию. В случае использования диенов **25** в качестве исходных реагентов наряду с кетонами **27** были получены соответствующие тиоцианированные спирты **26** (схема 17, b) [41].

Описан ряд фотохимических процессов дифункционализации алкенов с введением SCN-группы. Взаимодействие широкого круга ароматических, гетероароматических и алифатических алкенов **28** с тиоцианатом аммония в качестве источника тиоцианата и солями диазония **29** в качестве арилирующего агента приводило к арилзамещенным тиоцианатам **30** с выходами от умеренных до высоких в условиях фоторедокс катализа под действием видимого света (схема 18) [42].

В отличие от всех предыдущих фотокаталитических превращений в данном случае наблюдается окислительное гашение фотокатализатора (схема 19). Процесс начинается с восстановления соли арилдиазония **29** фотовозбужденным катализатором на основе Ru(II). В результате образуются арильный радикал **29'** и Ru(III). Образовавшийся

радикал **29'** присоединяется к олефину **28** с образованием C-центрированного радикала **28'**, который затем окисляется Ru(III) в соответствующий катион **28''** и замыкает каталитический цикл. Нуклеофильная атака SCN-аниона на интермедиат **28''** дает желаемый продукт **30**. Кроме того, возможен и цепной свободнорадикальный путь. В этом случае тиоцианат аммония реагирует с арилдиазониевой солью **29** с образованием аддукта **29''**. На следующем этапе взаимодействие **29''** с исходным алкеном **28** приводит к образованию C-центрированного радикала **28'** с отщеплением SCN-радикала и молекулярного азота. Наконец, **28'** реагирует с арилдиазотиоцианатом **29'** с образованием целевого продукта и арилдиазенильного радикала **29'''**, который продолжает радикальную цепь.

Сообщалось также о совместном тиоцианировании/трифторметилировании алкенов **31** (схема 20). Тиоцианат аммония и реагент Умето II служили источниками SCN- и CF₃-групп соответственно. Следует особо отметить, что фотокатализатор не требовался. Реакция проходила в CH₃CN в атмосфере азота при облучении синим светодиодом. Широкий спектр алкенов **31**, вклю-

Схема 16. Механизм образования тиоцианированных кетонов 22

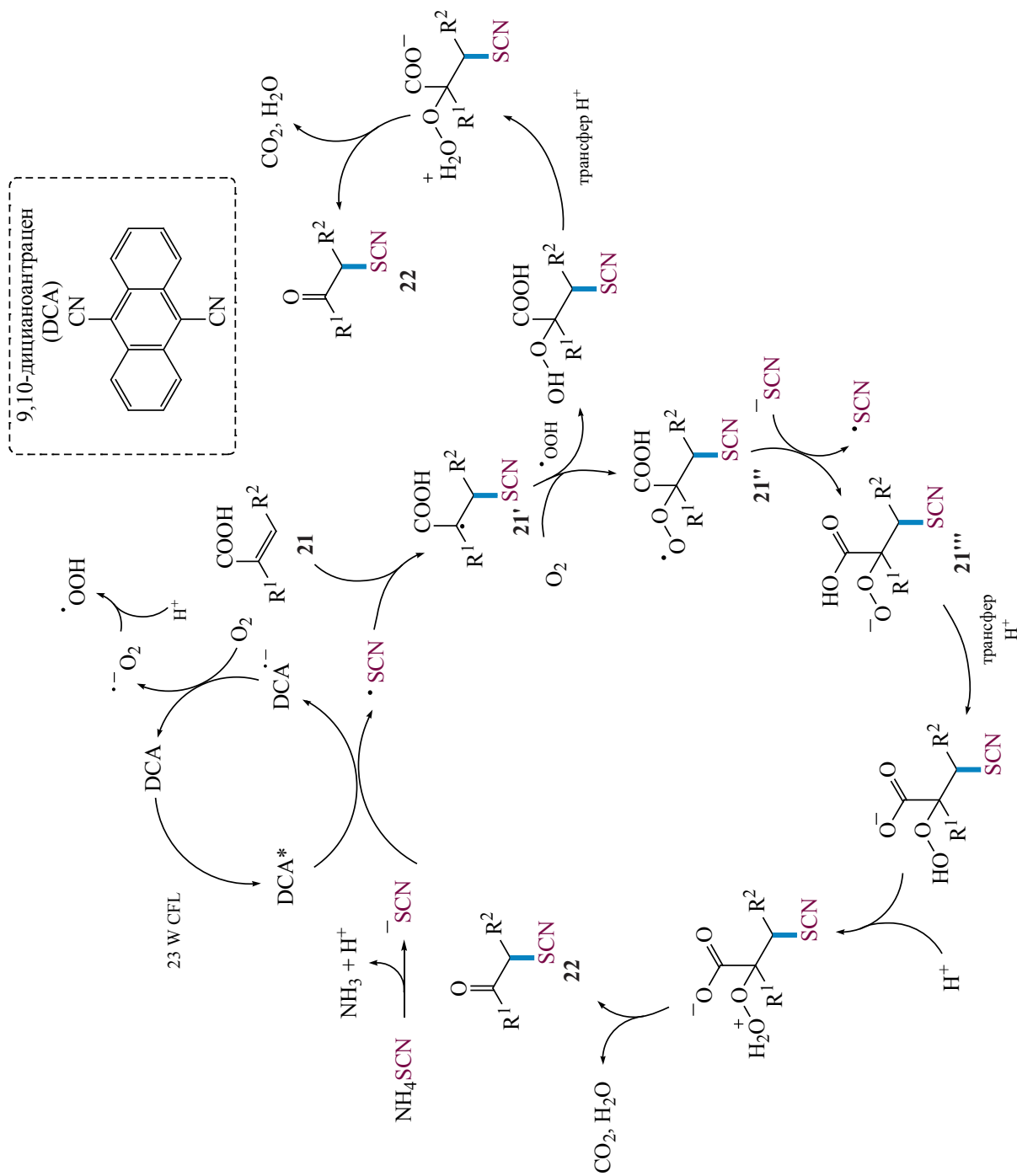
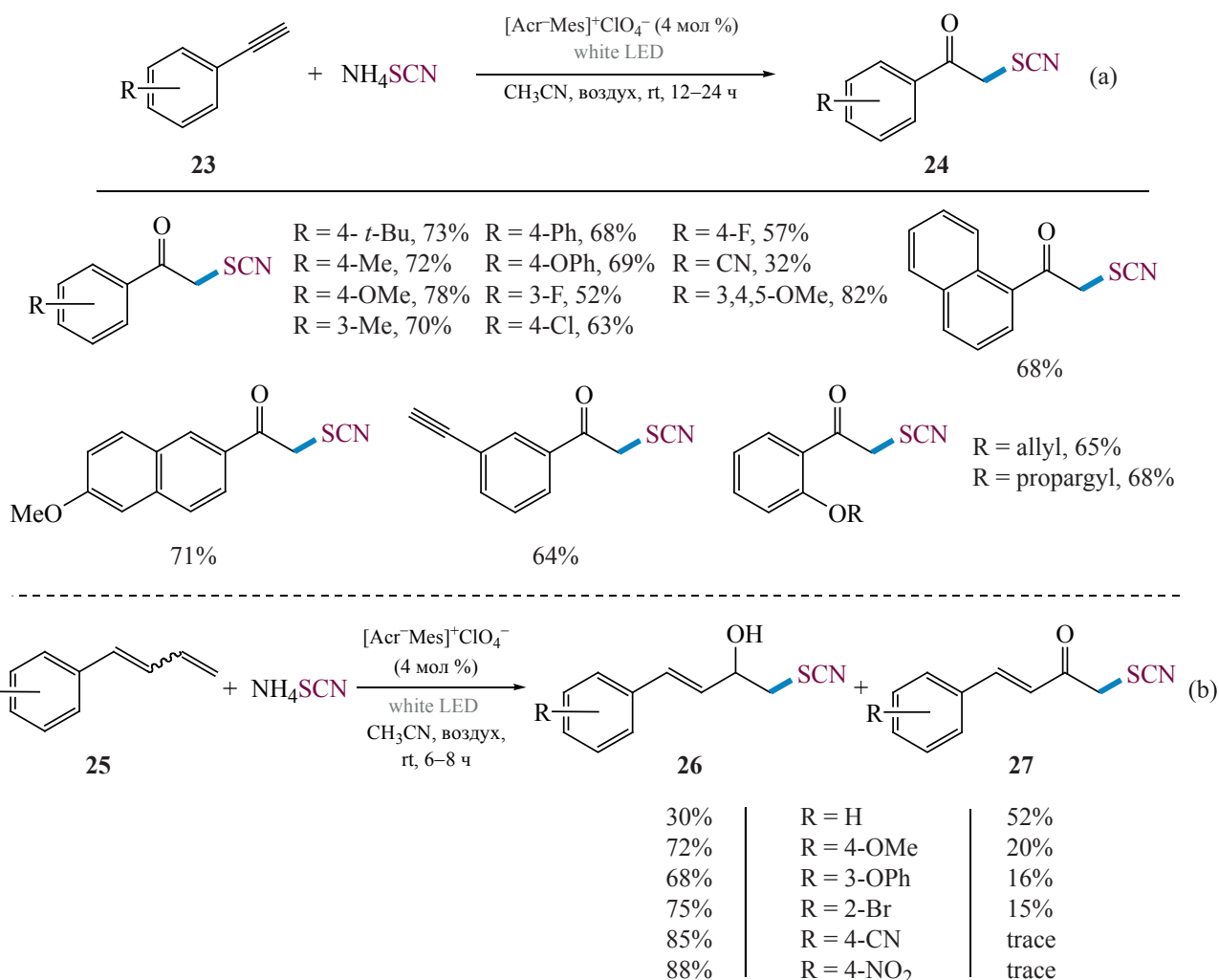


Схема 17. Фотокаталитическое тиоцианирование алкинов **23** с использованием NH_4SCN 

чая субстраты, полученные из природных соединений, реагировали в этих условиях с образованием дифункционированных продуктов **32** с выходами 42–93% [43].

Ключевыми стадиями этого процесса являются фотодеградация реагента Умемото II и присоединение образовавшегося CF_3 радикала по двойной связи. Радикальная или ионная реакция С-центрированного радикала **31'** с SCN -источником дает конечное соединение **32** (схема 21).

Осуществлена фотокаталитическая дифункционализация алкенов **33** TMSNCS и перфторалкилидами **34** (схема 22). Реакция проходила при облучении фиолетовым светодиодом с добавлением CuCl и K_3PO_4 в CH_3CN [44]. Предположительно, в

процессе образуется комплекс с переносом заряда между **34** и K_3PO_4 . Его разложение под действием видимого света приводит к PO_4^{2-} , I^- и R_f радикалу. Последний является ключевым промежуточным звеном этого превращения. Присоединение радикала R_f по двойной связи **33** приводит к С-центрированному радикалу **33'**, который затем окисляется PO_4^{2-} в соответствующий катион **33''**. Наконец, **33''** реагирует с SCN^- , полученным из TMSNCS , с образованием целевой молекулы **35**.

Реакции присоединения SCN -группы к кратным связям были использованы в каскадных реакциях, приводящих к образованию различных гетероциклических соединений. Так, тиазолины **37** были синтезированы электролизом *N*-аллилтиоамидов **36a** в присутствии NH_4SCN . При использовании в качестве исходных реагентов тиоамидов **36b**,

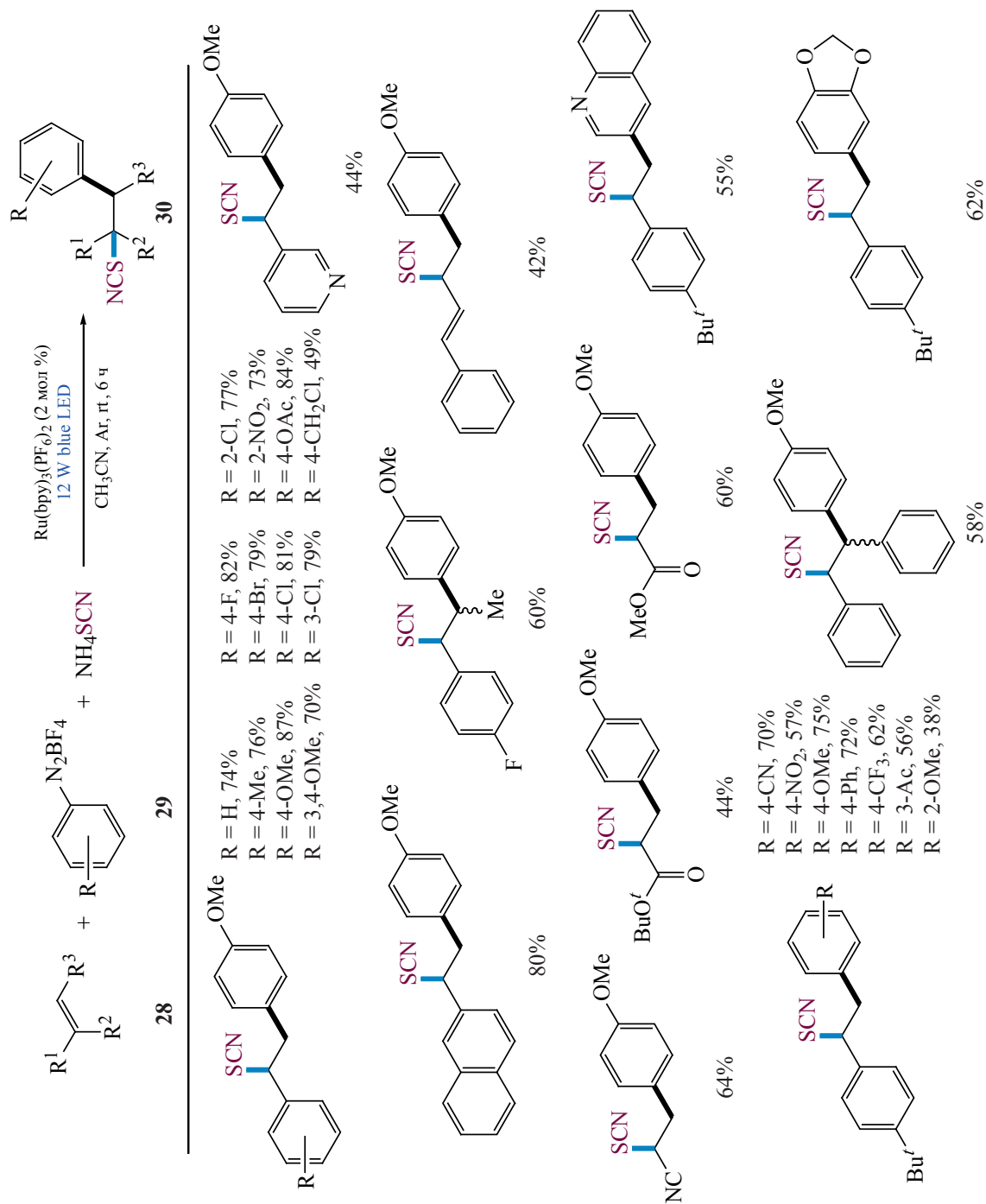
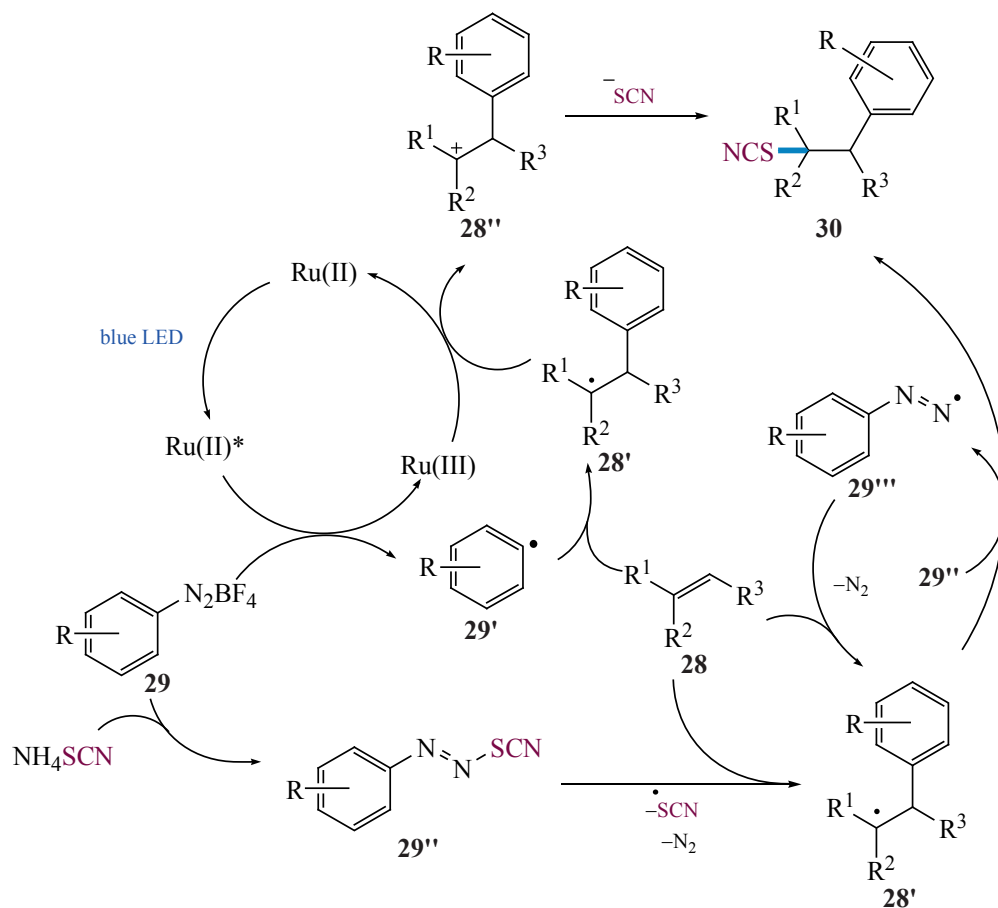
Схема 18. Двойная функционализация алкенов **28** тиоцианатом аммония и солями арилдиазония **29** под действием видимого света

Схема 19. Возможный путь синтеза тиоцианатов **30**

содержащих 1,2-дигидронафталин или аналогичный заместитель, были получены тиазины **38**. Использовались угольные электроды, растворителем служил MeCN. Выходы целевых гетероциклов **37** и **38** составили 32–85% (схема 23) [45].

Радикальные ловушки, такие как ТЕМПО и ВНТ, не ингибировали реакцию, поэтому авторами был предложен ионный путь протекания процесса. Предположительно на аноде образуется диородан, после чего он присоединяется к ненасыщенному тиамиду **36** с образованием сульфонинового интермедиата **A**. После этого происходит нуклеофильное раскрытие цикла с последующим депротонированием, в результате чего образуется конечный гетероцикл **37** или **38** (схема 24).

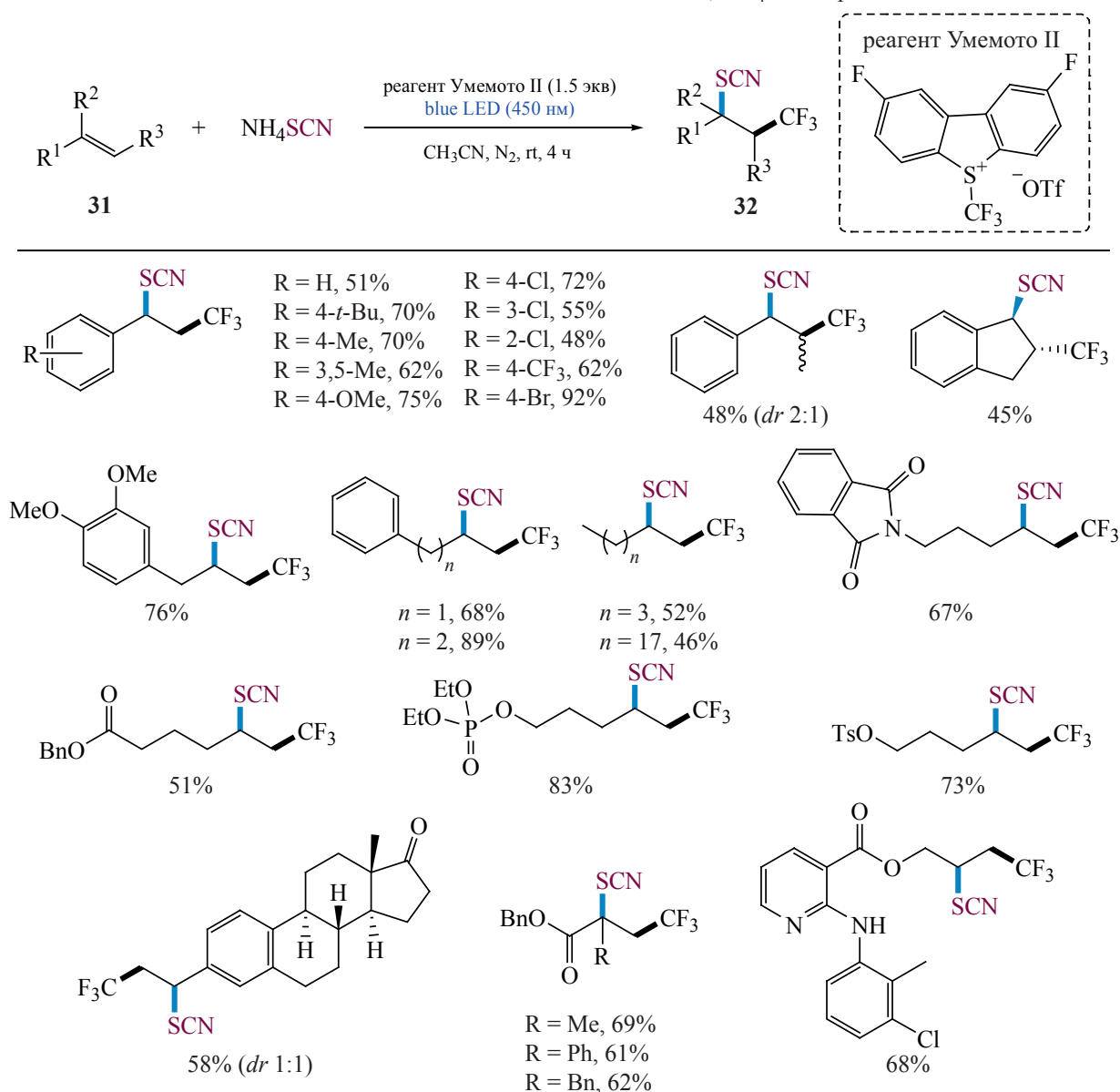
Фоторедокс-катализируемое тиоцианирование *N*-алкил-*N*-метакрилоилбензамидов **39** под действием NH_4SCN приводило к функционализированным изохинолиндионам **40** [46]. Реакция протекала при облучении люминесцентной лампой

с использованием в качестве фотокатализатора $[\text{Ac}^+\text{Mes}]^+\text{ClO}_4^-$. Показана хорошая толерантность метода к различным функциональным группам в исходных соединениях **39** (схема 25).

Что касается механизма, то в данном случае имеет место восстановительное гашение. Ключевыми стадиями этого процесса являются образование SCN радикала, его присоединение по двойной связи исходного *N*-алкил-*N*-метакрилоилбензамида **39**, циклизация образовавшегося C-центрированного радикала **39'** на ароматическом кольце и окисление (схема 26).

В аналогичных условиях было выполнено тиоцианирование *N*-арилпропинамидов **41** (схема 27, а) [47]. В результате были селективно получены производные азаспиротриендиона **42**, продукта орто-циклизации не наблюдалось. На заключительной стадии этой реакции делокализованный на бензольном кольце радикал перехватывается кислородом воздуха и образуется дополнительная

Схема 20. Фотокаталитическое взаимодействие алкенов **31**, NH₄SCN и реагента Уемото II

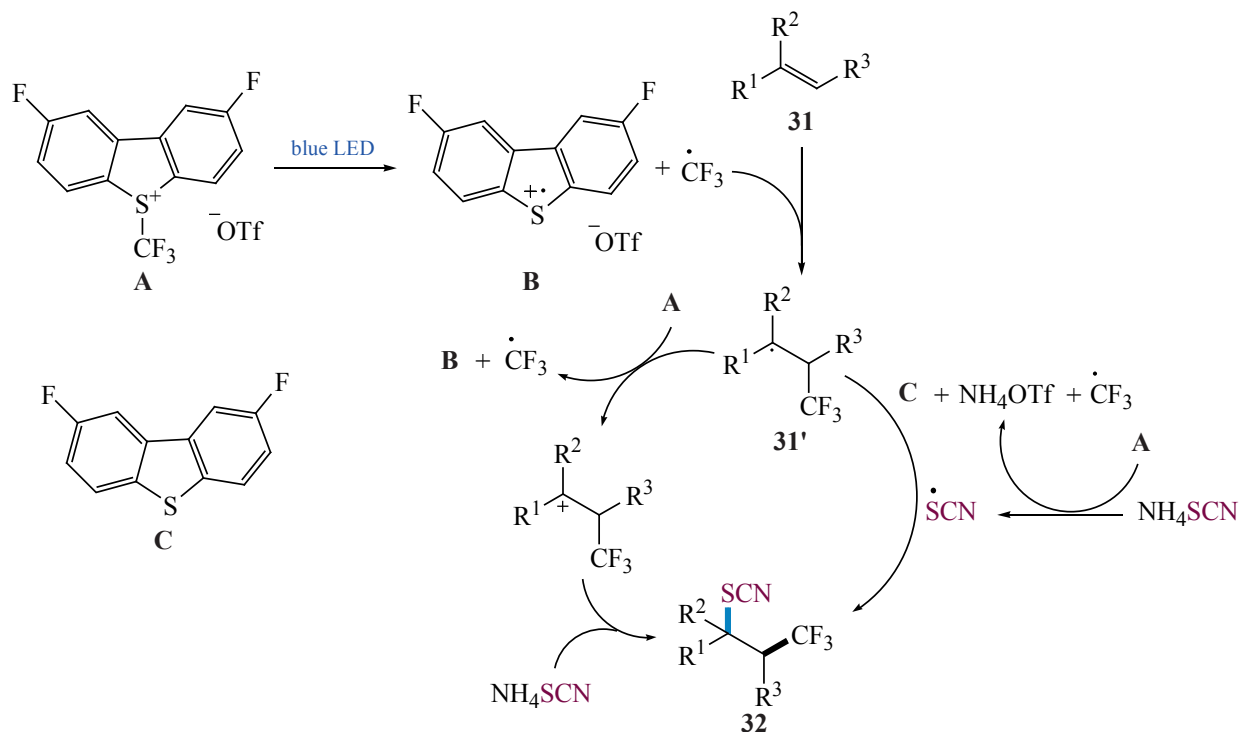


карбонильная группа. Такое же превращение было реализовано при облучении синим светодионом с использованием 2,4,5,6-тетра(9*H*-карбазол-9-ил)-изофталонитрила в качестве фотокатализатора (схема 27, b) [48].

Каскад радикального присоединения-аннелирования был также использован для фоторедокс-катализируемого видимым светом синтеза SCN-замещенных бензотиофенов **44** из 2-алкилтиоанизолов **43** и тиоцианата аммония (схема 28). Выходы конечных продуктов составили 52–81% [49].

Облучение зеленым светодиодом 2-изоциано-бифенилов **45** в присутствии NH₄SCN и озона Y привело к тиоцианированным фенантридинам **46** (схема 29) [50]. Как электронодонорные, так и электроноакцепторные группы в исходных ароматических соединениях **45** совместимы с разработанным процессом. Механизм реакции аналогичен указанному выше и включает образование SCN-радикала путем восстановительного гашения, его присоединение по связи C–N, внутримолекулярную циклизацию и окисление.

Схема 21. Возможный механизм тиоцианирования/трифторметилирования алкенов 31



2. ТИОЦИАНИРОВАНИЕ КАРБОЦИКЛОВ

Сообщалось о ряде подходов к тиоцианированию в *para*-положение электроно-избыточных аренов, таких как фенол, анизол и производные анилина. Одним из первых примеров было электрохимическое тиоцианирование *o*-крезола NH₄SCN в двухфазной смеси воды, H₂SO₄ и дихлорметана с получением 2-метил-4-тиоцианофенола. Процесс проводился при высокой плотности тока 150 мА/см², выход по току составил 50% [51].

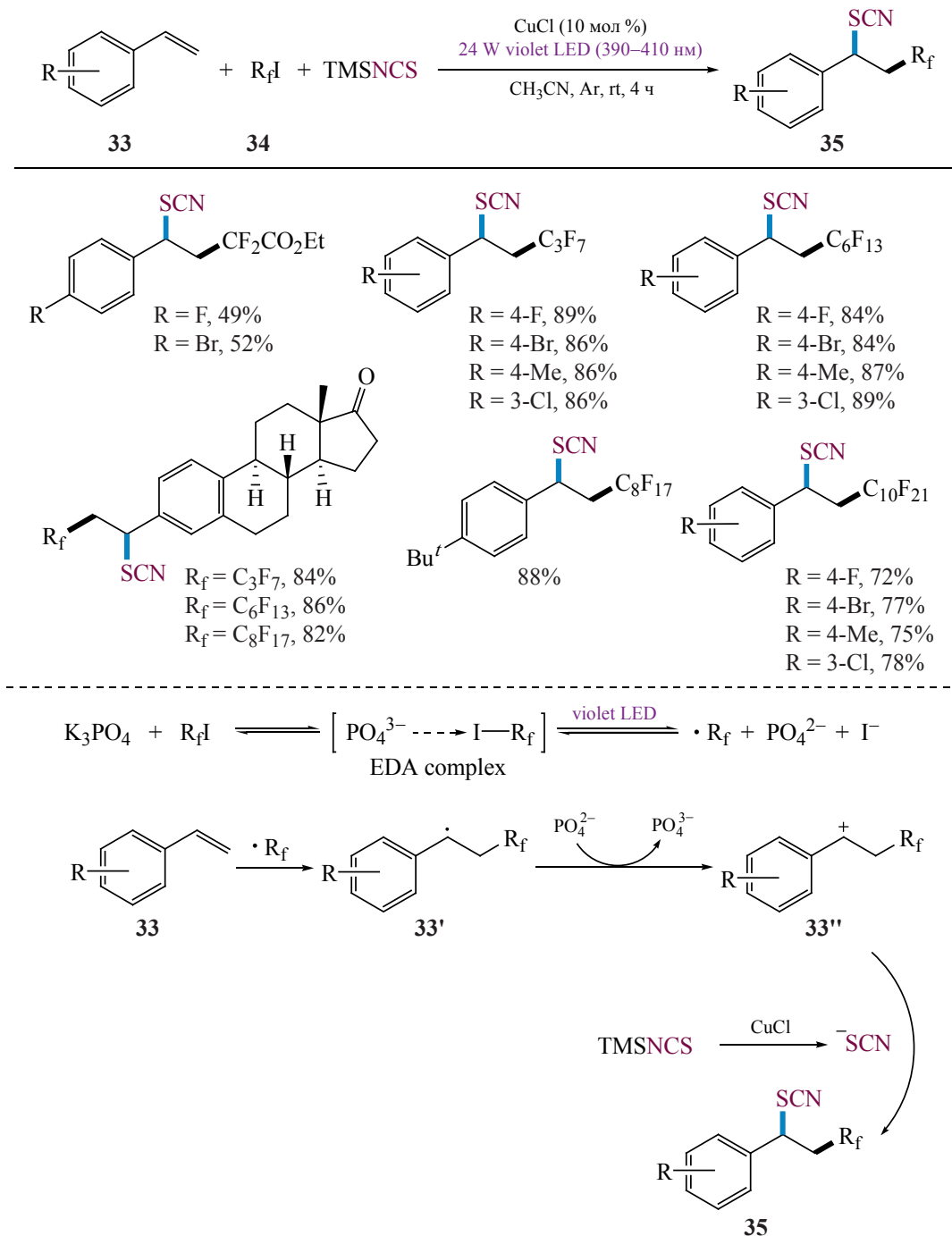
Электрохимическое тиоцианирование анизола 47 тиоцианатом аммония было проведено в условиях постоянного потенциала (1.1 В vs Ag|AgCl) в разделенной электрохимической ячейке (схема 30). Уксусная кислота и LiClO₄ служили растворителем и фоновым электролитом соответственно. В результате был селективно получен *n*-тиоцианоанизол 48 с выходом 77% [52]. Позже авторы продемонстрировали применимость своего метода к замещенным анизолам, толуолу, *m*-ксилолу, анилину и *N*-замещенным анилинам [53]. Однако наилучшая эффективность по-прежнему наблюдалась для анизола, введение метильных и метоксильных заместителей в молекулу анизола в большей или меньшей степени снижало выход

продукта. Выходы тиоцианирования других субстратов составили 13–42%.

Предположительно, процесс проходит через образование дироидана, образующегося в результате последовательного анодного окисления аниона SCN и димеризации образовавшегося радикала (схема 31). Далее дироидан взаимодействует с уксусной кислотой с образованием интермедиата А, который распадается на аддукт В и анион SCN. Первый атакует исходное ароматическое соединение 47 с образованием катиона 47', реароматизация которого приводит к конечному тиоцианату 48.

Осуществлено также электрохимическое тиоцианирование анизола и различных диметоксibenзолов в *ortho*-положение к ОМе-группе [54]. Замещенные анилины 49 тиоцианировали при постоянном токе в неразделенной ячейке с платиновыми электродами в CH₃CN (схема 32). Тиоцианирование первичных, вторичных и третичных анилинов 49 позволило получить целевые соединения 50 с выходом 72–98% [55].

В дальнейшем ряд анилинов, успешно вступающих в реакции тиоцианирования, был значи-

Схема 22. Дифункционализация алкенов **33** под действием TMSNCS и перфторалкилиодидов **34**

тельно расширен. Оптимальными условиями для синтеза широкого круга тиоцианированных производных различных анилинов **51** являлись неразделенная ячейка, угольный анод, платиновый катод, NH₄SCN в качестве источника тиоцианатной группы, CH₃CN или CH₃CN/AcOH в качестве растворителя и воздушная атмосфера. В этих условиях

получено 37 примеров тиоцианированных анилинов **52**, содержащих электронодонорные и электроноакцепторные группы (схема 33) [56].

Фотохимическое тиоцианирование электроноизбыточных аренов проводили как в гомогенном, так и в гетерогенном варианте. В первом случае органический краситель эозин Y использовали

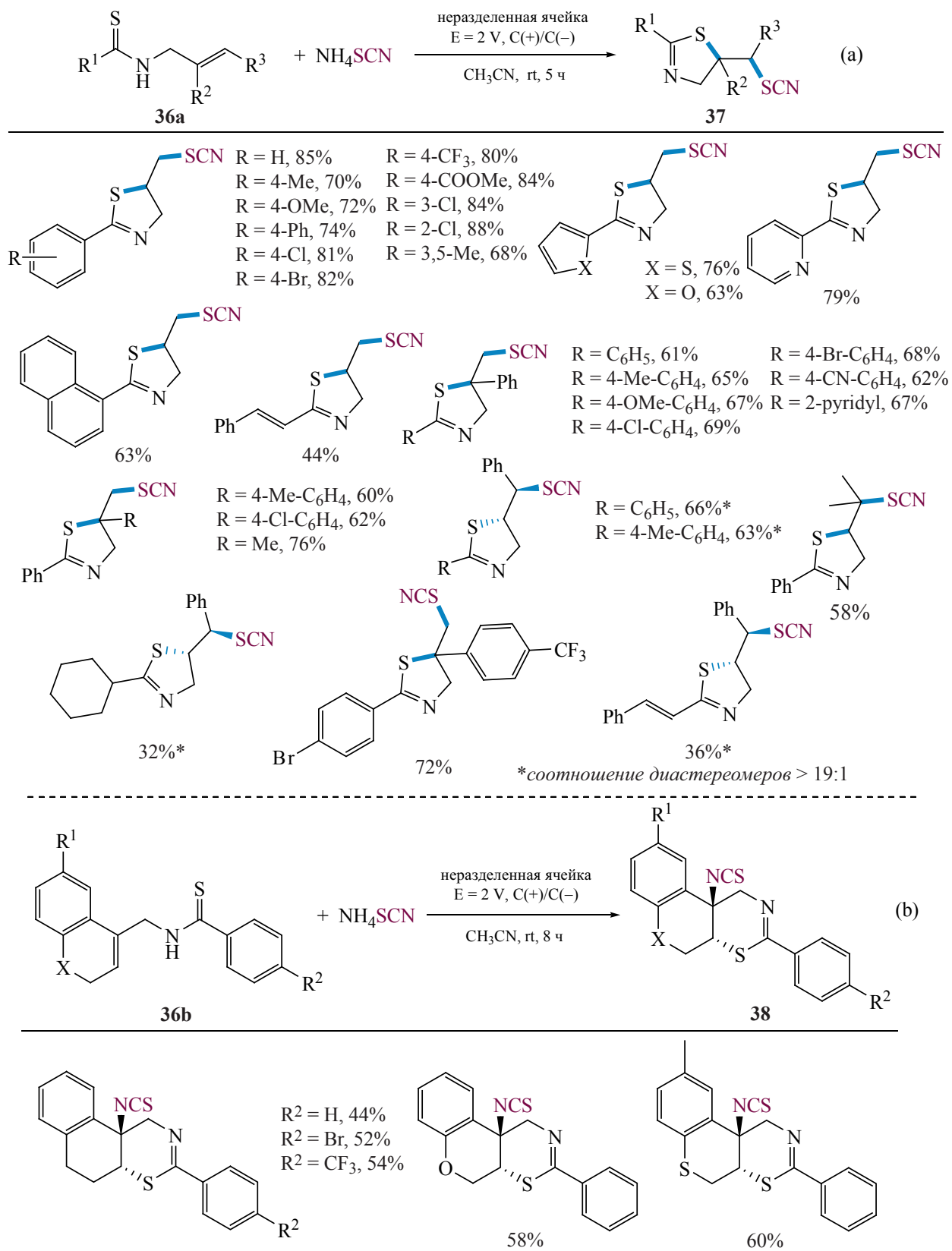
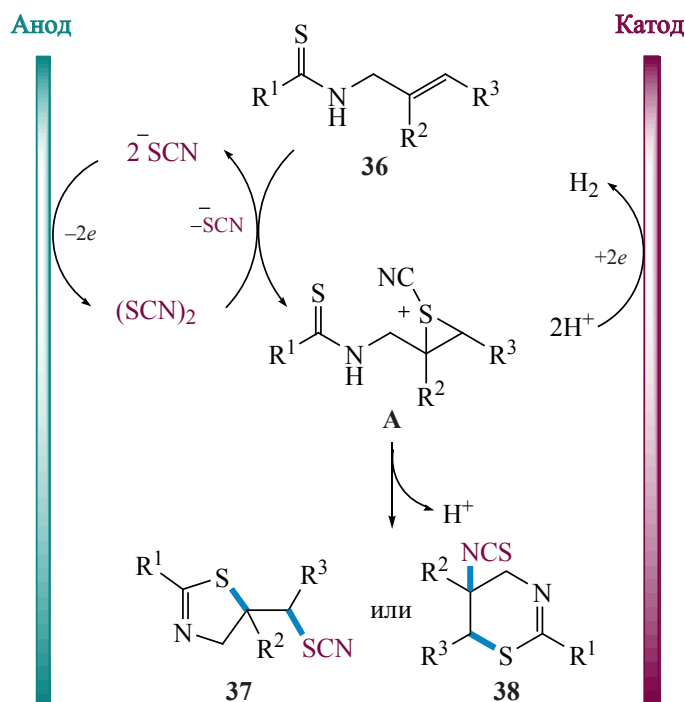
Схема 23. Каскадная реакция *N*-аллилиоамидов **36** с NH_4SCN с образованием тиазолинов **37** и тиазинов **38**

Схема 24. Возможный путь электрохимического синтеза тиазолинов **37** или тиазинов **38**

как катализатор в реакции анилинов **53** с тиоцианатом аммония в CH_3CN при освещении синим (схема 34, а) или зеленым (схема 34, б) светодиодом [57, 58].

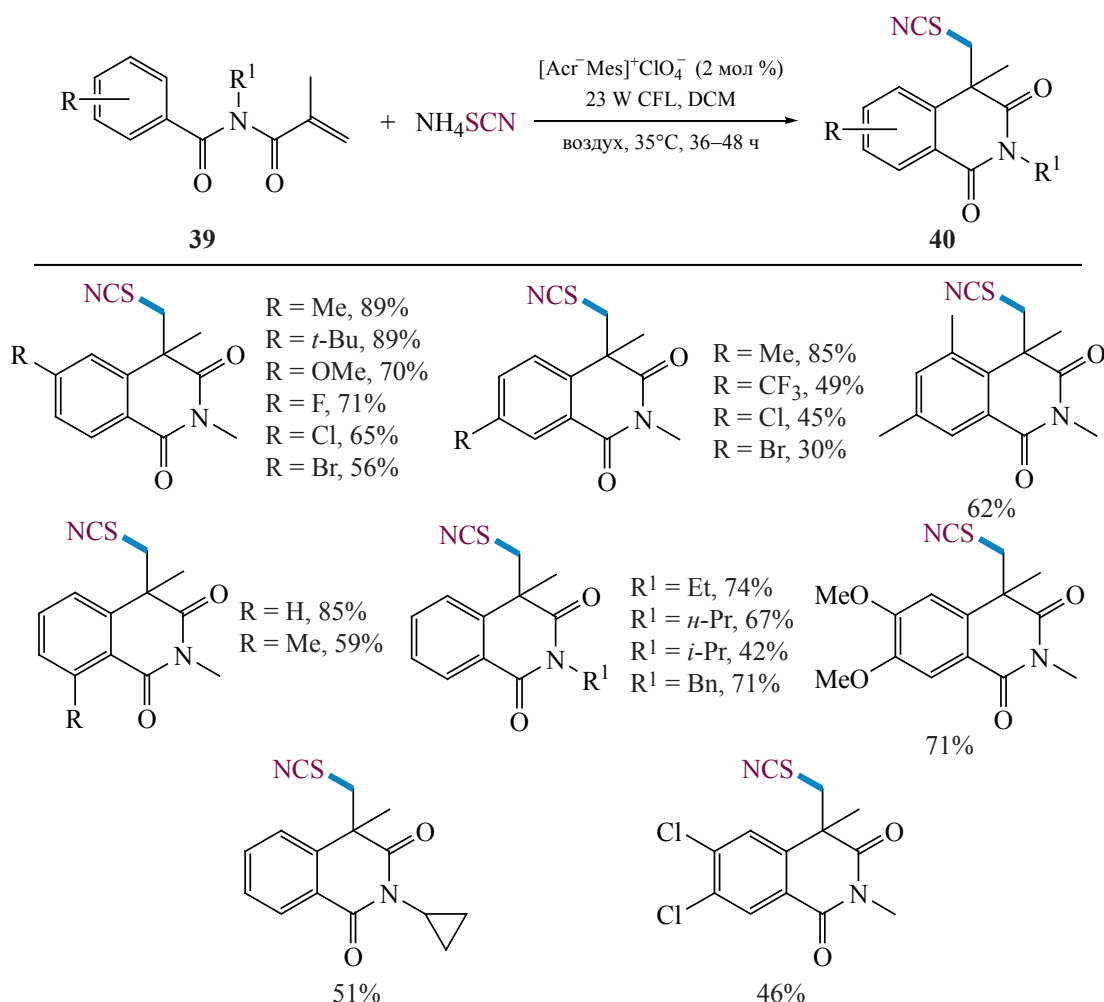
Предположительно процесс проходит цикл восстановительного гашения и включает в себя генерацию SCN^- радикала, его атаку на ароматическое кольцо **53**, окисление образовавшегося радикала **53'** в катион **53''** и депротонирование с образованием конечного продукта **54** (схема 35).

Гетерогенное тиоцианирование анилинов и фенолов **55** осуществляли с использованием в качестве гетерогенных фоторедокс катализаторов аллизиринового красного S-TiO_2 (ARS-TiO_2) [59] и мезопористого графитового нитрида углерода ($\text{mpg-C}_3\text{N}_4$) (схема 36) [60]. Основным преимуществом нерастворимых гетерогенных полупроводниковых катализаторов является их фото- и химическая стабильность, что позволяет легко извлекать их из реакционных смесей простым фильтрованием или центрифугированием. Тиоцианогруппа в обоих случаях переходит в *para*-положение к группам OR или NR_2 . При наличии заместителей в *para*-положении исходных соединений, тиоцианирование не происходит.

Сообщалось об электрохимическом *in situ*-тиоцианировании арилборных соединений **57** (схема 37). Реакция протекала в неразделенной ячейке, снабженной платиновыми электродами, в условиях постоянного тока. Применение арилборных кислот **57a** в качестве исходных реагентов сделало возможным тиоцианирование широкого круга электроноизбыточных субстратов с помощью NH_4SCN . При использовании арилтрифторборатов **57b** применимость разработанного метода была еще шире и включала стерически затрудненные *o,o*-дизамещенные соединения [61].

TMSNCS также применяли для электрохимического *in situ*-тиоцианирования арилборных кислот **59** (схема 38) [62]. При этом в этот процесс успешно вступают реагенты, содержащие как электронодонорные, так и электроноакцепторные группы. Некоторые аннелированные гетероциклы также реагировали с образованием тиоцианатов. На основании экспериментов по улавливанию радикалов и циклической вольтамперометрии авторы предложили возможный путь реакции. В результате взаимодействия между TMSNCS и KF образуется SCN^- анион, который на аноде окисляется до SCN^- радикала. Образовавшийся радикал участву-

Схема 25. Фоторедокс-катализируемое тиоцианирование *N*-алкил-*N*-метакрилоилбензамидов **39** тиоцианатом аммония при облучении видимым светом



ет в формальном замещении борного фрагмента **59** с образованием целевых соединений **60**.

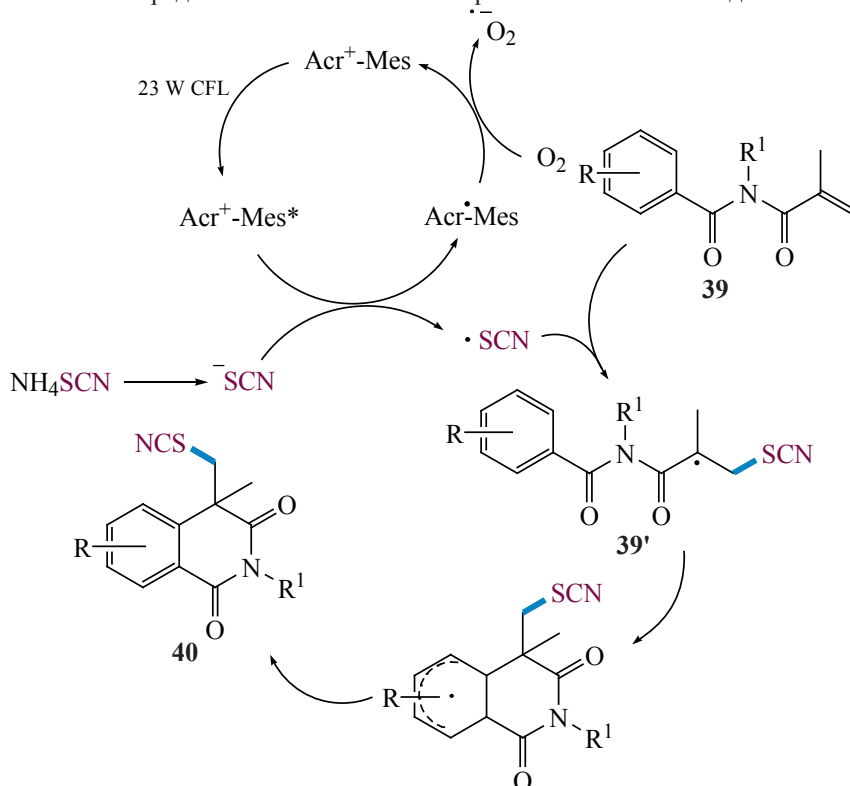
3. ТИОЦИАНИРОВАНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Различные пиразолы **61** были успешно тиоцианированы в условиях гетерогенного фотокатализа (схема 39). Реакция проходила в ДМСО в атмосфере кислорода при облучении синим светодиодом, NH_4SCN и нитрид углерода в графитовой фазе применялись в качестве тиоцианирующего агента и фотокатализатора соответственно. Целевые 4-SCN-замещенные пиразолы **62** получены с выходами 63–94% [63]. *N*-Фенилпиразол, *N*-бензилпиразол и 2-метокситиофен успешно вступали в процесс тиоцианирования в аналогичных условиях [60].

По мнению авторов, фотовозбужденный $g\text{-C}_3\text{N}_4$ окисляется O_2 до соответствующего катион-радикала, который реагирует с SCN^- с образованием SCN радикала и исходной формы $g\text{-C}_3\text{N}_4$. Образовавшийся SCN радикал присоединяется к исходному пиразолу **61**, в результате чего образуется C-центрированный радикал **61'**. Наконец, $\text{O}_2^{\cdot-}$, образующийся при окислении фотовозбужденного $g\text{-C}_3\text{N}_4$, отрывает атом водорода от радикала **61'** с образованием целевого продукта **62** (схема 40).

Облучение люминесцентной лампой корролов **63** в присутствии NH_4SCN в MeCN приводит к тетра thiоцианокорролам **64** со средними выходами (схема 41). Структура полученных SCN -производных **64** однозначно подтверждена данными рентгеноструктурного анализа. Синтезированные соединения **64** имеют существен-

Схема 26. Предполагаемый механизм образования изохинолиндионов 40



но различающиеся фотофизические свойства и могут рассматриваться как спектроскопические модельные системы пигментов хлорофилла-А [64].

Электрохимическое тиоцианирование 5-аминопиразолов **65** NH₄SCN проводили в условиях как постоянного потенциала, так и постоянного тока в системе MeCN-H₂O, в качестве фонового электролита использовали NaClO₄ (схема 42). Полученные 4-тиоциано-5-аминопиразолы **66** подвергали кислотно-катализируемой конденсации с дикарбонильными соединениями и их производными с образованием 3-тиоцианатопиразоло[1,5-*a*]пиримидинов [65].

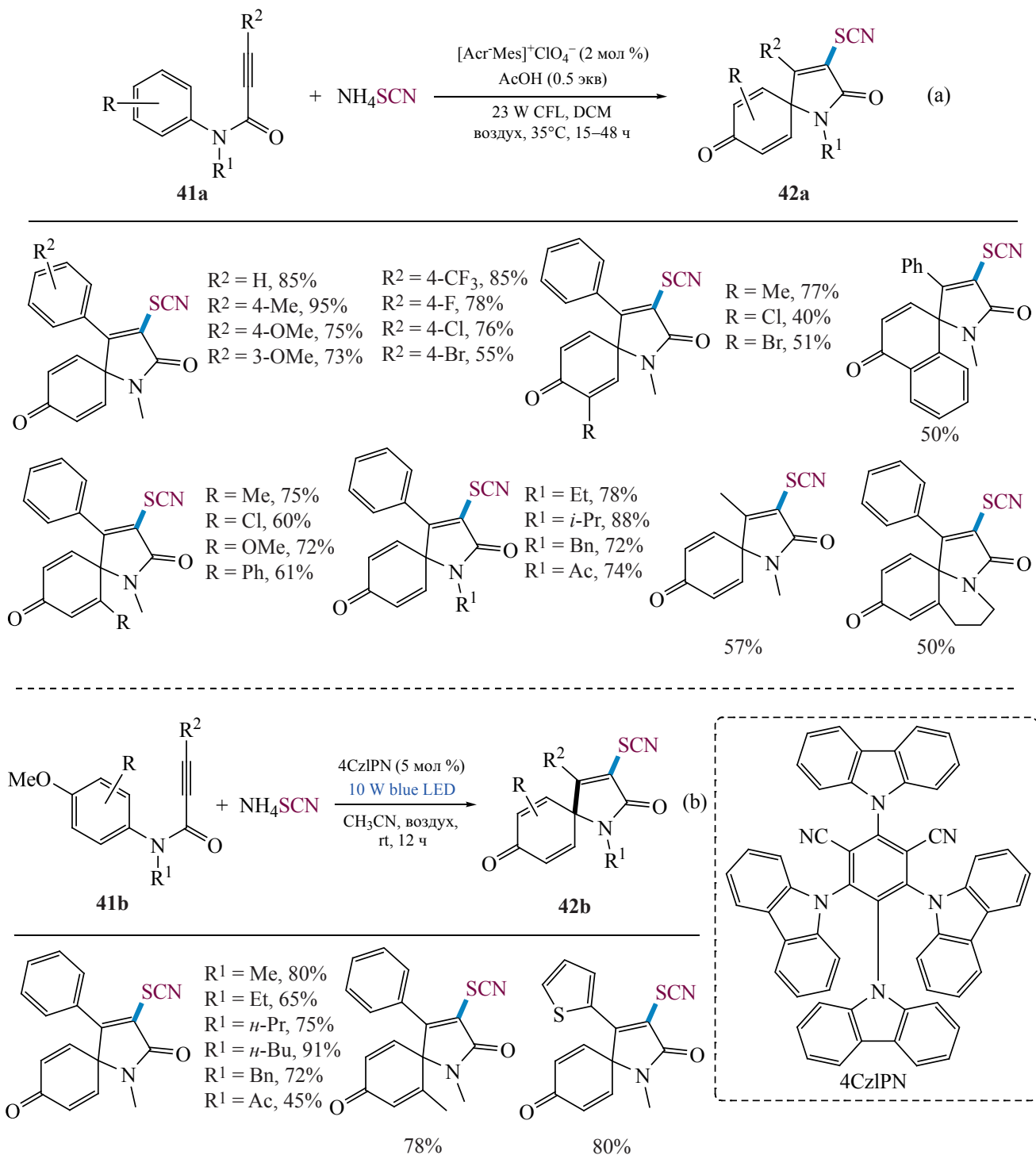
Разработан ряд электро- и фотохимических методов тиоцианирования индолов. Для тиоцианирования индолов **67** роданидом аммония в электрохимических условиях использовали как потенциостатический, так и гальваностатический режим электролиза (схема 43) [55, 66, 67]. Во всех случаях SCN-группа селективно занимала 3-положение индольного ядра. Выходы полученных продуктов **68**, в основном, высокие. Предложенные авторами условия были также расширены на тиоцианирова-

ние производных пиррола, изатина, карбазола, пирразола и изоксазола.

3-SCN-Замещенные индолы были также синтезированы в условиях гомогенного и гетерогенного фотокатализа. Применение бенгальского розового в качестве фотокатализатора позволило эффективно тиоцианировать индолы **69** при облучении люминесцентной лампой (схема 44) [68]. Широкий спектр функциональных групп в исходных индолах **69** устойчив к такому превращению.

Эксперименты по гашению флуоресценции показали, что интенсивность излучения фотокатализатора резко уменьшалась в присутствии тиоцианата аммония, что подтвердило окисление NH₄SCN фотовозбужденной формой бенгальского розового. Образовавшийся SCN радикал присоединяется к 3-положению индола **69** с образованием радикала **69'**. Последующее окисление и депротонирование приводят к получению конечного продукта **70** (схема 45).

Гетерогенное фотокаталитическое тиоцианирование индолов **71** осуществляли с использованием в качестве фотокатализаторов mpг-C₃N₄

Схема 27. Фотокаталитическое тиоцианирование *N*-арилпропинамидов **41** с образованием азаспиротриендионов **42**

(схема 46, а) [39] и ализаринового красного S-TiO₂ (схема 46, b) [59]. Различные аминотиазолы **73** также были успешно тиоцианированы с использованием ализаринового красного S-TiO₂ (схема 46, с). Все реакции протекали в ТГФ при облучении

синим светодиодом. Выходы синтезированных 3-SCN-замещенных гетероциклов **72** и **74** превышали 70%.

Электрохимическое тиоцианирование имидазопиридинов **75** тиоцианатом аммония в условиях

Схема 28. Синтез 3-тиоцианобензотиофенов 44

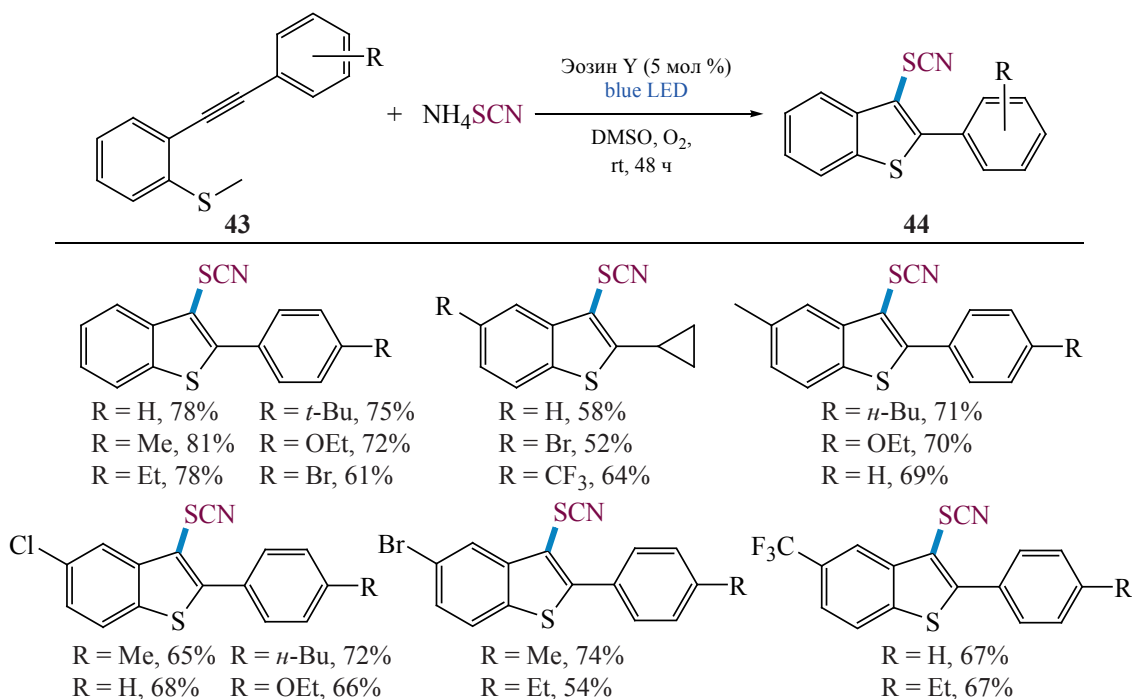


Схема 29. Фоторедокс-катализируемая видимым светом реакция между 2-изоцианобифенилами 45 и NH₄SCN

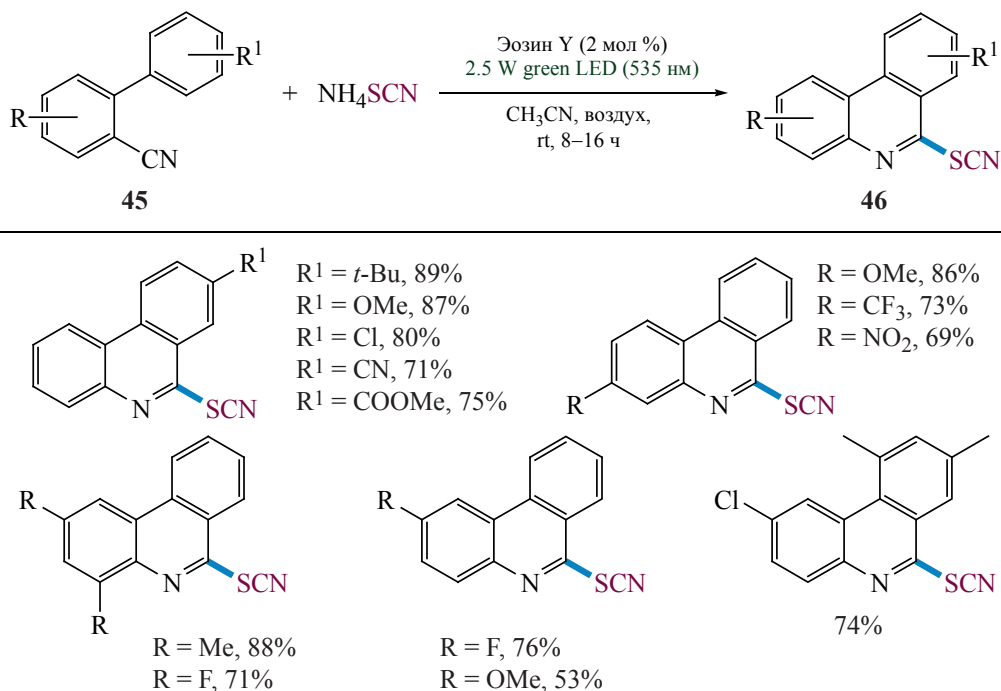


Схема 30. Электрохимическое тиоцианирование анизола 47

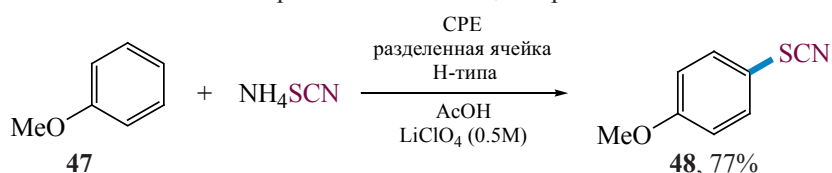
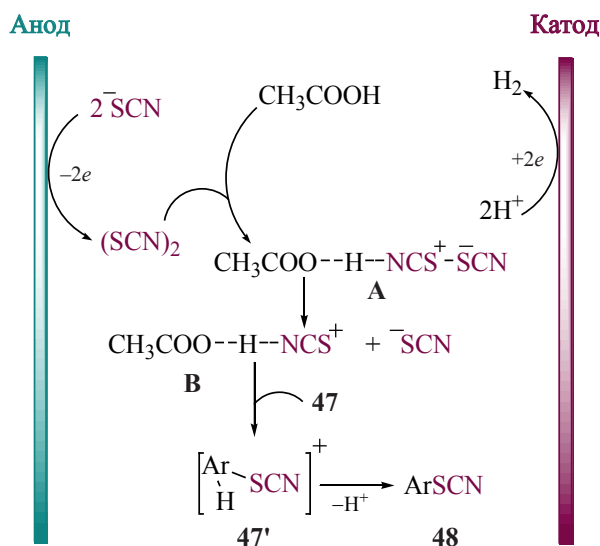


Схема 31. Предполагаемый механизм электросинтеза 4-тиоцианоанизола 48



постоянного тока в неразделенной ячейке приводит к образованию 3-SCN-замещенных производных **76** (схема 47) [69, 70]. Некоторые другие конденсированные гетероциклы, такие как производные тиазола, имидазо[1,2-*a*]хинолин и имидазо[1,2-*a*]пирозин, также эффективно вступали в обнаруженное превращение.

Тиоцианирование начинается с анодного окисления SCN⁻ аниона в соответствующий радикал (схема 48). Далее SCN⁻ радикал присоединяется к катион-радикалу **75'** (путь *i*), который может быть предварительно сгенерирован на аноде. С-центрированный радикал **75''** образуется по пути *ii* и затем подвергается анодному окислению до катиона. Окончательное депротонирование катиона приводит к целевому соединению **76**.

Предложено также фотохимическое тиоцианирование имидазопиридинов **77** (схема 49) [71]. Аналогично электрохимическому варианту [69, 70], тиоцианогруппа была введена в 3 положение кольца. Реакция проходила в присутствии эозина Y при облучении синим светодиодом. Широкий ряд исходных гетероциклов **77** совместим с этим процессом. Помимо имидазопиридинов, имидазотиазол и бензоимидазотиазол также подвергались тиоцианированию в этих условиях. Конечные продукты **78** были получены с выходами 54–93%. В этой реакции реализуется восстановительный цикл гашения.

Широкий ряд пиразолопиримидинов **79** был успешно тиоцианирован NH₄SCN в электрохимических условиях (схема 50) [72–74]. Применялся

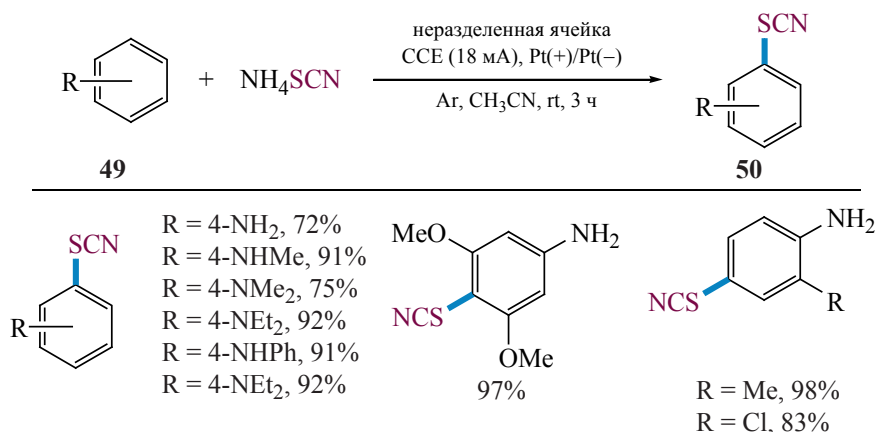
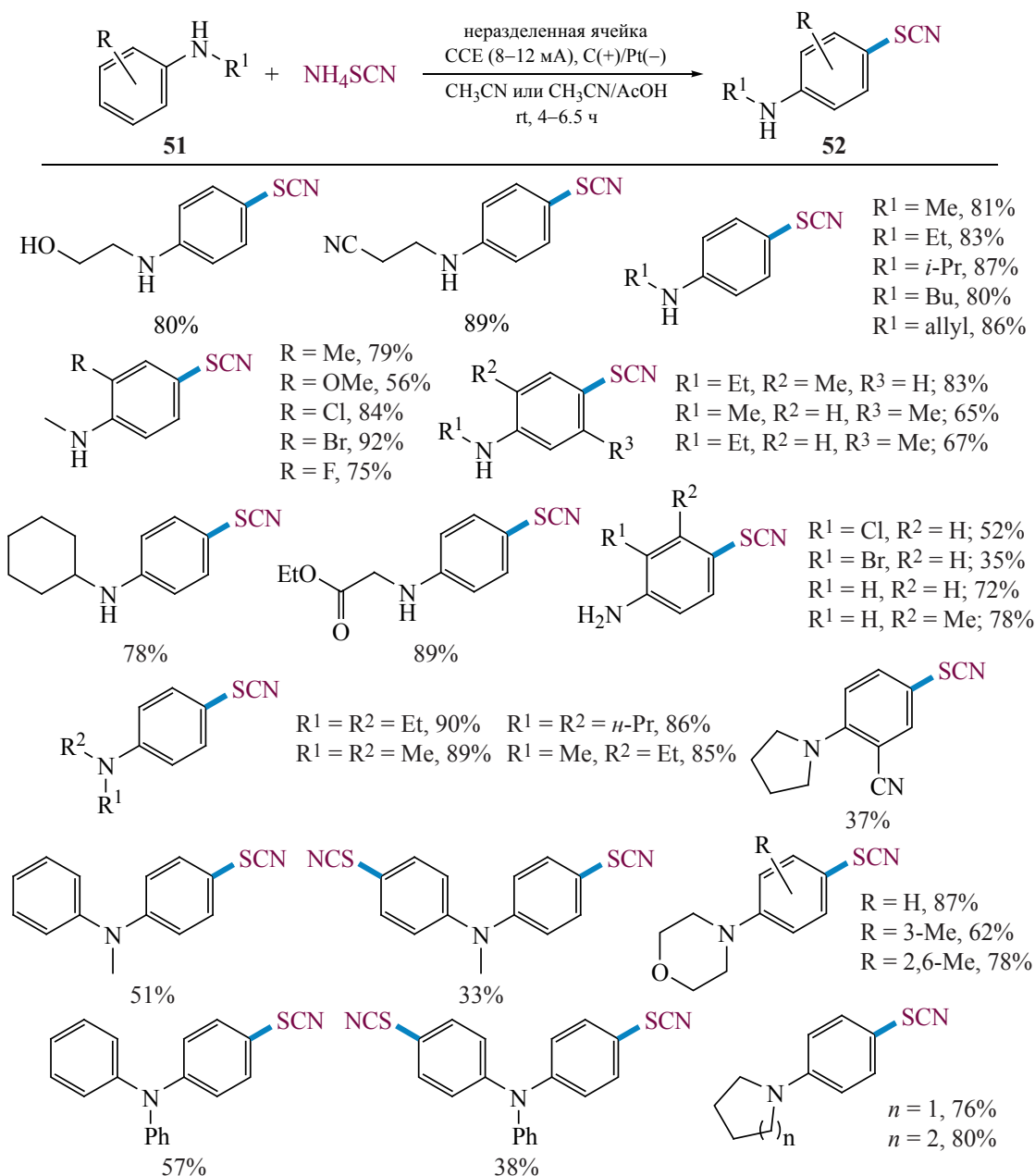
Схема 32. Электрохимическое тиоцианирование анилинов **49** NH₄SCN в условиях постоянного тока

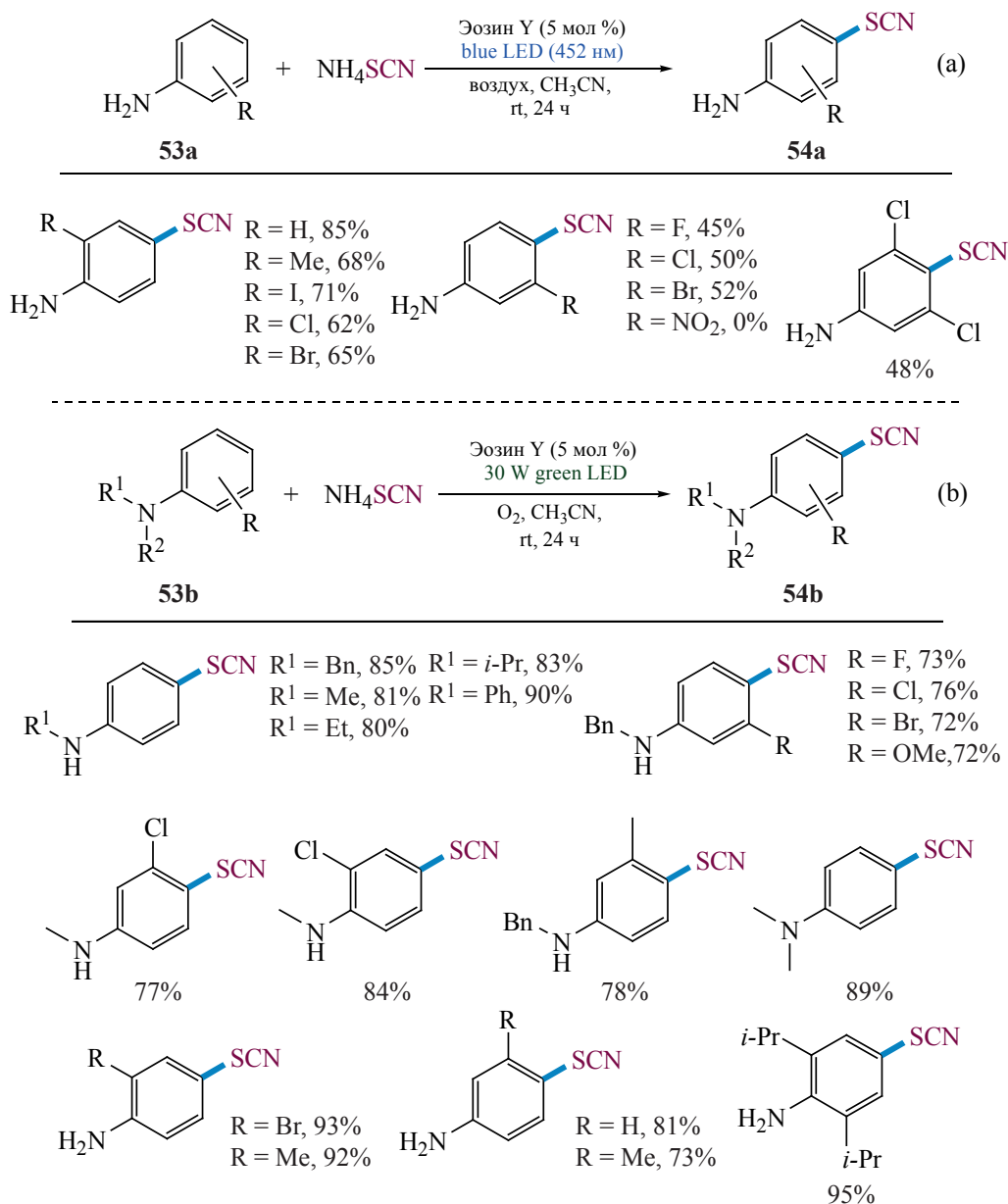
Схема 33. Электросинтез 4-тиоцианированных анилинов **52**



режим электролиза при постоянном потенциале. Для субстратов с высоким потенциалом окисления было необходимо добавление кислот Льюиса. Предположительно, целевые продукты **80** образуются в результате реакции катион-радикала пирозолопиримидина **79** с SCN анионом.

Также была реализована электрохимическая окислительная реакция кросс-сочетания между 2,5-замещенными пирозолин-5-онами **81** и роданидом аммония (схема 51) [75]. В результате были

синтезированы необычные оксиды аммония **82** с выходами 60–95%. Процесс совместим с широким рядом пирозолин-5-онов **81**, содержащих как электронодонорные, так и электроноакцепторные группы в разных положениях цикла. Показано, что полученные продукты **82** эффективно реагировали с реактивами Гриньяра с образованием соответствующих сульфидов. Применение KSCN вместо NH_4SCN приводило к свободной OH -форме тиоцианированного продукта.

Схема 34. Фотохимическое тиоцианирование анилинов **53**

Предположительно, механизм образования оксидов аммония **82** включает анодную генерацию SCN радикала, его присоединение к енольной форме исходного пирозолин-5-она **81**, анодное окисление образовавшегося С-центрированного радикала **81'** в катион **81''**, депротонирование и взаимодействие с катионом аммония (схема 52).

Предложено фотохимическое тиоцианирование 2-арилхинолин-4-онов **83** под действием NH₄SCN (схема 53) [57]. Эозин Y и CH₃CN служили фотокатализатором и растворителем соответственно.

Замена арильного заместителя R на H или CO₂Me резко снижала выход конечных продуктов **84**. Подобно тиоцианированию индола, данное превращение проходит через цикл восстановительного гашения.

В результате взаимодействия 4-(*N*-метил)анилинокумаринов **85** с роданидом аммония образуются 3-тиоцианированные производные **86** (схема 54) [76]. Процесс протекал в атмосфере кислорода с использованием белого светодиодного излучения, фотокатализатор не требовался.

Схема 35. Возможный механизм фоторедокс-катализируемого синтеза тиоцианоанилинов **53**

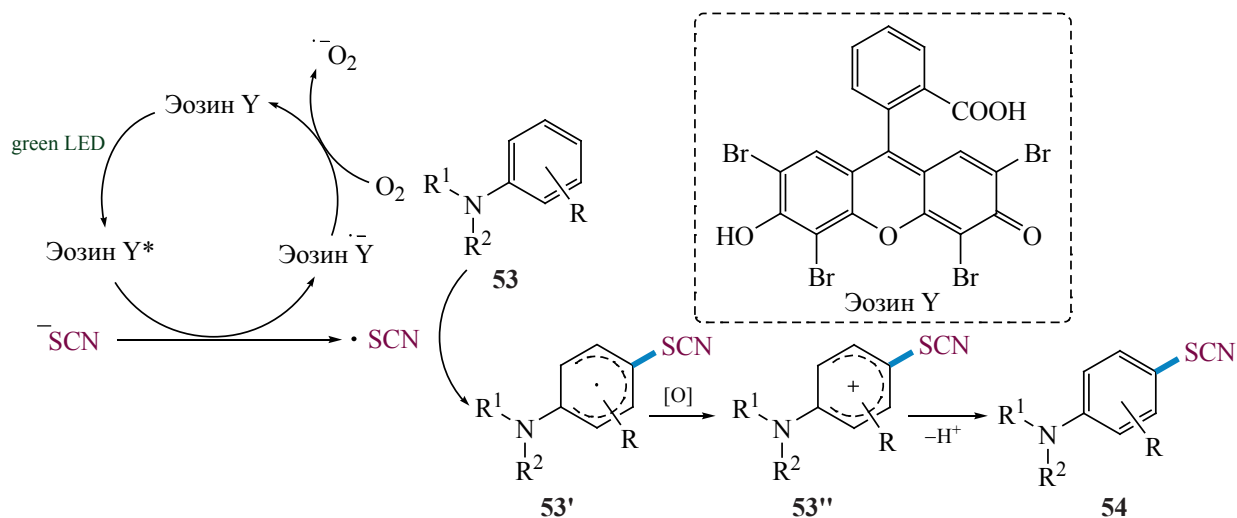


Схема 36. Тиоцианирование электроноизбыточных аренов **55** в гетерогенных фотокаталитических условиях

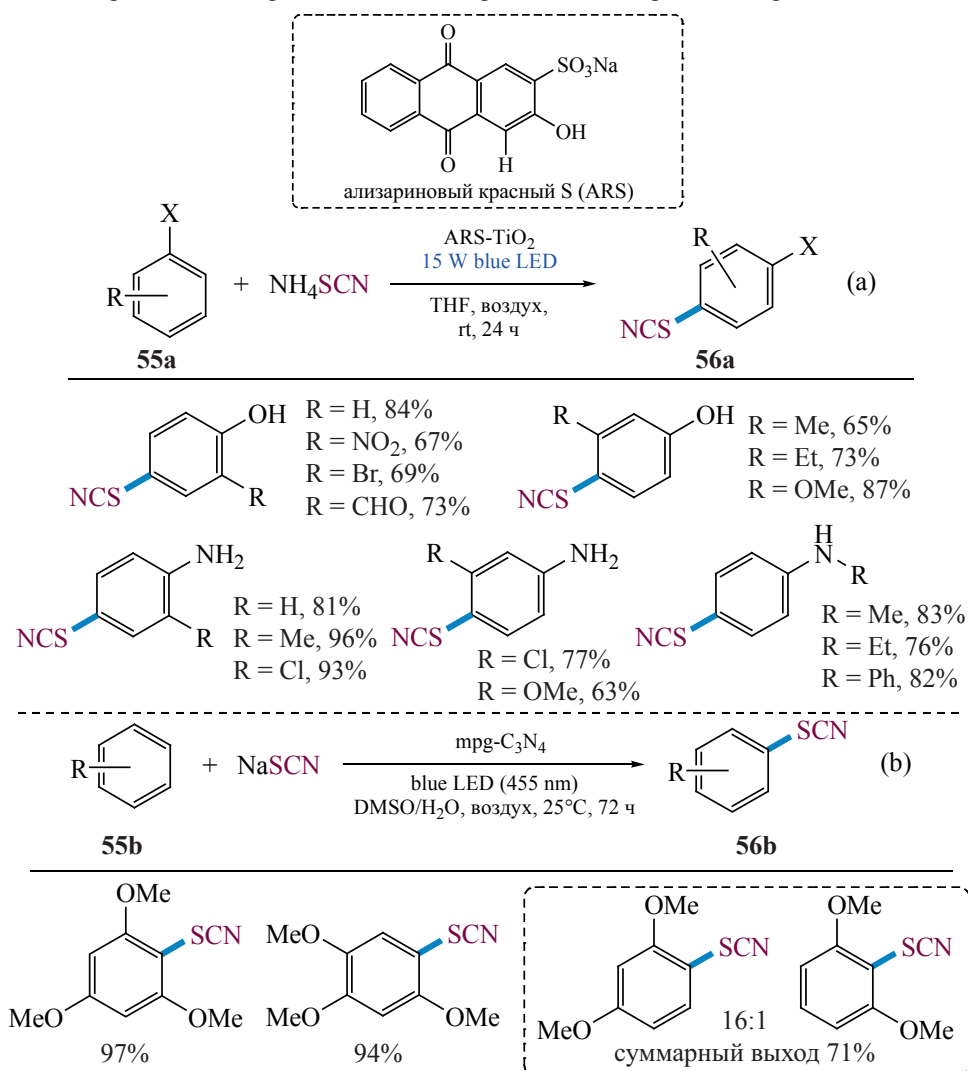
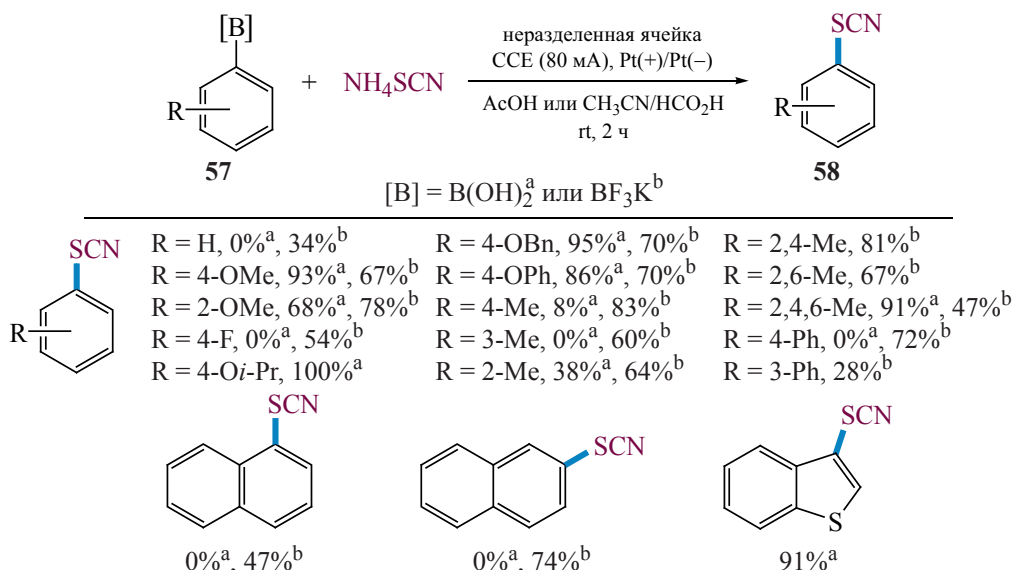
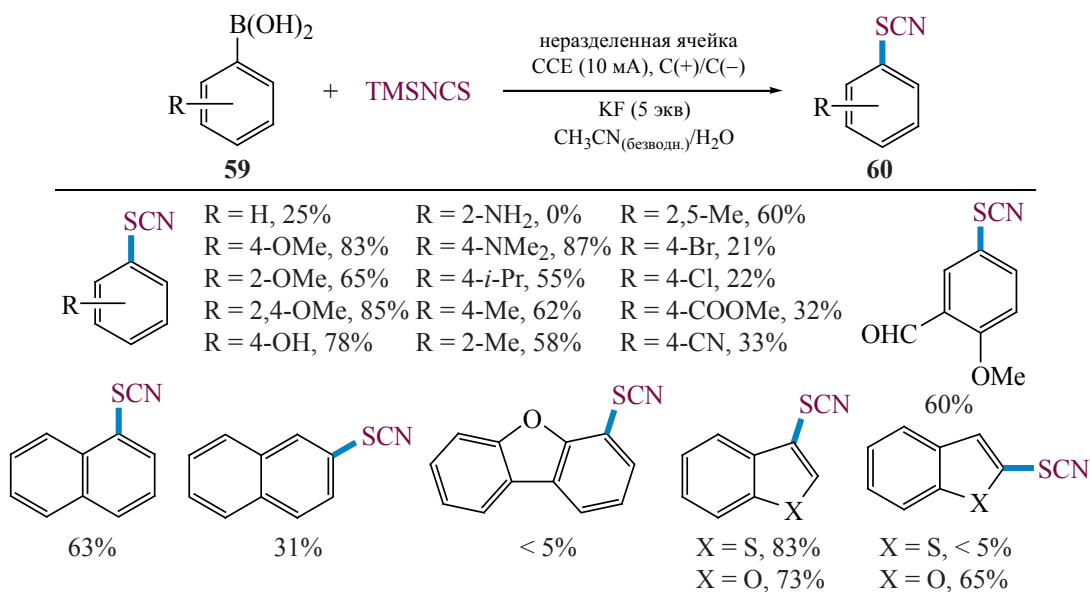


Схема 37. Электрохимическое тиоцианирование арилборных соединений **57**Схема 38. Тиоцианирование бороновых кислот **59** под действием электрического тока

Анод

Катод

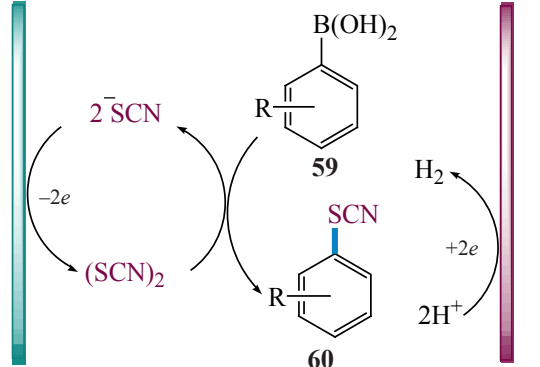


Схема 39. Фотокаталитический синтез тиоцианированных пиразолов **62**

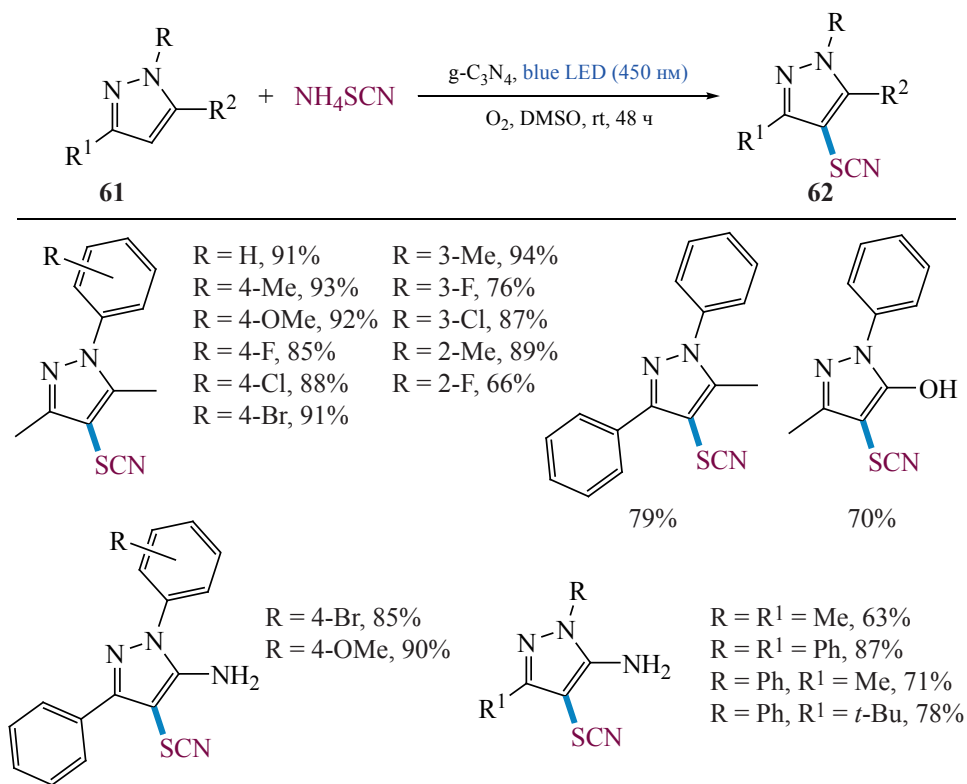


Схема 40. Возможный механизм тиоцианирования пиразолов **61**

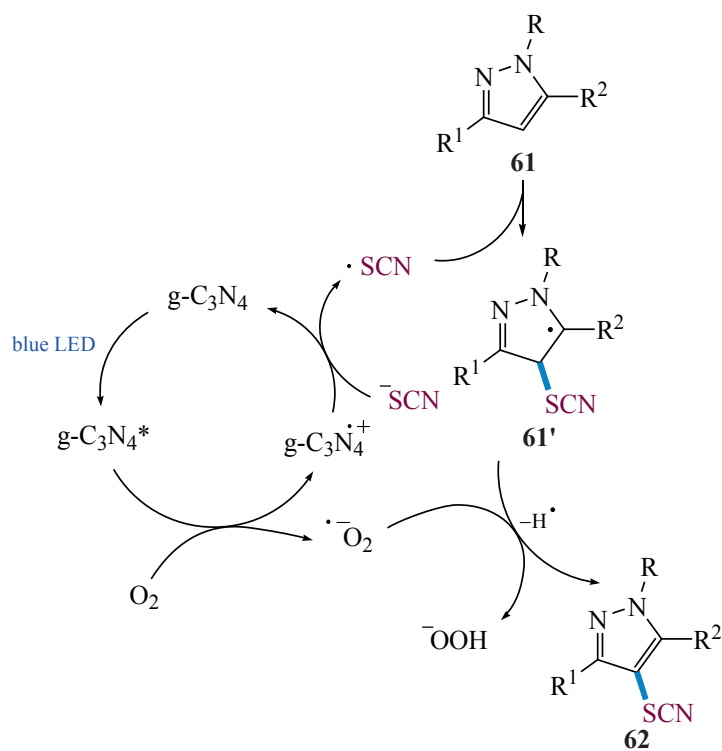


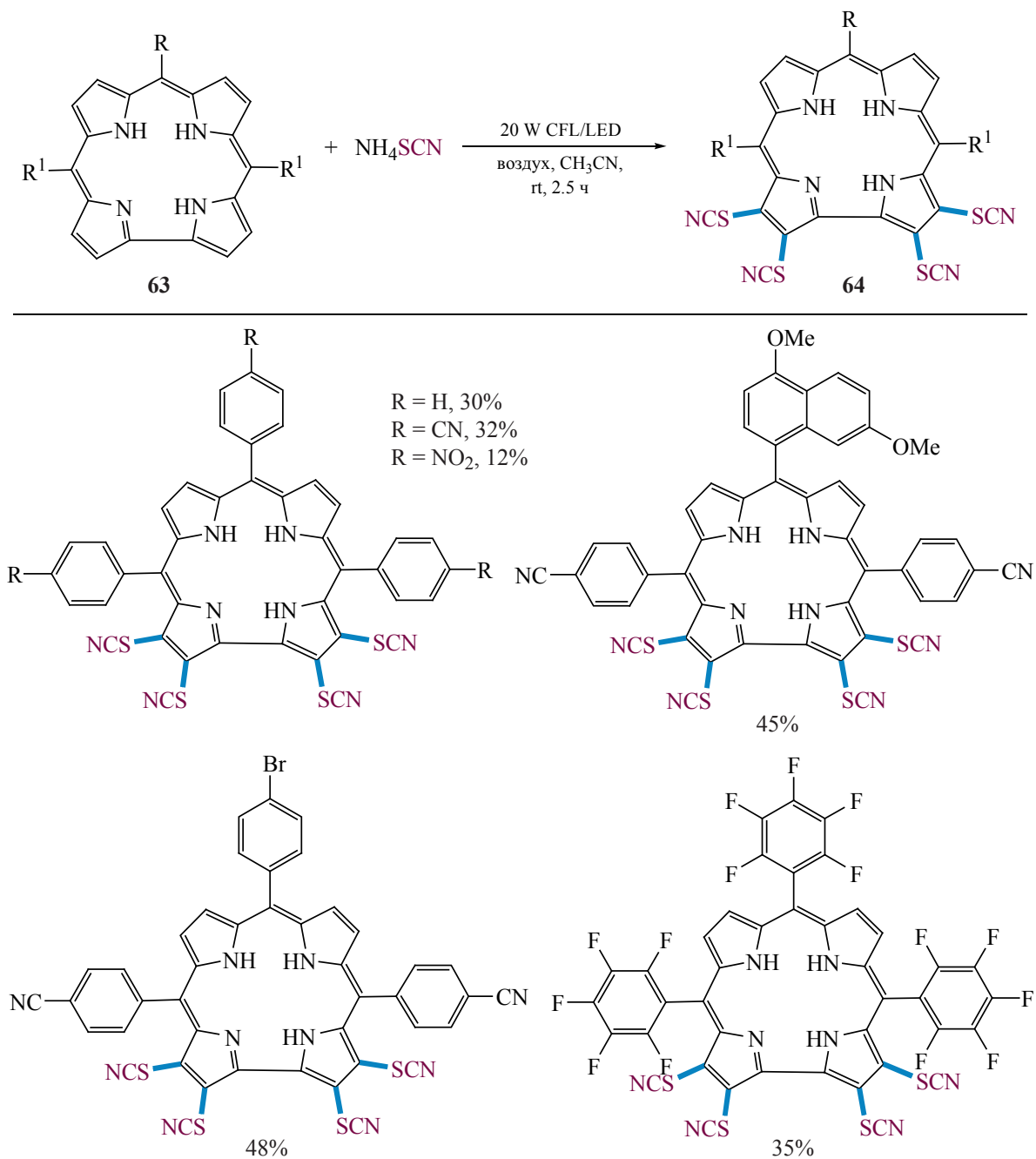
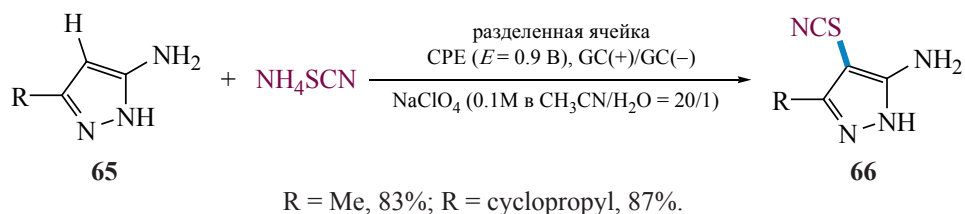
Схема 41. Взаимодействие корролов **63** с NH_4SCN при облучении люминесцентной лампойСхема 42. Электрохимическое тиоцианирование 5-аминопиразолов **65**

Схема 43. Электросинтез 3-тиоцианированных индолов 68

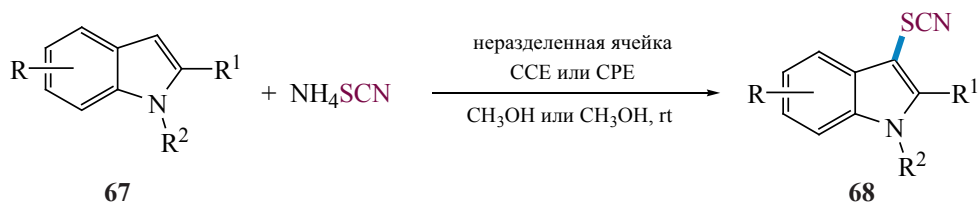


Схема 44. Фоторедокс-катализируемое тиоцианирование индолов 69

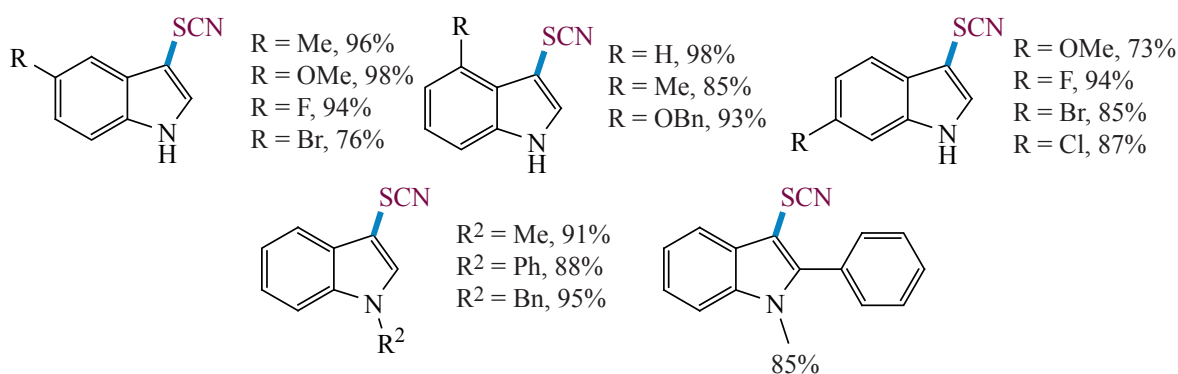
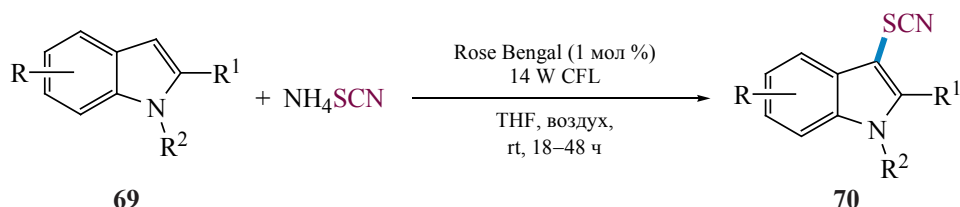
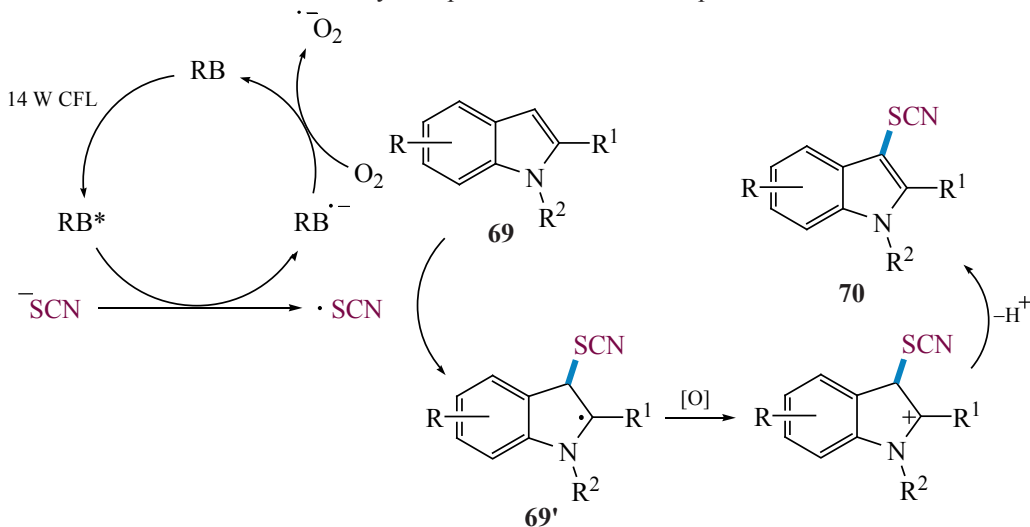


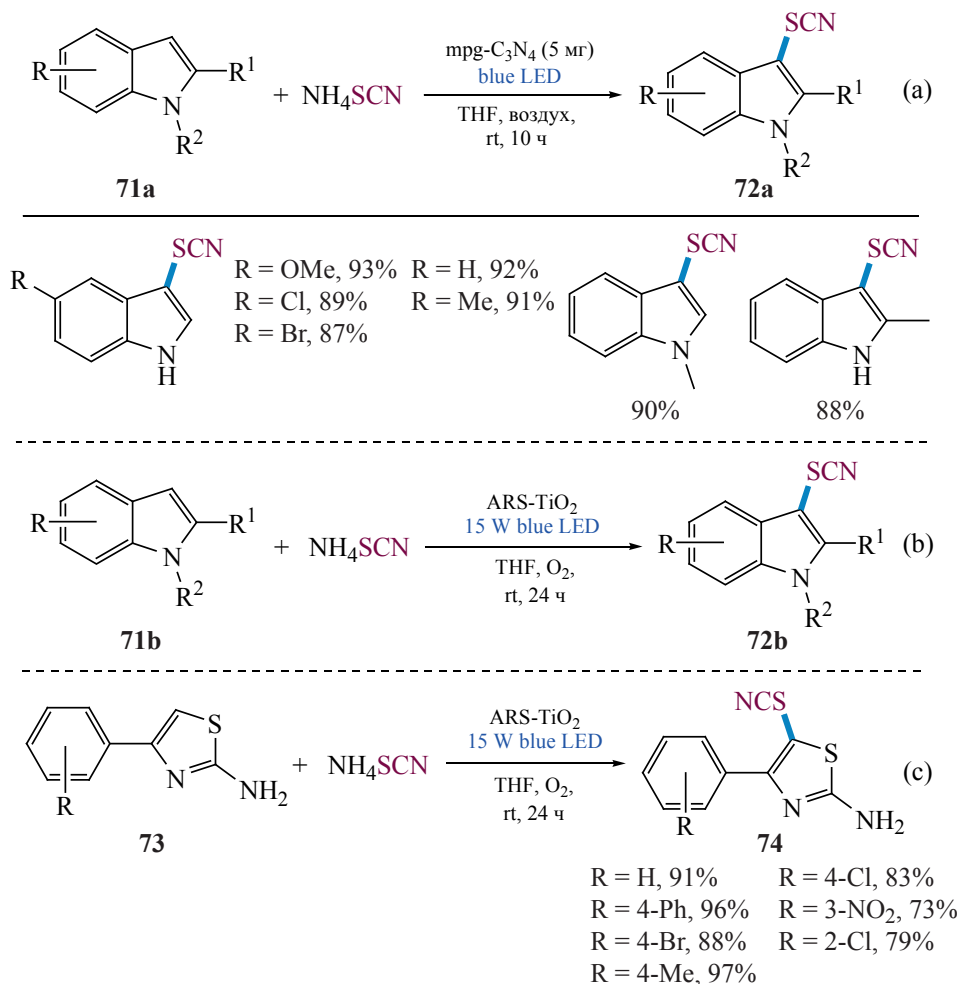
Схема 45. Возможный путь образования 3-тиоцианированных индолов 70



Заместитель у атома азота определял хемоселективность процесса, при удалении Ме-группы от азота, происходила циклизация с образованием производных 1*H*-хромено[4,3-*d*]тиазол-4(2*H*)-онов.

4. ПРОЧИЕ РЕАКЦИИ

3-Амино-2-тиоцианато- α,β -ненасыщенные карбонильные соединения получены как фотохимическими, [77] так и электрохимическими методами [78] тиоцианирования/аминирования дике-

Схема 46. Гетерогенное фотокаталитическое тиоцианирование индолов **72** и аминотиазолов **73**

тонов, кетозэфиров, кетоамидов и их гетероаналогов.

Фотохимическое аминотиоцианирование дикарбонильных соединений и их гетероаналогов **87** проводили при облучении синим светодионом с использованием флуоресцеина в качестве фотокатализатора [77]. Тиоцианат аммония служил источником как амино-, так и тиоцианогрупп. Ряд совместимых субстратов **87** весьма внушителен и включал кетозэфиры с ненасыщенными связями, гетероциклические и стероидные производные, дикетоны, а также соединения с заместителями на основе фосфора и серы (схема 55).

В электрохимическом варианте [78] в качестве источника тиоциано- и аминогруппы использовали карбамодитиоат аммония или систему KSCN/NH₄OAc. Реакции проводили в неразделенной ячейке с платиновыми электродами с использо-

ванием NH₄Br в качестве фонового электролита и CH₃CN в качестве растворителя в условиях постоянного тока (схема 56).

На основании данных циклической вольтамперометрии и контрольных экспериментов предложен механизм процесса. На первом этапе бромид-анион окисляется на аноде с образованием брома. Реакция исходного дикарбонильного соединения **89** с Br₂ приводит к промежуточному соединению **89'**, которое подвергается нуклеофильному замещению карбамодитиоат анионом с образованием производного **89''**. Далее его таутомерная форма **89'''** реагирует с образовавшимся на катоде аммиаком, в результате чего образуется кетоимин **90'** и его таутомер **90''**. Наконец, анодное окисление последнего, сопровождающееся отщеплением H₂S, приводит к целевому соединению **90** (схема 57).

Схема 47. Синтез тиоцианированных имидазопиридинов **76** в электрохимических условиях

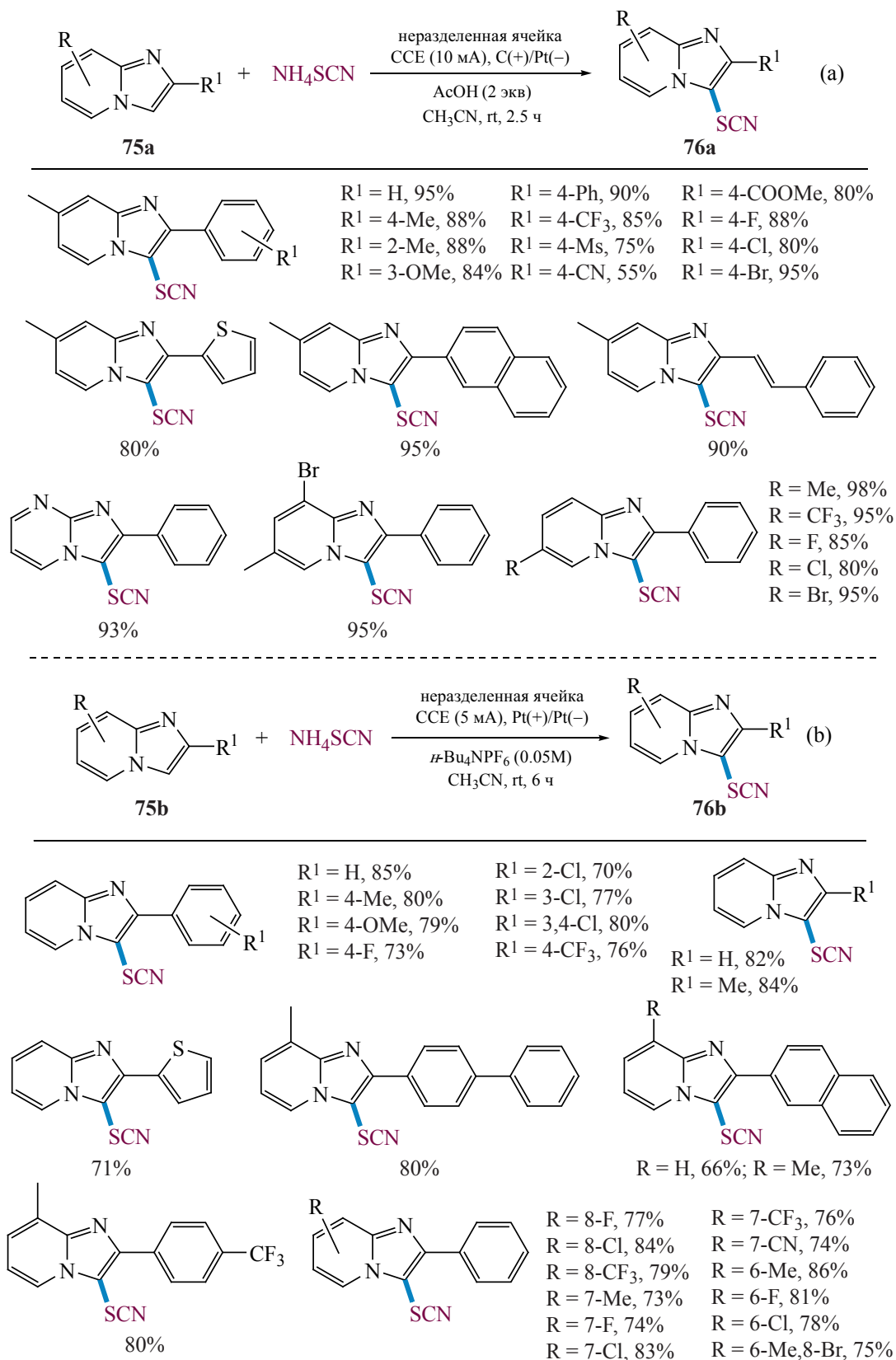
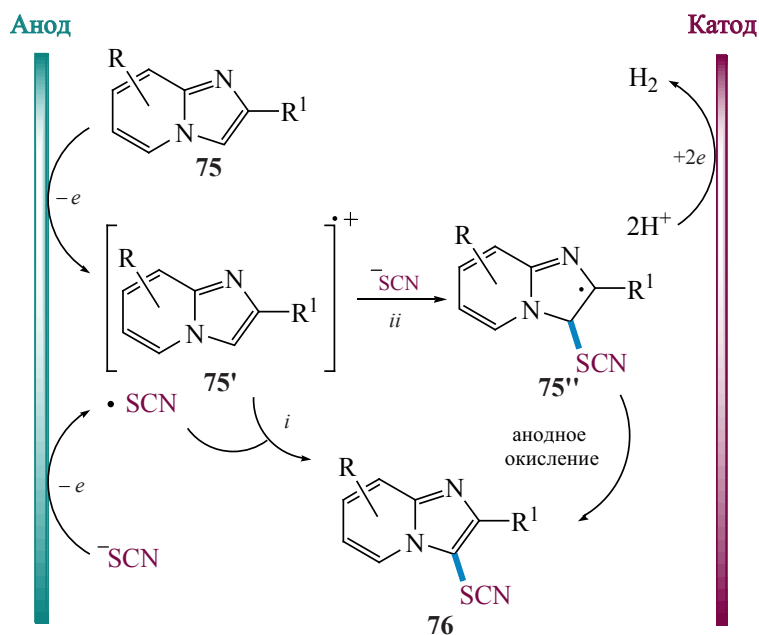
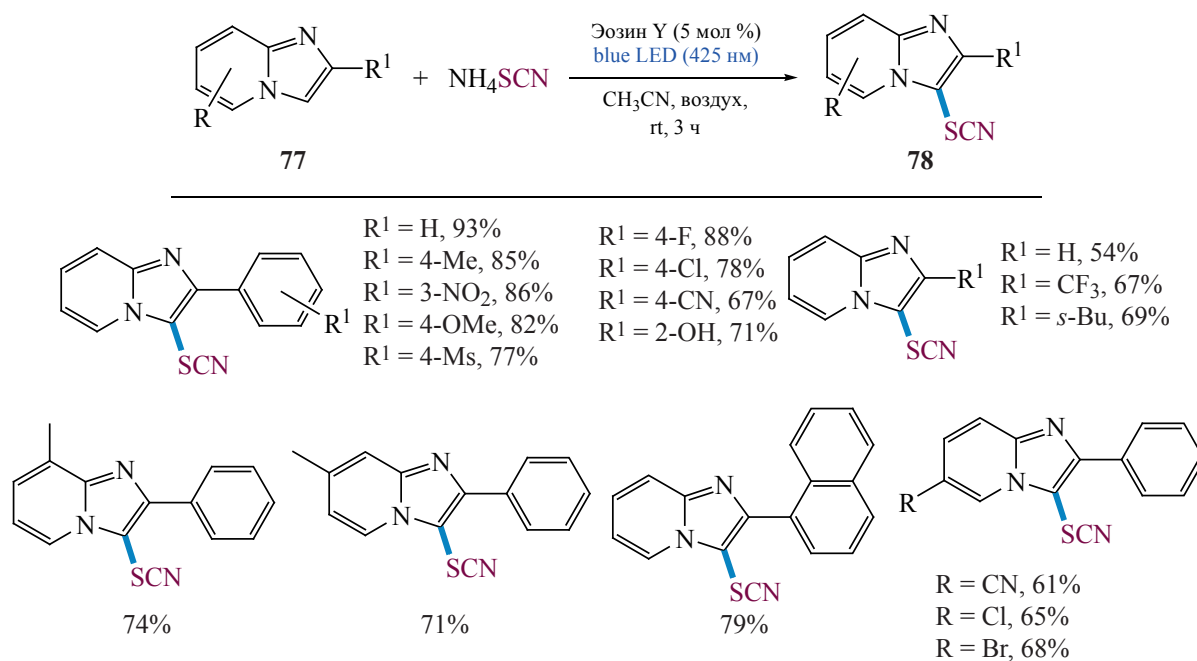


Схема 48. Возможный путь электросинтеза производных имидазопиридина 76

Схема 49. Фотокаталитическая реакция между имидазопиридинами 77 и NH₄SCN

Широкий ряд монокарбонильных соединений **91** также успешно вступал в реакцию тиоцианирования с NaSCN в неразделенной электрохимической ячейке (схема 58) [79]. NaI и Amberlyst-15(H) служили окислительно-восстановительным и кислотным катализаторами соответственно. В результате были получены α -тиоцианированные производные **92** с выходами 15–72%. В обнаруженную

реакцию также вступали некоторые β -дикарбонильные соединения. Ключевой стадией процесса является образование α -иодзамещенного кетона в результате взаимодействия исходного соединения с электрогенерированным I₂ с последующим нуклеофильным замещением иода SCN анионом.

Тиоцианирование различных карборанов осуществлялось в условиях постоянного тока как в ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 12 2022

Схема 50. Электрохимическое тиоцианирование пиразолопиримидинов 79

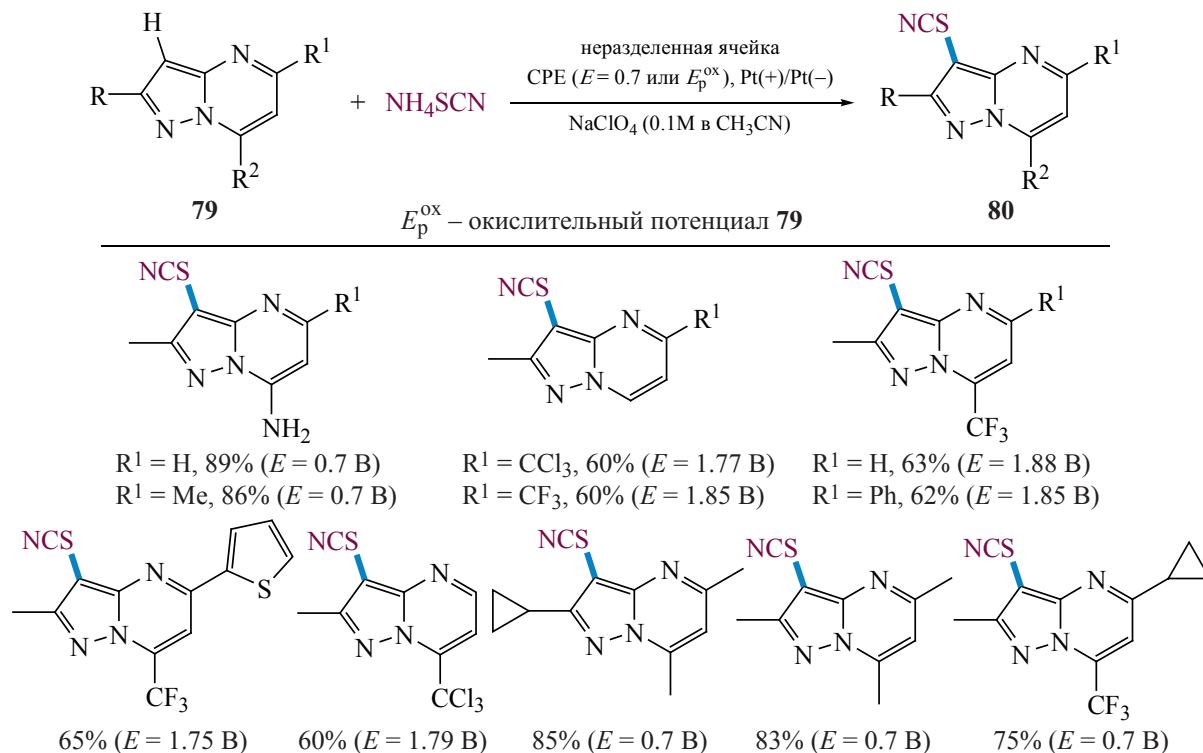


Схема 51. Электрохимическое окислительное кросс-сочетание 2,5-замещенных пирозолин-5-онов 81 с тиоцианатом аммония

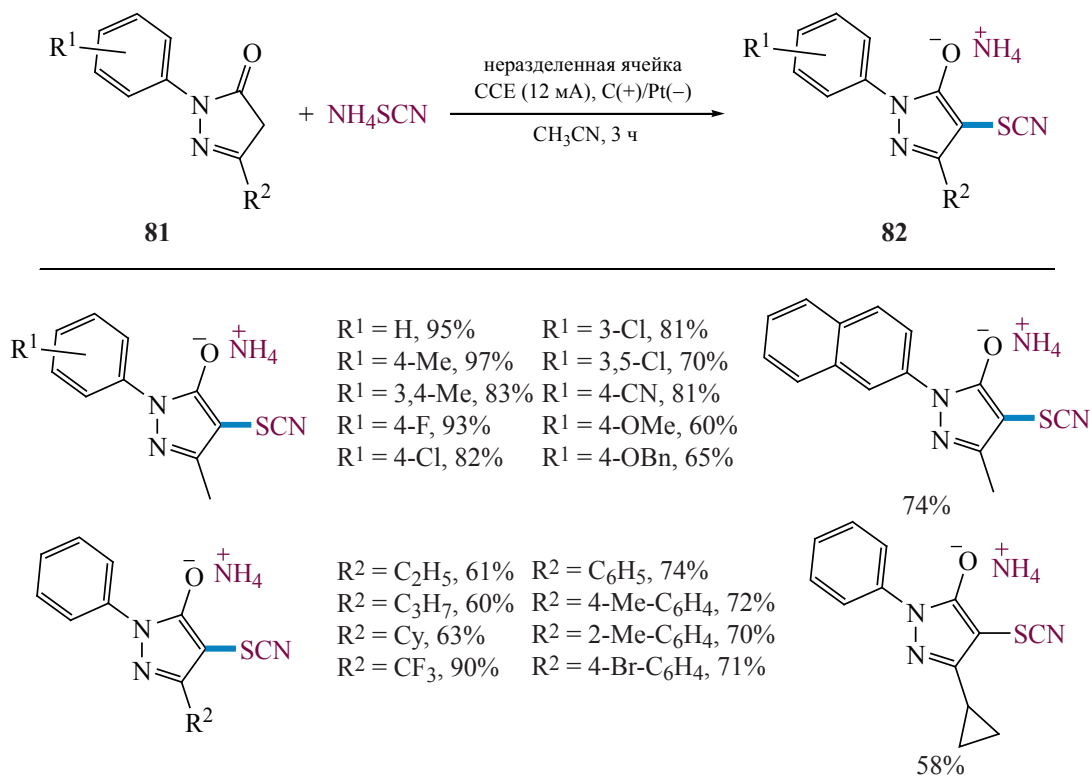


Схема 52. Предполагаемый механизм образования оксидов аммония 82

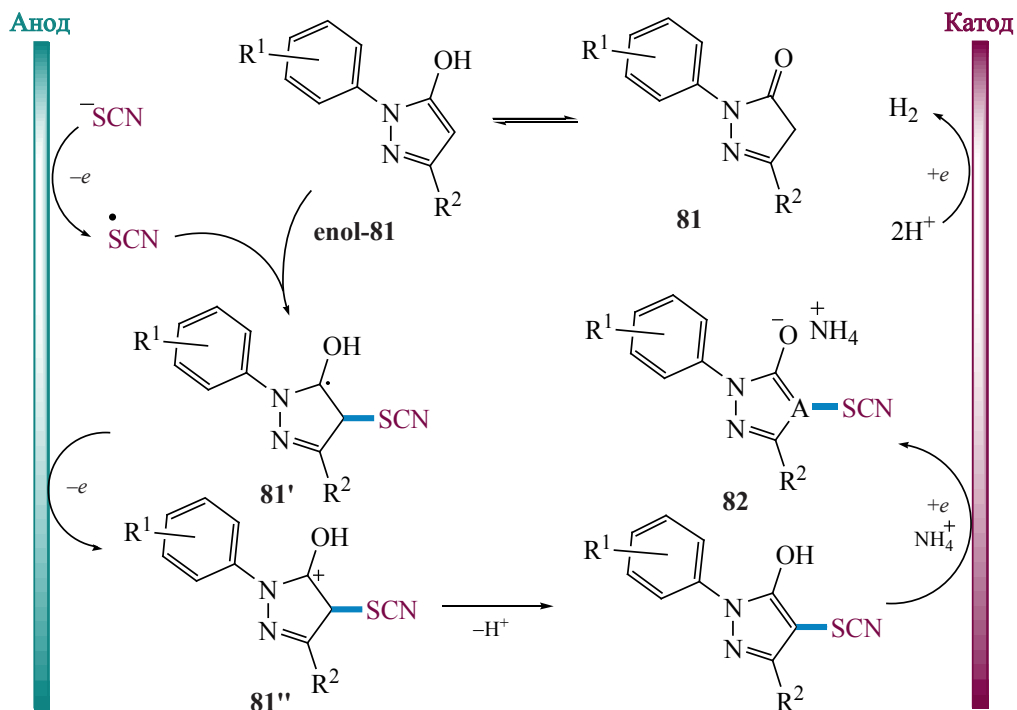


Схема 53. Фотохимическое тиоцианирование 2-арилхинолин-4-онов 83 тиоцианатом аммония

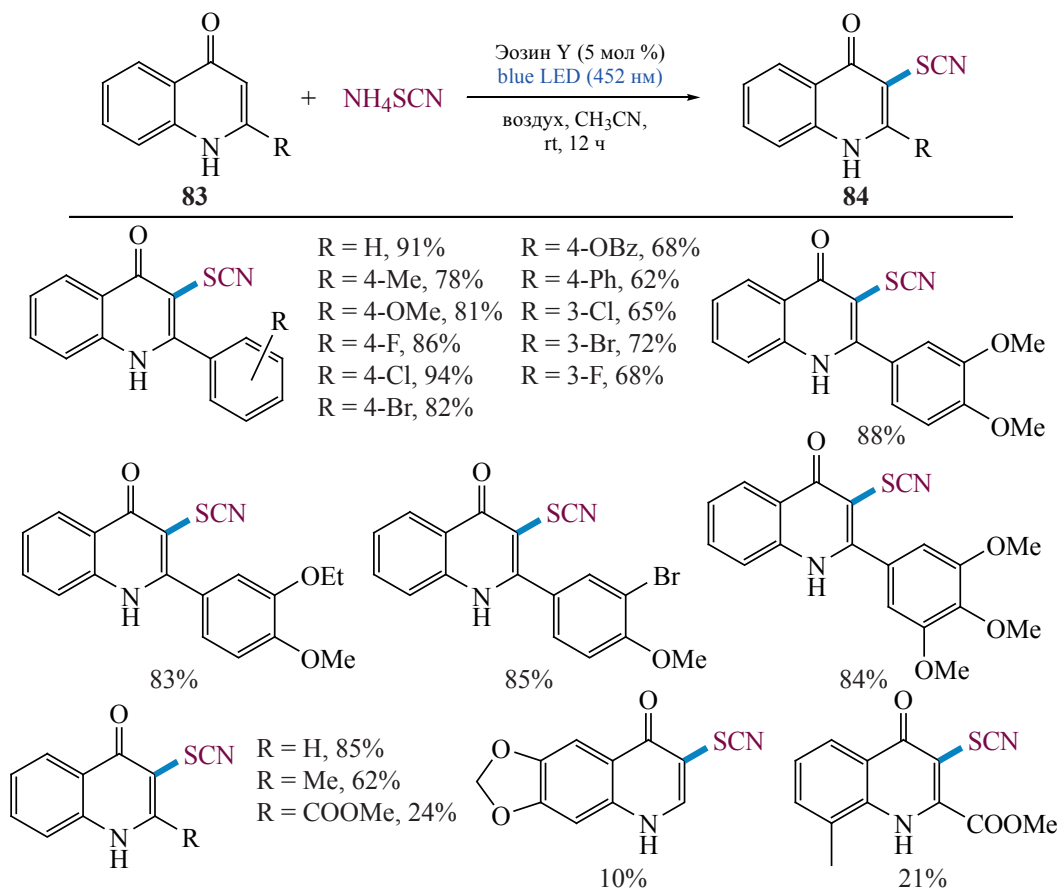


Схема 54. Взаимодействие 4-(*N*-метил)-анилинокумаринов **85** с NH₄SCN при облучении видимым светом

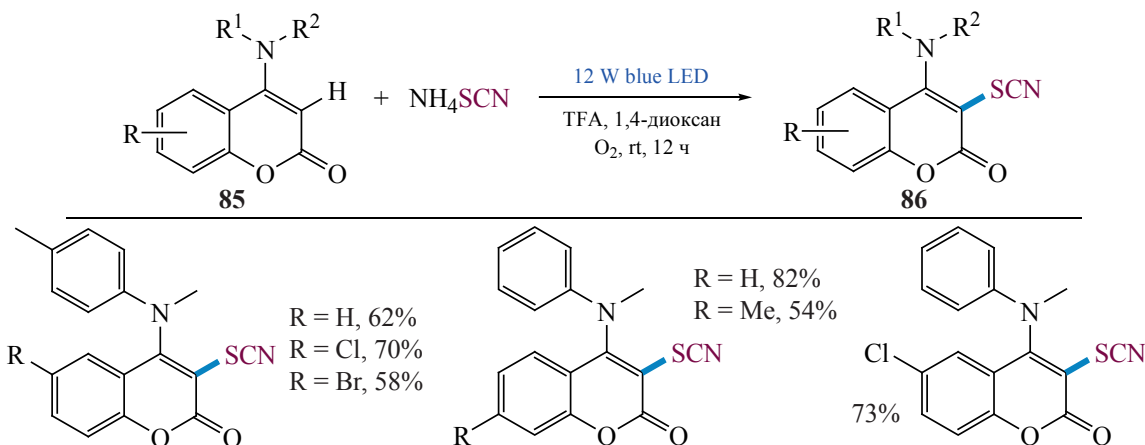


Схема 55. Аминотиоцианирование дикарбонильных соединений и их гетероаналогов **87** в условиях фоторедокс-катализа

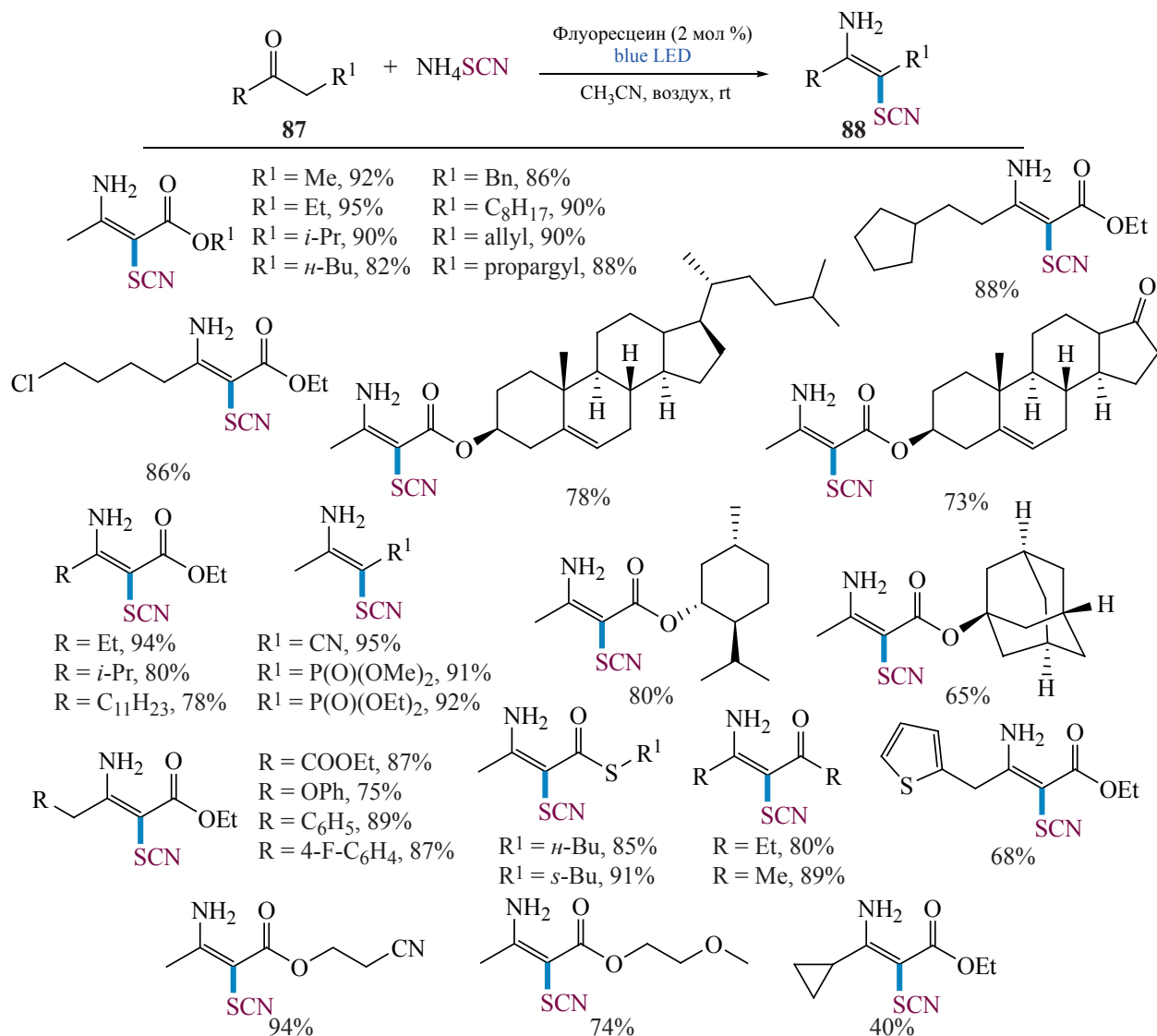


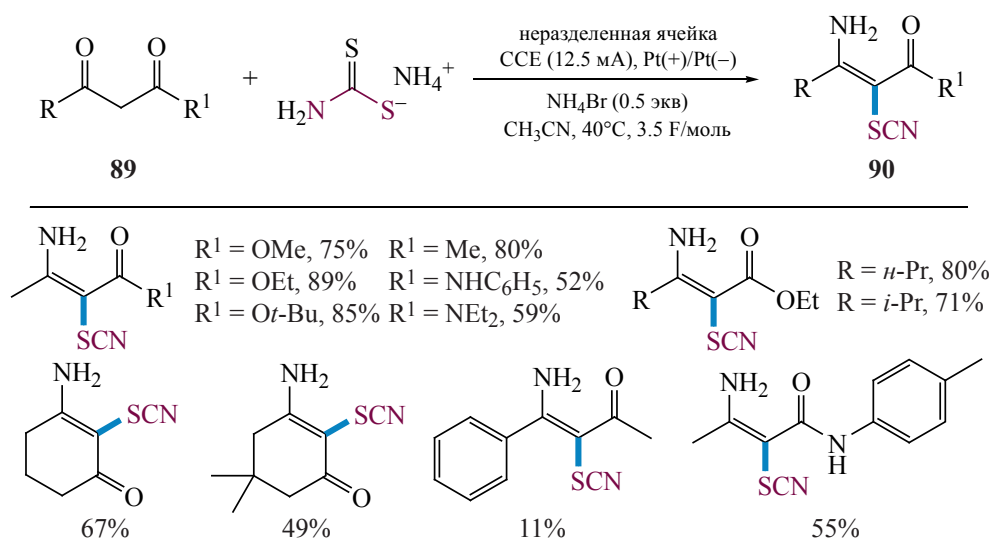
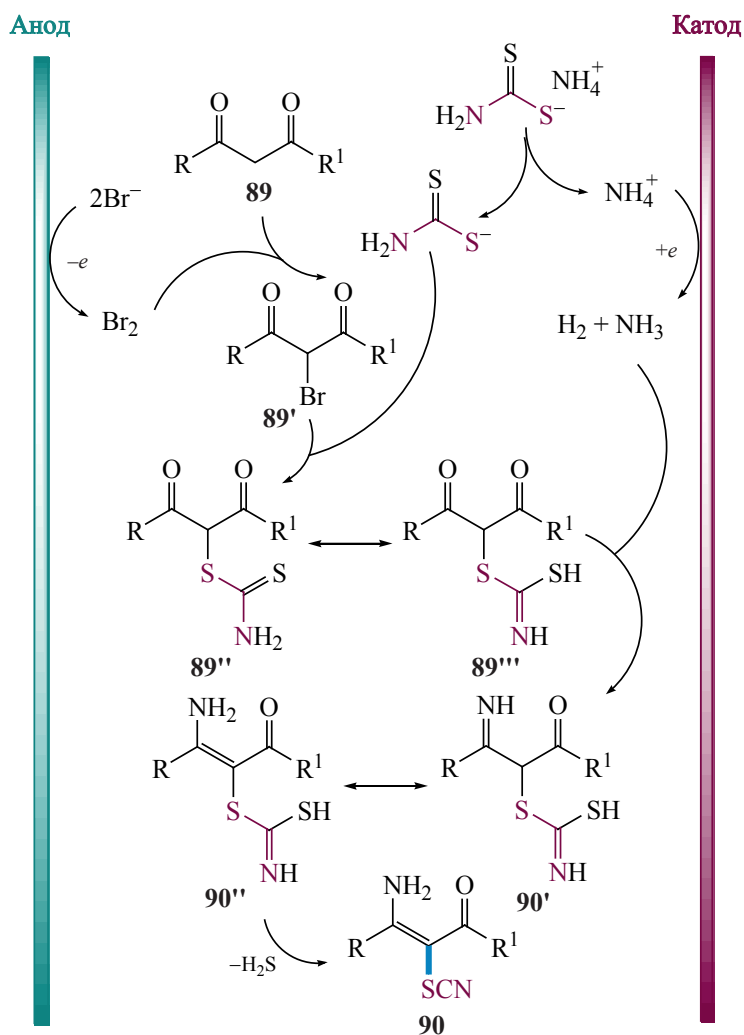
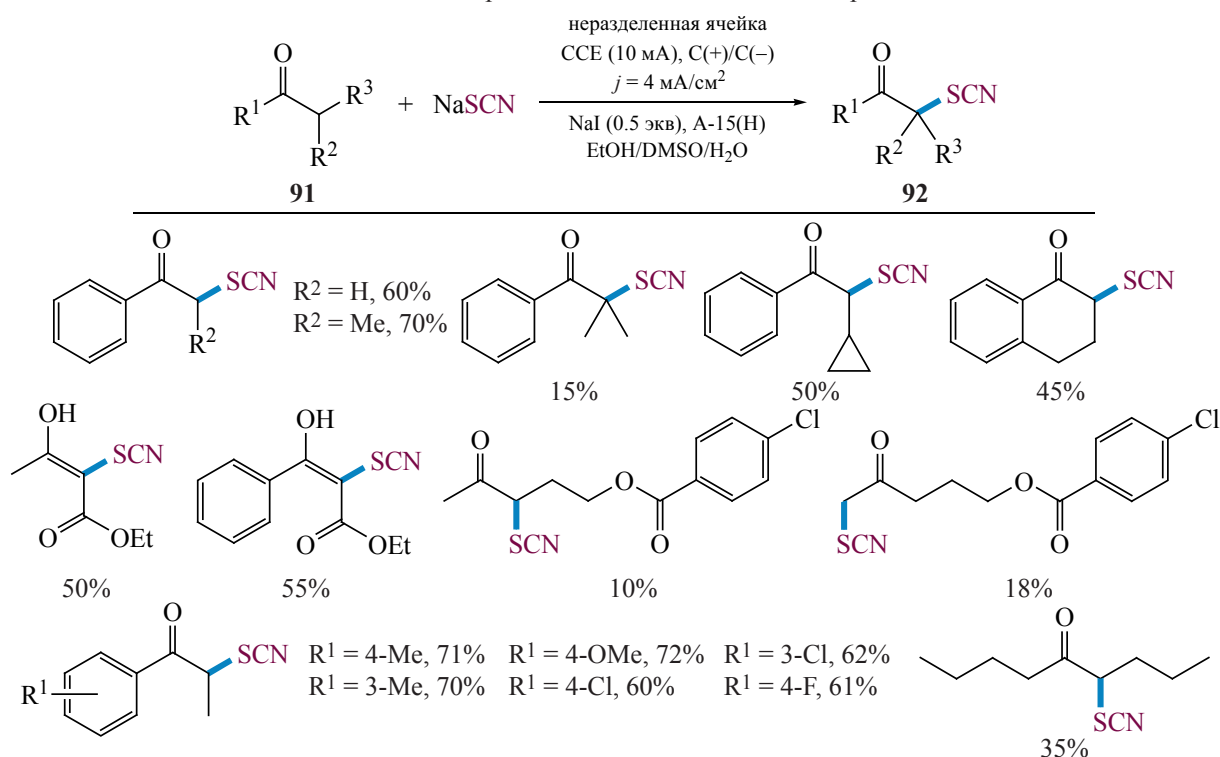
Схема 56. Электросинтез тиоцианированных енаминов **90**Схема 57. Предполагаемый путь образования тиоциано-енаминов **90** в электрохимической ячейке

Схема 58. Тиоцианирование **91** под действием электрического тока

разделенных [80], так и в неразделенных электрохимических ячейках [81]. Полученные тиоцианированные производные выделяли в виде солей алкиламмония.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных данных показал, что в последние годы фото- и электрохимическое тиоцианирование вызывают все больший интерес химиков, получен большой экспериментальный материал в этой области. Большинство известных в настоящее время методов фото- и электросинтеза тиоцианатов основаны на использовании доступных солей тиоциановой кислоты в качестве источника SCN. Реакции фотохимического тиоцианирования, обсуждаемые в этом обзоре, в основном протекают при облучении видимым светом. Электросинтез тиоцианатов совершил значительный прорыв в последние годы, перейдя от требующего сложного аппаратного обеспечения электролиза с контролируемым потенциалом к технологически более простому и масштабируемому электролизу в условиях постоянного тока.

Недостатком большинства фото- и электрохимических методов тиоцианирования, ограни-

чивающим их применение, является узкий круг субстратов, представленных в основном соединениями с кратными связями. Кроме того, для завершения фото- и электросинтеза часто требуется длительное время.

Дальнейшее развитие фото- и электрохимического тиоцианирования может быть основано на: 1) поиске новых реакций с участием широкого круга субстратов; 2) разработке электрохимических методов, не требующих разделенной ячейки или контролируемого потенциала; 3) разработке фотохимических методов на основе доступных, удобных и безопасных фотокатализаторов, работающих в диапазоне видимого света.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 21-73-10016).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мулина Ольга Михайловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0149-4914>

Битюков Олег Вадимович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6452-0801>

Виль Вера Андреевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6847-6035>

Терентьев Александр Олегович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8018-031X>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bisogno F.R., Cuetos A., Lavandera I., Gotor V. *Green Chem.* **2009**, *11*, 452–454. doi 10.1039/B900137A
- Wang F., Chen C., Deng G., Xi C. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4148–4151. doi 10.1021/jo300250x
- Castanheiro T., Suffert J., Donnard M., Gulea M. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 494–505. doi 10.1039/C5CS00532A
- James N.R., Jayakrishnan A. *Biomaterials.* **2003**, *24*, 2205–2212. doi 10.1016/s0142-9612(03)00022-x
- Kameda T., Ono M., Grause G., Mizoguchi T., Yoshio-ka T. *J. Polym. Res.* **2011**, *18*, 945–947. doi 10.1007/s10965-010-9492-3
- Vannini G.L., Dall'olio G., Giori P. *Mycopathologia.* **1976**, *58*, 39–47. doi 10.1007/BF00493592
- Romagnoll C., Vicentini C.B., Mares D. *Lett. Appl. Microbiol.* **1995**, *20*, 5–6. doi 10.1111/j.1472-765X.1995.tb00394.x
- Kokorekin V.A., Terent'ev A.O., Ramenskaya G.V., Grammatikova N.É., Rodionova G.M., Ilovaiskii A.I. *Pharm. Chem. J.* **2013**, *47*, 422–425. doi 10.1007/s11094-013-0973-7
- Yaubasarova R.R., Kokorekin V.A., Ramenskaya G.V., Petrosyan V.A. *Mendeleev Commun.* **2019**, *29*, 334–336. doi 10.1016/j.mencom.2019.05.032
- El-Sebae A.H., Metcalf R.L., Fukuto T.R. *J. Econ. Entomol.* **1964**, *57*, 478–482. doi 10.1093/jee/57.4.478
- Hewlett P.S. *Ann. Appl. Biol.* **1969**, *63*, 477–481. doi 10.1111/j.1744-7348.1969.tb02843.x
- Li C., Long P., Wu H., Yin H., Chen F.-X. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 7131–7134. doi 10.1039/C9OB01340G
- Wu D., Qiu J., Karmaker P.G., Yin H., Chen F.-X. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1576–1583. doi 10.1021/acs.joc.7b02850
- Qiu J., Wu D., Karmaker P.G., Yin H., Chen F.-X. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1600–1603. doi 10.1021/acs.orglett.8b00342
- Kadam S.N., Ambhore A.N., Hebade M.J., Kamb- le R.D., Hese S.V., Gaikwad M.V., Gavhane P.D., Dawane B.S. *Synlett.* **2018**, *29*, 1902–1908. doi 10.1055/s-0037-1609553
- Ji F., Fan Y., Yang R., Yang Y., Yu D., Wang M., Li Z. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 682–685. doi 10.1002/ajoc.201700050
- Mao X., Ni J., Xu B., Ding C. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 350–354. doi 10.1039/C9QO01174A
- Gu Q., Wang Q., Dai W., Wang X., Ban Y., Liu T., Zhao Y., Zhang Y., Ling Y., Zeng X. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 2512–2516. doi 10.1039/D1OB00156F
- Chen Y., Wang S., Jiang Q., Cheng C., Xiao X., Zhu G. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 716–722. doi 10.1021/acs.joc.7b02700
- Nair V., George T.G., Nair L.G., Panicker S.B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1195–1196. doi 10.1016/S0040-4039(98)02563-5
- Wu G., Liu Q., Shen Y., Wu W., Wu L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5831–5834. doi 10.1016/j.tetlet.2005.06.132
- Pan X.-Q., Lei M.-Y., Zou J.-P., Zhang W. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 347–349. doi 10.1016/j.tetlet.2008.11.007
- Dey A., Hajra A. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 842–849. doi 10.1002/adsc.201801232
- Prier C.K., Rankic D.A., MacMillan D.W. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363. doi 10.1021/cr300503r
- Romero N.A., Nicewicz D.A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075–10166. doi 10.1021/acs.chemrev.6b00057
- Yan M., Kawamata Y., Baran P.S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13230–13319. doi 10.1021/acs.chemrev.7b00397
- Wiebe A., Gieshoff T., Mohle S., Rodrigo E., Zirbes M., Waldvogel S.R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5594–5619. doi 10.1002/anie.201711060
- Karkas M.D. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 5786–5865. doi 10.1039/c7cs00619e
- Kitamura T., Kobayashi S., Taniguchi H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1801–1805. doi 10.1021/jo00293a025
- Levy A., Becker J.Y. *Electrochim. Acta.* **2015**, *178*, 294–302. doi 10.1016/j.electacta.2015.07.127
- Kapoor R., Chawla R., Yadav L.D.S. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152505. doi 10.1016/j.tetlet.2020.152505
- Yang S.M., He T.J., Lin D. Z., Huang J.M. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1958–1962. doi 10.1021/acs.orglett.8b04136
- Wen J., Zhang L., Yang X., Niu C., Wang S., Wei W., Sun X., Yang J., Wang H. *Green Chem.* **2019**, *21*, 3597–3601. doi 10.1039/c9gc01351b
- Yang Z., Wang Y., Hu L., Yu J., Li A., Li L., Yang T., Zhou C. *Synthesis.* **2019**, *52*, 711–718. doi 10.1055/s-0039-1691486

35. Gao Y., Liu Y., Wan J.P. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 2243–2251. doi 10.1021/acs.joc.8b02981
36. Lu F., Zhang K., Yao Y., Yin Y., Chen J., Zhang X., Wang Y., Lu L., Gao Z., Lei A. *Green Chem.* **2021**, *23*, 763–766. doi 10.1039/d0gc03590d
37. Zhang W., Guo J.-T., Yu Y., Guan Z., He Y.-H. *Tetrahedron.* **2018**, *74*, 3038–3044. doi 10.1016/j.tet.2018.05.007
38. Yue H., Nan G. *Synlett.* **2018**, *29*, 1340–1345. doi 10.1055/s-0037-1609443
39. Chen W., Li T., Peng X. *New J. Chem.* **2021**, *45*, 14058–14062. doi 10.1039/d1nj00532d
40. Wang Z.L., Chen J., He Y.H., Guan Z. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 3741–3749. doi 10.1021/acs.joc.0c02471
41. Gullapalli K., Vijaykumar S. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 2232–2241. doi 10.1039/c9ob00054b
42. Hoque I.U., Chowdhury S.R., Maity S. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 3025–3035. doi 10.1021/acs.joc.8b03155
43. Nadiveedhi M.R., Cirandur S.R., Akondi S.M. *Green Chem.* **2020**, *22*, 5589–5593. doi 10.1039/d0gc01726d
44. Li Z., Wang S., Huo Y., Wang B., Yan J., Guo Q. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 3076–3081. doi 10.1039/d1qo00126d
45. Zhang Y.-A., Ding Z., Liu P., Guo W.-S., Wen L.-R., Li M. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 1321–1326. doi 10.1039/d0qo00300j
46. Chen Y.-J., He Y.-H., Guan Z. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 3053–3061. doi 10.1016/j.tet.2019.04.053
47. Chen Y., Chen Y.-J., Guan Z., He Y.-H. *Tetrahedron.* **2019**, *75*, 130763. doi 10.1016/j.tet.2019.130763
48. Zeng F.-L., Chen X.-L., Sun K., Zhu H.-L., Yuan X.-Y., Liu Y., Qu L.-B., Zhao Y.-F., Yu B. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 760–766. doi 10.1039/d0qo01410a
49. Tambe S.D., Jadhav M.S., Rohokale R.S., Kshirsagar U.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 4867–4873. doi 10.1002/ejoc.201800833
50. Singh M., Yadav A., Yadav L., Singh R. *Synlett.* **2017**, *29*, 176–180. doi 10.1055/s-0036-1590921
51. Krishnan P., Gurjar V.G. *J. Appl. Electrochem.* **1993**, *23*, 268–270. doi 10.1007/bf00241920
52. Gitkis A., Becker J.Y. *J. Electroanal. Chem.* **2006**, *593*, 29–33. doi 10.1016/j.jelechem.2005.12.011
53. Gitkis A., Becker J.Y. *Electrochim. Acta.* **2010**, *55*, 5854–5859. doi 10.1016/j.electacta.2010.05.035
54. Burasov A.V., Petrosyan V.A. *Russ. Chem. Bull.* **2008**, *57*, 1321–1322. doi 10.1007/s11172-008-0172-y
55. Zhang X., Wang C., Jiang H., Sun L. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 22042–22045. doi 10.1039/c8ra04407d
56. Zhang Y., Gao H., Guo J., Zhang H., Yao X. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 13166–13169. doi 10.1039/d1cc05208j
57. Chauhan P., Ritu, Preeti, Kumar S., Jain N. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 4334–4340. doi 10.1002/ejoc.201900349
58. Yi B., Wen X., Yi Z., Xie Y., Wang Q., Tan J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152628. doi 10.1016/j.tetlet.2020.152628
59. Koohgard M., Hosseinpour Z., Sarvestani A.M., Hosseini-Sarvari M. *Cat. Sci. Technol.* **2020**, *10*, 1401–1407. doi 10.1039/c9cy02268f
60. Ghosh I., Khamrai J., Savateev A., Shlapakov N., Antonietti M., Konig B. *Science.* **2019**, *365*, 360–366. doi 10.1126/science.aaw3254
61. Dyga M., Hayrapetyan D., Rit R.K., Gooßen L.J. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3548–3553. doi 10.1002/adsc.201900156
62. He D., Yao J., Ma B., Wei J., Hao G., Tuo X., Guo S., Fu Z., Cai H. *Green Chem.* **2020**, *22*, 1559–1564. doi 10.1039/c9gc03797g
63. Pan J., Liu C., Wang J., Dai Y., Wang S., Guo C. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *77*, 153253. doi 10.1016/j.tetlet.2021.153253
64. Sahu K., Mondal S., Mobin S.M., Kar S. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 3324–3333. doi 10.1021/acs.joc.0c02683
65. Kokorekin V.A., Neverov S.V., Kuzina V.N., Petrosyan V.A. *Molecules.* **2020**, *25*, 4169. doi 10.3390/molecules25184169
66. Fotouhi L., Nikoofar K. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2903–2905. doi 10.1016/j.tetlet.2013.02.106
67. Kokorekin V.A., Sigacheva V.L., Petrosyan V.A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4306–4309. doi 10.1016/j.tetlet.2014.06.028
68. Fan W., Yang Q., Xu F., Li P. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10588–10592. doi 10.1021/jo5015799
69. Chen J., Yang H., Zhang M., Chen H., Liu J., Yin K., Chen S., Shao A. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *65*, 152755. doi 10.1016/j.tetlet.2020.152755
70. Sun P., Liu P., Cui T., Zhang X., Lin J., Zhu Z. *Synlett.* **2021**, *32*, 267–272. doi 10.1055/a-1299–3009
71. Mitra S., Ghosh M., Mishra S., Hajra A. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8275–8281. doi 10.1021/acs.joc.5b01369
72. Kokorekin V.A., Yaubasarova R.R., Neverov S.V., Petrosyan V.A. *Mendeleev Commun.* **2016**, *26*, 413–414. doi 10.1016/j.mencom.2016.09.016
73. Kokorekin V.A., Yaubasarova R.R., Neverov S.V., Petrosyan V.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 4233–4238. doi 10.1002/ejoc.201900390

74. Kokorekin V.A., Melnikova E.I., Yaubasarova R.R., Petrosyan V.A. *Mendeleev Commun.* **2020**, *30*, 70–72. doi 10.1016/j.mencom.2020.01.023
75. Yuan Y., Li L.S., Zhang L., Wang F., Jiang L., Zuo L., Wang Q., Hu J.G., Lei A. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 2768–2771. doi 10.1039/d1cc00486g
76. Li G., Yan Q., Gong X., Dou X., Yang D. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2019**, *7*, 14009–14015. doi 10.1021/acssuschemeng.9b02511
77. Yuan P.-F., Zhang Q.-B., Jin X.-L., Lei W.-L., Wu L.-Z., Liu Q. *Green Chem.* **2018**, *20*, 5464–5468. doi 10.1039/c8gc02720j
78. Kang L.-S., Luo M.-H., Lam C.M., Hu L.-M., Little R.D., Zeng C.-C. *Green Chem.* **2016**, *18*, 3767–3774. doi 10.1039/c6gc00666c
79. Liang S., Zeng C.-C., Tian H.-Y., Sun B.-G., Luo X.-G., Ren F.-z. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1444–1452. doi 10.1002/adsc.201701401
80. Rudakov D.A., Potkin V.I., Lantsova I.V. *Russ. J. Electrochem.* **2009**, *45*, 813–817. doi 10.1134/s1023193509070179
81. Rudakov D.A., Shirokii V.L., Potkin V.I., Maier N.A., Bragin V.I., Petrovskii P.V., Sivaev I.B., Bregadze V.I., Kisin A.V. *Russ. Chem. Bull.* **2005**, *54*, 1599–1602. doi 10.1007/s11172-006-0009-5

Photo- and Electrochemically Initiated Thiocyanation Reactions

O. M. Mulina, O. V. Bitjukov, V. A. Vil', and A. O. Terent'ev*

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

Received March 5, 2022; revised March 10, 2022; accepted March 12, 2022

An overview of electrochemical and photochemical methods to introduce SCN group is presented in this review. A survey of the literature from 2010 onwards provides an overview of modern trends in photo- and electro-chemical thiocyanation procedures. During the indicated period of time, new efficient and scale-up methods for preparing these compounds were developed. The chemistry of organic thiocyanates has attracted considerable attention, because these compounds are used in agrochemistry for the design of insecticidal, fungicidal, and bactericidal agents.

Keywords: oxidation, electrosynthesis, photoredox catalysis, thiocyanation, C–S bond formation

АМИНИРОВАНИЕ ПО ЧАНУ–ЛАМУ В СИНТЕЗЕ *N,N'*-ДИАРИЛПРОИЗВОДНЫХ ДИАМИНОВ И ОКСАДИАМИНОВ

© 2022 г. Д. С. Кулюхина, А. А. Якушев, А. С. Малышева, А. Д. Аверин*, И. П. Белецкая

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
химический факультет, Россия, 119991 Москва, Ленинские Горы, 1, стр. 3

*e-mail: averin@org.chem.msu.ru

Поступила в редакцию 11.10.2022 г.

После доработки 18.10.2022 г.

Принята к публикации 22.10.2022 г.

Впервые осуществлено *N,N'*-диарилрование диаминов и оксадиаминов с использованием модельной *n*-толилбороновой кислоты в условиях реакции Чана–Лама. Проведена оптимизация условий данного процесса, показано, что наилучшие результаты достигаются при использовании 4 экв. *p*-TolB(OH)₂, 3 экв основания ДБУ, 20 мол % катализатора Cu(OAc)₂, концентрации диамина (оксадиамина) 0.05 М. Показано, что лучшие выходы (до 80%) достигаются при арилировании оксадиаминов по сравнению с диаминами.

Ключевые слова: аминирование по Чану–Ламу, арилбороновые кислоты, диамины, оксадиамины

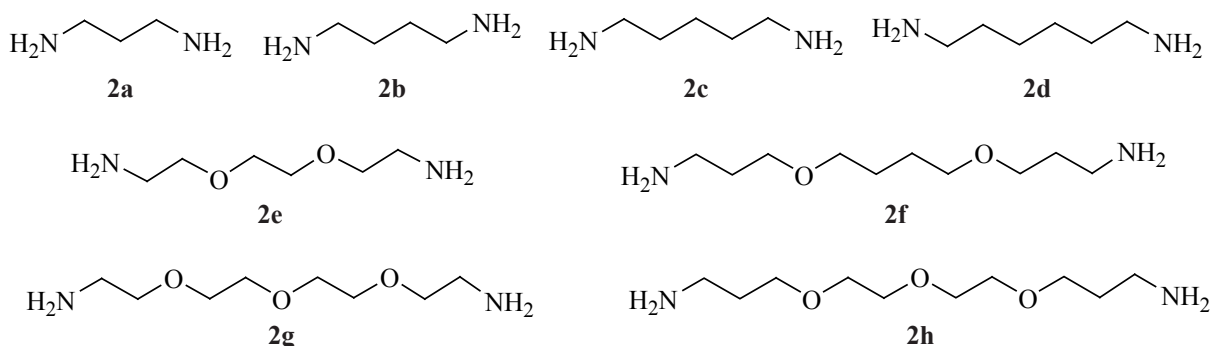
DOI: 10.31857/S0514749222120035, **EDN:** MWVMBQ

ВВЕДЕНИЕ

Образованию связи C(sp²)-N в современной органической химии уделяется огромное внимание в связи с тем, что с одной стороны, данный процесс является ключевым в синтезе самых разнообразных биологически активных соединений, а с другой стороны, представляет собой непростую синтетическую задачу. К настоящему времени разработано большое количество надежных каталитических методов, помогающих получать требуемые ариламины, которые можно разделить на четыре основных типа: 1) палладий-катализируемое аминирование [1], 2) медь-катализируемое аминирование [2], 3) окислительное СН-аминирование [3] и 4) аминирование с использованием арилбороновых кислот и их эфиров по Чану–Ламу [4]. Последний каталитический метод отличается рядом преимуществ: реакции проводят при комнатной температуре с использованием дешевых катализаторов – солей двухвалентной меди без дополнительных лигандов, для осуществления реакции

требуется слабое основание, в качестве окислителя чаще всего используется кислород из воздуха. Многочисленные успехи аминирования по Чану–Ламу освещены в недавних обзорах [5, 6].

Тем не менее, практически все разнообразные примеры такого рода реакций, встречающиеся в литературе, относятся к арилированию и гетероарилрованию моноаминов. Наши предыдущие работы, направленные на разработку методов синтеза *N,N'*-ди(гетеро)арил производных диаминов, оксадиаминов и полиаминов, важных для спектrophотометрического и флуоресцентного детектирования катионов металлов, описывают широкое использование палладий- и медь-катализируемого аминирования (гетеро)арилгалогенидов для этих целей [7–9]. Несмотря на достигнутые успехи, указанные методы обладают определенными недостатками. Так, при палладий-катализируемом арилировании неизбежно образуются побочные продукты *N,N*-диарилрования первичных аминотрупп, а при медь-катализируемом аминирова-



нии реакции в ряде случаев не доходят до конца и образуется значительное количество моноарилпроизводных. В связи с этим представляется актуальным исследовать возможности аминирования по Чану–Ламу для получения *N,N'*-ди(гетеро)арил производных диаминов и полиаминов в качестве альтернативного метода синтеза, характеризующегося мягкими условиями реакции. В данной работе в качестве модельного борорганического соединения использована доступная *n*-толилбороновая кислота (**1**), а в качестве аминовой компоненты – диамины **2a–d** и оксадиамины **2e–h**, отличающиеся длиной цепи и количеством метиленовых звеньев между атомами азота и кислорода (см. рисунок).

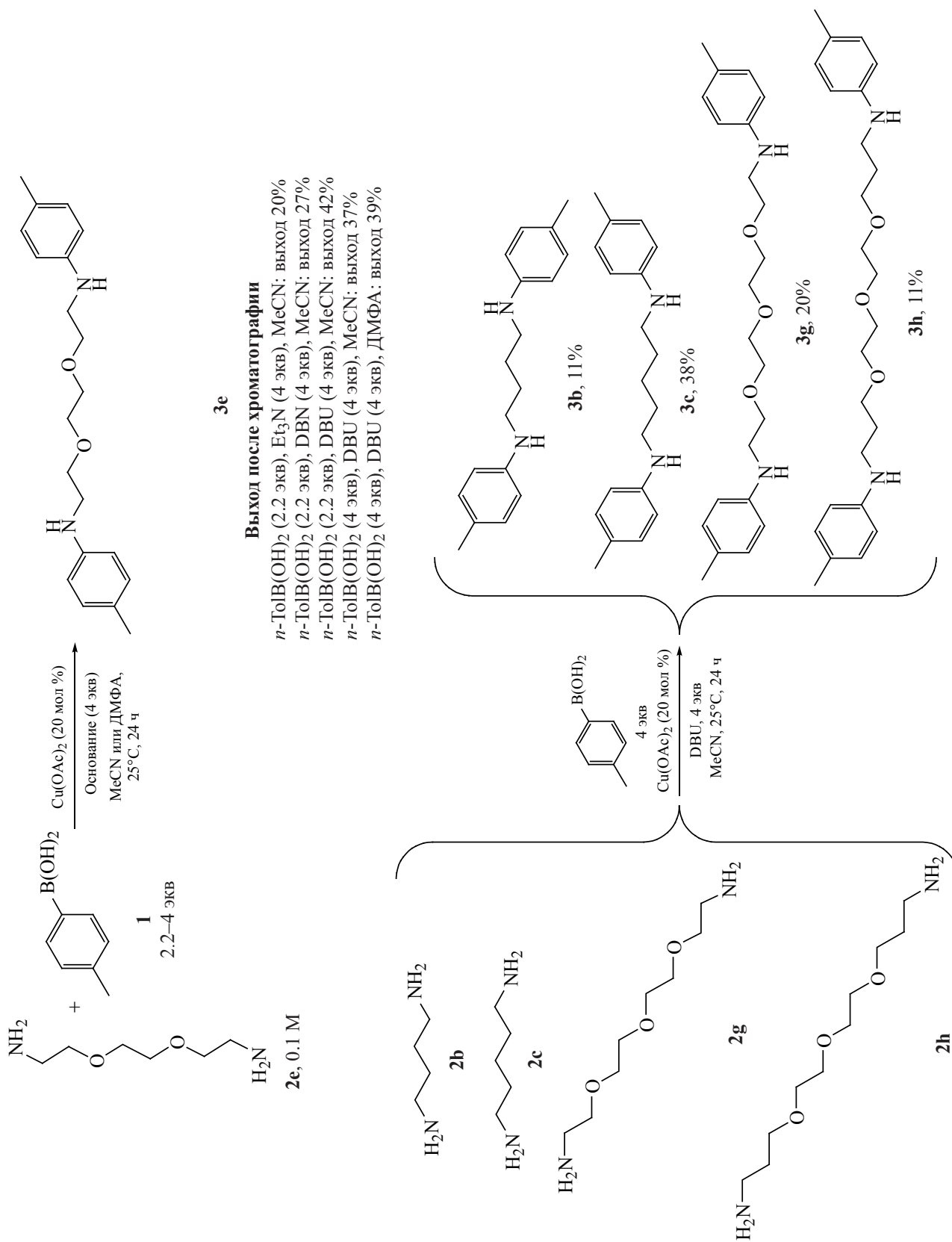
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе описано множество методик, успех применения которых зависит от природы используемых реагентов [10–15]. В первую очередь, реакции данного типа можно подразделить на каталитические и некаталитические, причем последние составляют достаточно большой процент в связи с дешевизной наиболее часто применяемого ацетата меди (II) [16–20]. Намного реже можно встретить упоминание о других солях меди, например, хлориде и бромиде одновалентной меди [21, 22]. В качестве растворителя широко используют дихлорметан [16, 18, 21, 23] или близкий по свойствам дихлорэтан [17], ацетонитрил [24], толуол [25, 26], диоксан [21], ДМФА [27], *трет*-бутанол [22]. При необходимости использования повышенной температуры (90–120°C) применяют ДМСО [20] или смесь ДМСО–ТГФ [28]. В качестве оснований в процитированных работах использованы триэтиламин, диизопропилэтиламин (ДИПЭА),

пиридин (он также может быть применен одновременно и как растворитель), диазабициклоундецен (ДБУ), лутидин, 4-диметиламинопиридин (ДМАП), KF, NaOSiMe₃. В ряде случаев реакции проводят в присутствии молекулярных сит. Таким образом, не существует каких-либо широко используемых, хорошо зарекомендовавших себя протоколов, что связано с необходимостью тонкой подстройки каталитической системы для конкретных пар реагентов амин/арилбороновая кислота.

На первом этапе нашей работы была проведена оптимизация условий *N,N'*-диарилрования на примере реакции *n*-толилбороновой кислоты с диоксадиамином **1e** (схема 1), поскольку этот оксадиамин ранее зарекомендовал себя достаточно активным в медь-катализируемом ди(гетеро)арилровании, а также он удобен для анализа протекания реакции с использованием ЯМР реакционной смеси. В ходе оптимизации использовали следующие растворители: дихлорметан, ацетонитрил, ДМФА, ДМСО; основания: триэтиламин, ДИПЭА, пиридин, KF, K₃PO₄, K₂CO₃, Cs₂CO₃, ДБУ и диазабициклононен (ДБН). В реакциях испытывали Cu(OAc)₂·H₂O, CuCl₂, [Cu(OTf)₂]-толуол (10, 20 мол % и стехиометрическое количество 2 экв). Все реакции проводили при комнатной температуре при концентрации оксадиамина 0.1 М. Взаимодействие с кислородом воздуха осуществляли либо простым перемешиванием в закрытой колбе достаточного объема (не менее 100 мл на 0.3 ммоль оксадиамина), либо в открытой колбе, также использовали продувание воздухом колбы, снабженной обратным холодильником. Многочисленные эксперименты показали, что только очень ограниченный набор сочетаний указанных параметров реакции приводит к заметно-

Схема 1



3e

Выход после хроматографии

n-ТолВ(OH)₂ (2.2 экв), Et₃N (4 экв), MeCN: выход 20%
n-ТолВ(OH)₂ (2.2 экв), DBN (4 экв), MeCN: выход 27%
n-ТолВ(OH)₂ (2.2 экв), DBU (4 экв), MeCN: выход 42%
n-ТолВ(OH)₂ (4 экв), DBU (4 экв), MeCN: выход 37%
n-ТолВ(OH)₂ (4 экв), DBU (4 экв), ДМФА: выход 39%

му протеканию целевой реакции *N*-арилирования. При оценке полноты данного процесса с помощью ЯМР ^1H реакционной смеси дальнейшему хроматографическому выделению подвергали только те реакционные смеси, в которых полнота *N*-арилирования составляла более 50%.

Оказалось, что в данной реакции можно использовать только ацетат меди (II), при этом заметной разницы между стехиометрическим количеством и 20 мол % не наблюдается, меньшее количество катализатора неэффективно. При проведении реакции в ацетонитриле в присутствии триэтиламина (4 экв) степень *N*-арилирования превысила 50%, а с помощью хроматографии на силикагеле удалось выделить целевой продукт диарилирования **3e** с выходом 20%, при этом было получено сравнимое количество *n*-крезола – побочного продукта, в той или иной степени образующегося при окислении *n*-толилбороновой кислоты. Попытки проведения реакции с рядом других вышеперечисленных оснований, использование более концентрированного раствора (0.2 М), а также замена ацетонитрила на дихлорметан показали, что во всех случаях при практически полной конверсии исходного борорганического соединения *N*-арилирование проходит в меньшей степени. Также не улучшило результат проведение реакции в открытой колбе или при дополнительном продувании воздуха в реакционную смесь. Только при замене триэтиламина на ДБН и, тем более, на ДБУ выход соединения **3e** вырос до 27 и 42%, соответственно. При введении в реакцию 4 экв *n*-толилбороновой кислоты вместо 2.2 экв, которые использовали изначально, выход составил 37%. Оказалось, что в этих условиях вместо ацетонитрила можно использовать и ДМФА (выход **3e** при этом составил 39%), однако он менее удобен в практическом плане из-за существенно более высокой температуры кипения.

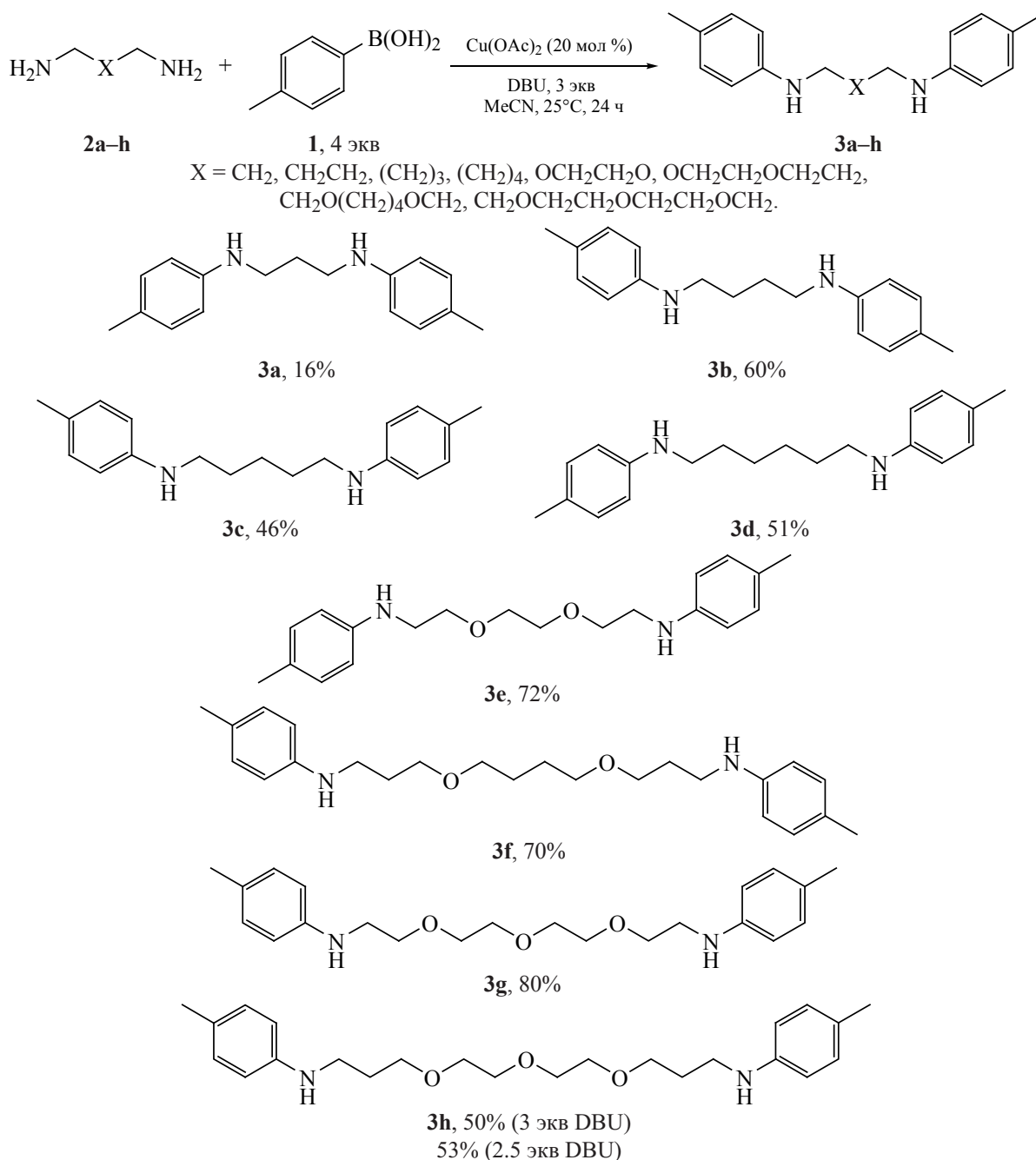
В найденных условиях (4 экв **1**, 4 экв ДБУ, концентрация диамина 0.1 М в ацетонитриле) были проведены реакции с двумя диаминами **2b**, **c** и двумя оксадиаминами **2g**, **h** (схема 1). Их выходы после хроматографирования оказались невысоки и составили, соответственно, 11, 38, 20 и 11% для **3b**, **c**, **g**, **h**. Не удовлетворившись этим результатом, мы провели дальнейшую модификацию условий и обнаружили, что можно достичь значительного увеличения выхода продукта *N,N'*-диарилирования

при использовании более разбавленного (0.05 М) раствора и при уменьшении количества ДБУ до 3 экв. Это может быть объяснено тем, что при хроматографическом выделении во многих случаях часть целевого соединения **3** выделяется в виде отдельной фракции в смеси с ДБУ, что уменьшает выход индивидуального продукта. В оптимизированных условиях проведены реакции с диаминами **2a–d** и оксадиаминами **2e–h** (схема 2), при этом выходы соединений **3b–d** составили 46–60%, а продуктов **3d–z** – 50–80%. Только в случае реакции наиболее короткоцепного пропан-1,3-диамина (**2a**) выход соответствующего продукта **3a** составил всего 16%, что, вероятнее всего, может быть объяснено координацией двухвалентной меди к фрагменту NCCCN . Интересно, что именно в этой реакции образовалось заметное количество 4,4'-диметилбифенила – продукта сдвоявания *n*-толилбороновой кислоты. Анализ реакционных смесей с помощью ЯМР ^1H показал, что во всех остальных случаях степень *N*-арилирования превысила 90%, однако из-за различий в эффективности образования комплексов соединений **3** с ДБУ препаративные выходы индивидуальных продуктов довольно сильно отличаются. На примере соединения **3h** показана возможность использования 2.5 экв ДБУ вместо 3-х, при этом выход целевого продукта оказался сравнимым (53%).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе Bruker Avance-400 (рабочие частоты 400, 100.6 МГц соответственно). В качестве внутреннего стандарта использовали сигнал хлороформа (δ_{H} 7.25, δ_{C} 77.00 м.д.), спектры регистрировали в CDCl_3 . Масс-спектры MALDI-TOF положительных ионов получали на приборе Bruker Daltonics Autoflex II с использованием 1,8,9-тригидроксиантрацена в качестве матрицы и полиэтиленгликолей ПЭГ-200 и ПЭГ-300 в качестве внутренних стандартов. Для препаративной колоночной хроматографии использовали силикагель марки «Merck» (40/60). Коммерчески доступные *n*-толилбороновую кислоту (**1**), диамины **2a–d** и оксадиамины **2e–h**, триэтиламин, диазабициклоундецен (ДБУ), моногидрат ацетата меди (II) вводили в реакцию без дополнительной очистки. Ацетонитрил и ДМФА перегоняли над гидридом кальция.

Схема 2



***N,N'*-Диарилпроизводные диаминов и оксадиаминов 3a–h.** В однокорпусную колбу объемом 50–100 мл, снабженную магнитной мешалкой, помещали 2 мл ацетонитрила, 0.1 ммоль соответствующего диамина или оксадиамина **2a–h**, 0.4 ммоль (54 мг) *p*-толилбороновой кислоты (**1**), 20 мол % (4 мг) $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 0.3 ммоль (46 мг) ДБУ, и реакционную смесь перемешивали в закрытой колбе при комнатной температуре в течение 24 ч.

По окончании реакции отбирали аликвоту реакционной смеси (30 мкл), переносили в ампулу для ЯМР, растворяли в 0.6 мл CDCl_3 и регистрировали спектр ЯМР ^1H для анализа полноты протекания процесса. Реакционную смесь отделяли от осадка, осадок промывали дихлорметаном (5 мл), объединенные органические фракции упаривали в вакууме, полученный остаток хроматографировали на силикагеле с использованием последователь-

ности элюентов: CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 – MeOH 200:1–50:1.

N^1, N^3 -Ди-*n*-толилпропан-1,3-диамин (3а).

Синтезирован из 7.5 мг (0.1 моль) пропан-1,3-диамина (**1а**), элюент CH_2Cl_2 , бледно-желтое маслообразное вещество, выход 4 мг (16%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.97 квинтет (2H, CCH_2C , 3J 6.7 Гц), 2.25 с (6H, CH_3), 3.15 т (4H, CH_2N , 3J 6.7 Гц), 6.61–6.63 м (2H, H_{Tol}^2 , $\text{H}_{\text{Tol}}^{2'}$), 6.99–7.02 м (2H, H_{Tol}^3 , $\text{H}_{\text{Tol}}^{3'}$), NH протоны однозначно не отнесены. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.4 (2 CH_3), 28.6 (CCH_2C), 43.1 (2 CH_2N), 113.9 (4CH, C_{Tol}^2 , $\text{C}_{\text{Tol}}^{2'}$), 127.8 (2 C_{Tol}^4), 129.8 (4CH, C_{Tol}^3 , $\text{C}_{\text{Tol}}^{3'}$), 144.8 (2 C_{Tol}^1). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 255.175 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2$. $M + \text{H}$ 255.186.

N^1, N^4 -Ди-*n*-толилбутан-1,4-диамин (3б).

Синтезирован из 9 мг (0.1 моль) бутан-1,4-диамина (**1б**), элюент CH_2Cl_2 , бледно-желтое маслообразное вещество, выход 16 мг (60%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.72–1.75 м (4H, CH_2CH_2), 2.26 с (6H, CH_3), 3.14–3.17 м (4H, CH_2N), 3.46 уш.с (2H, NH), 6.55–6.57 м (2H, H_{Tol}^2 , $\text{H}_{\text{Tol}}^{2'}$), 7.00–7.02 м (2H, H_{Tol}^3 , $\text{H}_{\text{Tol}}^{3'}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.4 (2 CH_3), 27.1 (CH_2CH_2), 44.2 (2 CH_2N), 113.1 (4CH, C_{Tol}^2 , $\text{C}_{\text{Tol}}^{2'}$), 126.7 (2 C_{Tol}^4), 129.7 (4CH, C_{Tol}^3 , $\text{C}_{\text{Tol}}^{3'}$), 145.8 (2 C_{Tol}^1). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 269.208 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2$. $M + \text{H}$ 269.202.

N^1, N^5 -Ди-*n*-толилпентан-1,5-диамин (3с).

Синтезирован из 10 мг (0.1 моль) пентан-1,5-диамина (**1с**), элюент CH_2Cl_2 , бледно-желтое маслообразное вещество, выход 13 мг (46%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.48–1.55 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.66 квинтет (4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, 3J 7.3 Гц), 2.26 с (6H, CH_3), 3.11 т (4H, CH_2N , 3J 6.9 Гц), 3.46 уш.с (2H, NH), 6.55–6.57 м (2H, H_{Tol}^2 , $\text{H}_{\text{Tol}}^{2'}$), 7.00–7.02 м (2H, H_{Tol}^3 , $\text{H}_{\text{Tol}}^{3'}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.4 (2 CH_3), 24.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 29.3 (2 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 44.3 (2 CH_2N), 113.0 (4CH, C_{Tol}^2 , $\text{C}_{\text{Tol}}^{2'}$), 126.6 (2 C_{Tol}^4), 129.7 (4CH, C_{Tol}^3 , $\text{C}_{\text{Tol}}^{3'}$), 145.9 (2 C_{Tol}^1). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 283.213 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2$. $M + \text{H}$ 283.217.

N^1, N^6 -Ди-*n*-толилгексан-1,6-диамин (3д).

Синтезирован из 11.5 мг (0.1 моль) гексан-1,6-диамина (**1д**), элюент CH_2Cl_2 , бледно-бежевое кристаллическое вещество, выход 15 мг (51%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.43–1.46 м (4H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 1.63

квинтет (4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, 3J 6.8 Гц), 2.25 с (6H, CH_3), 3.10 т (4H, CH_2N , 3J 7.1 Гц), 3.25 уш.с (2H, NH), 6.55–6.57 м (2H, H_{Tol}^2 , $\text{H}_{\text{Tol}}^{2'}$), 6.99–7.01 м (2H, H_{Tol}^3 , $\text{H}_{\text{Tol}}^{3'}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.4 (2 CH_3), 27.0 (2 $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 29.5 (2 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 44.3 (2 CH_2N), 113.0 (4CH, C_{Tol}^2 , $\text{C}_{\text{Tol}}^{2'}$), 126.5 (2 C_{Tol}^4), 129.7 (4CH, C_{Tol}^3 , $\text{C}_{\text{Tol}}^{3'}$), 146.0 (2 C_{Tol}^1). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 297.230 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2$. $M + \text{H}$ 297.233.

N, N' -{2,2'-[Этан-1,2-диилбис(окси)]бис(этан-2,1-диил)}бис(4-метиланилин) (3е).

Синтезирован из 15 мг (0.1 моль) диоксадиамина (**1е**), элюент CH_2Cl_2 – MeOH (100:1), бледно-желтое маслообразное вещество, выход 24 мг (72%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.25 с (6H, CH_3), 3.30 т (4H, CH_2N , 3J 5.2 Гц), 3.66 с (4H, CH_2O), 3.71 т (4H, CH_2O , 3J 5.2 Гц), 6.56–6.58 м (2H, H_{Tol}^2 , $\text{H}_{\text{Tol}}^{2'}$), 6.98–7.00 м (2H, H_{Tol}^3 , $\text{H}_{\text{Tol}}^{3'}$), NH протоны однозначно не отнесены. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.4 (2 CH_3), 43.8 (2 CH_2N), 69.7 (2 CH_2O), 70.2 (2 CH_2O), 113.0 (4CH, C_{Tol}^2 , $\text{C}_{\text{Tol}}^{2'}$), 126.8 (2 C_{Tol}^4), 129.7 (4CH, C_{Tol}^3 , $\text{C}_{\text{Tol}}^{3'}$), 145.9 (2 C_{Tol}^1). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 329.227 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$. $M + \text{H}$ 329.223.

N, N' -{3,3'-[Бутан-1,4-диилбис(окси)]бис(пропан-3,1-диил)}бис(4-метиланилин) (3ф).

Синтезирован из 20 мг (0.1 моль) диоксадиамина (**1ф**), элюент CH_2Cl_2 – MeOH (100:1), бледно-желтое маслообразное вещество, выход 27 мг (70%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.66–1.70 м (4H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 1.88 квинтет (4H, CCH_2C , 3J 6.2 Гц), 2.24 с (6H, CH_3), 3.21 т (4H, CH_2N , 3J 6.5 Гц), 3.43–3.47 м (4H, CH_2O), 3.55 т (4H, CH_2O , 3J 5.9 Гц), 6.55–6.57 м (2H, H_{Tol}^2 , $\text{H}_{\text{Tol}}^{2'}$), 6.99–7.01 м (2H, H_{Tol}^3 , $\text{H}_{\text{Tol}}^{3'}$), NH протоны однозначно не отнесены. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.3 (2 CH_3), 26.5 ($\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 29.3 (2 CCH_2C), 42.4 (2 CH_2N), 69.4 (2 CH_2O), 70.8 (2 CH_2O), 112.9 (4CH, C_{Tol}^2 , $\text{C}_{\text{Tol}}^{2'}$), 126.3 (2 C_{Tol}^4), 129.6 (4CH, C_{Tol}^3 , $\text{C}_{\text{Tol}}^{3'}$), 146.1 (2 C_{Tol}^1). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 385.282 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_2$. $M + \text{H}$ 385.286.

N, N' -{2,2'-[2,2'-Оксибис(этан-2,1-диил)бис(окси)]бис(этан-2,1-диил)}бис(4-метиланилин) (3г).

Синтезирован из 19 мг (0.1 моль) триоксадиамина (**1г**), элюент CH_2Cl_2 – MeOH (200:1), бледно-желтое маслообразное вещество, выход 30 мг (80%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.24 с (6H, CH_3), 3.27 т (4H, CH_2N , 3J 5.2 Гц), 3.67 уш.с (8H, CH_2O), 3.70 (4H, CH_2O , 3J 5.2 Гц), 6.56–6.58 м (2H, H_{Tol}^2 ,

$H_{Tol}^{2'}$), 6.97–6.99 м ($2H$, H_{Tol}^3 , $H_{Tol}^{3'}$), NH протоны однозначно не отнесены. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.4 ($2CH_3$), 44.1 ($2CH_2N$), 69.5 ($2CH_2O$), 70.2 ($2CH_2O$), 70.6 ($2CH_2O$), 113.5 ($4CH$, C_{Tol}^2 , $C_{Tol}^{2'}$), 127.0 ($2C_{Tol}^4$), 129.7 ($4CH$, C_{Tol}^3 , $C_{Tol}^{3'}$), 145.7 ($2C_{Tol}^1$). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 373.252 [$M + H$] $^+$. $C_{22}H_{33}N_2O_3$. $M + H$ 373.249.

***N,N'*-{3,3'-[2,2'-Оксибис(этан-2,1-диил)бис(окси)]бис(пропан-3,1-диил)}бис(4-метиланилин) (3h)**. Синтезирован из 22 мг (0.1 моль) триоксадиамина (**1h**), элюент CH_2Cl_2 , бледно-желтое маслообразное вещество, выход 20 мг (50%) При использовании 2.5 экв ДБУ выход соединения **3h** составил 53%. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.88 квинтет ($4H$, $CCCH_2C$, 3J 6.2 Гц), 2.23 (6H, CH_3), 3.22 т ($4H$, CH_2N , 3J 6.5 Гц), 3.59 т ($4H$, CH_2O , 3J 6.0 Гц), 3.59–3.63 м ($4H$, CH_2O), 3.65–3.69 м ($4H$, CH_2O), 6.57–6.59 м ($2H$, $H_{Tol}^{2'}$, $H_{Tol}^{2'}$), 6.97–6.99 м ($2H$, H_{Tol}^3 , $H_{Tol}^{3'}$), NH протоны однозначно не отнесены. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.4 ($2CH_3$), 26.9 ($2CCCH_2C$), 42.5 ($2CH_2N$), 69.7 ($2CH_2O$), 70.2 ($2CH_2O$), 70.6 ($2CH_2O$), 113.4 ($4CH$, C_{Tol}^2 , $C_{Tol}^{2'}$), 126.9 ($2C_{Tol}^4$), 129.7 ($4CH$, C_{Tol}^3 , $C_{Tol}^{3'}$), 145.6 ($2C_{Tol}^1$). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 401.277 [$M + H$] $^+$. $C_{24}H_{37}N_2O_3$. $M + H$ 401.280.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложены оптимизированные условия для осуществления *N,N'*-диарилирования диаминов и оксадиаминов с использованием модельной *p*-толилбороновой кислотой: использование 4 экв *p*-толилбороновой кислоты, не более 3 экв основания ДБУ, проведение реакции в ацетонитриле при концентрации диаминов или оксадиаминов 0.05 М. В данных условиях удалось достичь выхода целевых продуктов до 80%. На следующем этапе необходимо расширить как спектр борорганических соединений в данной реакции, так и изучить возможности *N,N'*-ди(гетеро)арилирования линейных и разветвленных полиаминов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ № 22-23-00518.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АТВОРАХ

Якушев Алексей Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7807-9546>

Аверин Алексей Дмитриевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6757-8868>

Белецкая Ирина Петровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9705-1434>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Dorel R., Grugel C.P., Haydl A.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 17118–17129. doi/10.1002/anie.201904795
- Neetha M., Saranya S., Harry N.A., Anilkumar G. *ChemistrySelect.* **2020**, *5*, 736–753. doi/10.1002/slct.201904436
- Park Y., Kim Y., Chang S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9247–9301. doi 10.1021/acs.chemrev.6b00644
- Allen S.E., Walvoord R.R., Padilla-Salinas R., Kozlowski V.C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6234–6458. doi 10.1021/cr300527g
- West M.J., Fyfe J.W.B., Vantourout J.C., Watson A.J.B. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 12491–12523. doi 10.1021/acs.chemrev.9b00491
- Beletskaya I.P., Averin A.D. *Russ. Chem. Rev.* **2021**, *90*, 1359–1396. doi 10.1070/RCR4999
- Averin A.D., Uglov A.N., Beletskaya I.P., Bessmertnykh A.G., Guillard R. *Advances in Chemistry Research*. Ed. J.C. Taylor. New York: Nova Science Pubs. **2010**, *4*, 269–296.
- Averin A.D., Kobelev S.M., Anokhin M.V., Bessmertnykh Lemeune A.G., Guillard R., Beletskaya I.P. *Targets in Heterocyclic Systems: Chemistry and Properties*. Eds. O.A. Attanasi, D. Spinelli. Roma: Società Chimica Italiana. **2011**, *15*, 193–225.
- Averin A.D., Abel A.S., Grigorova O.K., Latyshev G.V., Kotovshchikov Y.N., Mitrofanov A.Y., Bessmertnykh-Lemeune A., Beletskaya I.P. *Pure Appl. Chem.* **2020**, *92*, 1181–1199. doi 10.1515/pac-2020-0301
- Vantourout J.C., Miras H.N., Isidro-Llobe A., Sproules S., Watson A.J.B. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 4769–4779. doi 10.1021/jacs.6b12800
- Duparc V.H., Schaper F. *Organometallics.* **2017**, *36*, 3053–3060. doi 10.1021/acs.organomet.7b00397
- Duparc V.H., Bano G.L., Schaper F. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 7308–7325. doi 10.1021/acscatal.8b01881
- Vantourout, J.C. Li L., Bendito-Moll E., Chabbra S., Arrington K., Bode B.E., Isidro-Llobet A., Kowalski J.A., Nilson M.G., Wheelhouse K.M.P., Woo-

- dard J.L., Xie S., Leitch D.C., Watson A.J.B. *ACS Catal.* **2017**, *8*, 9560–9566. doi 10.1021/acscatal.8b03238
14. Vantourout J.C., Law R.P., Isidro-Llobet A., Atkinson S.J., Watson A.J.B. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3942–3950. doi 10.1021/acs.joc.6b00466
15. Roy S., Sarma M.J., Kashyap B., Phukan P. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1170–1173. doi 10.1039/C5CC04619J
16. Smith A.L., D'Angelo N.D., Bo Y.Y., Booker S.K., Cee V.J., Herberich B., Hong F.-T., Jackson C.L.M., Lanman B.A., Liu L., Nishimura N., Pettus L.H., Reed A.B., Tadesse S., Tamayo N.A., Wurz R.P., Yang K., Andrews K.L., Whittington D.A., McCarter J.D., San Miguel T., Zalameda L., Jiang J., Subramanian R., Mullady E.L., Caenepeel S., Freeman D.J., Wang L., Zhang N., Wu T., Hughes R.E., Norman M.H. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 5188–5219. doi 10.1021/jm300184s
17. Barlaam B., Cosulich S., Degorce S., Fitzek M., Green S., Hancox U., Lambert van der Brempt C., Lohmann J.-J., Maudet M., Morgentin R., Pasquet M.-J., Péru A., Plé P., Saleh T., Vautier M., Walker M., Ward L., Warin M. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 943–955. doi 10.1021/jm201564u
18. Judd W.R., Slattum P.M., Hoang K.C., Bhoite L., Valppu L., Alberts G., Brown B., Roth B., Ostanin K., Huang L., Wettstein D., Richards B., Willardsen J.A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5031–5047. doi 10.1021/jm200249a
19. Lasalle M., Hoguet V., Hennuyer N., Leroux F., Piveteau C., Belloy L., Lestavel S., Vallez E., Dorchies E., Duplan I., Sevin E., Culot M., Gosselet F., Boulahjar R., Herledan A., Staels B., Deprez B., Tailleux A., Chartonnet J. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 4185–4211. doi 10.1021/acs.jmedchem.6b01873
20. Guchhait F.S., Saini M. *New J. Chem.* **2020**, *44*, 308–312. doi 10.1039/C9NJ04966E
21. Zu W., Liu S., Jia X., Xu L. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 1356–1360. doi 10.1039/C8QO01313F
22. Rossi S.A., Shimkin K.W., Xu Q., Mori-Quiroz L.M., Watson D.A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2314–2317. doi 10.1021/ol401004r
23. Li G., Stamford A.W., Huang Y., Cheng K.-C., Cook J., Farley C., Gao J., Ghibaudi L., Greenlee W.J., Guzzi M., van Heek M., Hwa J.J., Kelly J., Mullins D., Parker E.M., Wainhaus S., Zhang X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1146–1150. doi S0960894X07014436
24. Tzschucke C.C., Murphy J.M., Hartwig J.F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 761–764. doi 10.1021/ol062902w
25. Sasaki M., Dalili S., Yudin A.K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2045–2047. doi 10.1021/jo020696%2B
26. Khan A., Karim R., Dhimane H., Alam S. *ChemistrySelect.* **2019**, *4*, 6598–6605. doi 10.1002/slct.201900788
27. Sahoo H., Mukherjee S., Grandhi G.S., Selvakumar J., Baidya M. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2764–2771. doi 10.1021/acs.joc.7b00002
28. Campbell Brewer A., Hoffman P.C., Martinelli J.R., Kobierski M.E., Mullane N., Robbins D. *Org. Process Res. Dev.* **2019**, *23*, 1484–1498. doi 10.1021/acs.oprd.9b00125

Chan–Lam Amination in the Synthesis of *N,N'*-Diaryl Derivatives of Diamines and Oxadiazines

D. S. Kuliukhina, A. A. Yakushev, A. S. Malysheva, A. D. Averin*, and I. P. Beletskaya

*Lomonosov Moscow State University, Department of Chemistry,
Leninskie Gory, 1/3, Moscow, 119991 Russia
e-mail: averin@org.chem.msu.ru

Received October 11, 2022; revised October 18, 2022; accepted October 22, 2022

The first *N,N'*-diarylation of diamines and oxadiazines with a model *p*-tolylboronic acid was carried out under the conditions of the Chan-Lam reaction. Optimization of the process was undertaken, the best results were achieved with 4 equiv *p*-TolB(OH)₂, 3 equiv DBU base, 20 mol % Cu(OAc)₂ catalyst, and with 0.05 M concentration of the diamine (oxadiazine). Better yields up to 80% were obtained in the course of the arylation of oxadiazines compared to diamines.

Keywords: Chan–Lam amination, arylboronic acids, diamines, oxadiazines

СИНТЕЗ, ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ 2-[2-(4-*R*-БЕНЗОИЛ)ГИДРАЗОНО]-4-ОКСОБУТ-2-ЕНОВЫХ КИСЛОТ

© 2022 г. Д. В. Липин^a, Е. И. Денисова^{a, b}, Д. А. Шипиловских^c, Р. Р. Махмудов^a, Н. М. Игидов^b, С. А. Шипиловских^{a, d, *}

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

^b ФГБОУ «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, Россия, 614990, Пермь, ул. Екатерининская, 101

^c ФГАОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», Россия, 614990, Пермь, Комсомольский просп., 29

^d ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», физико-технический мегафакультет, Россия, 197101 Санкт-Петербург, Кронверкский просп., 49
*e-mail: s.shipilovskikh@metalab.ifmo.ru

Поступила в редакцию 16.05.2022 г.

После доработки 10.06.2022 г.

Принята к публикации 12.06.2022 г.

Расширена область применения метода синтеза 2-[2-(4-*R*-бензоил)гидразон]-4-оксобут-2-еновых кислот и изучена их внутримолекулярная циклизация в присутствии пропионового ангидрида. Проведено исследование противовоспалительной активности и острой токсичности полученных соединений. Обнаружены вещества с выраженной противовоспалительной активностью на уровне или превышающем токовой у препаратов сравнения, используемых в медицине.

Ключевые слова: 2,4-диоксобутановые кислоты, 3-имино(гидразон)-3*H*-фуран-2-оны, противовоспалительная активность, острая токсичность, биологически активные вещества

DOI: 10.31857/S0514749222120047, **EDN:** MWYQSZ

ВВЕДЕНИЕ

Широко известно, что разработка новых подходов к синтезу биологически активных соединений с низкой токсичностью является важнейшей задачей современной фармацевтики и медицинской химии [1–6]. Бурное развитие населения планеты, а также хаотичное применение различных фармацевтических препаратов, оказывает существенный эффект на появление множественной лекарственной резистентности [7–10]. Описанные выше проблемы делают исследования в области разработки подходов к синтезу новых биологически активных веществ важной частью общего направления

рационального применения лекарств. Поэтому, одним из приоритетных направлений в развитии синтетической органической химии является синтез новых соединений, имеющих практическое применение, в том числе в качестве лекарственных препаратов [11–14]. Одной из важнейших проблем в дизайне и синтезе новых биологически активных соединений является поиск универсальных скаффолдов, позволяющих модифицировать свою структуру как на стадии синтеза исходного каркаса, так и в последующих превращениях.

Одними из таких перспективных универсальных структур могут стать 3-имино(гидразо-

но)-3*H*-фуран-2-оны благодаря их высокой реакционной способности [15–22], а также большому потенциалу структурной модификации [23–26]. Иминофураны легко вступают в нуклеофильные реакции, которые могут протекать с образованием ациклических [27–29] и гетероциклические структур [30–32]. В основном все описанные реакции протекают с сохранением такого важного фармакофорного фрагмента как 2,4-диоксобутановая кислота, интерес к которой в настоящее время остается на высоком уровне в области медицинской химии [33–41].

Ранее нами был предложен простой способ получения ряда производных 3-гидразино-3*H*-фуран-2-онов внутримолекулярной циклизацией замещенных 2-[2-(4-*R*-бензоил)гидразино]-4-оксобут-2-еновых кислот [42, 43], а также ряда производных 3-имино(тиофен-2-ил)-3*H*-фуран-2-онов, содержащих в своей структуре такой фармакофорный фрагмент как аминотиофен Гевальда [44–49], внутримолекулярной циклизацией замещенных 4-оксо-2-[3-(*R*)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-иламино]бут-2-еновых кислот [50–52]. В ходе проведенных исследований нами были обнаружены вещества с выраженной анальгетической [53, 54], противовоспалительной [55–57], противомикробной активностью [58], а также соединения с выраженными фотолюминесцентными свойствами [59].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

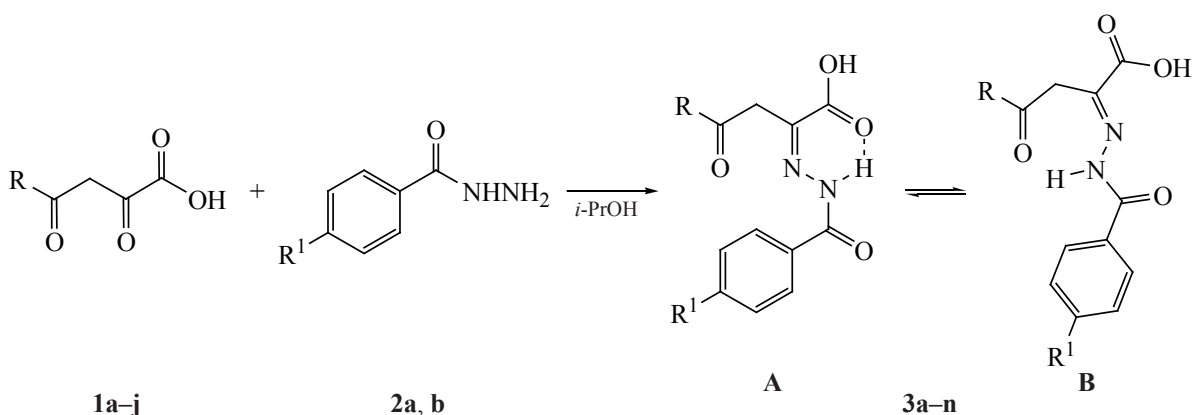
В настоящей работе нами продолжены исследования в области поиска новых биологически активных соединений с низкой токсичностью. В ходе проведенных исследований расширена возможная структурная модификация 2-[2-(4-*R*-бензоил)гидразино]-4-оксобут-2-еновых кислот, изучена их внутримолекулярная циклизация в соответствующие замещенные 3-(4-*R*-бензоил)гидразино-3*H*-фуран-2-оны. В ходе проведенных исследований изучена противовоспалительная активность и острая токсичность 2-[2-(4-*R*-бензоил)гидразино]-4-оксобут-2-еновых кислот, а также 3-(4-*R*-бензоил)гидразино-3*H*-фуран-2-онов.

Замещенные 2-[2-(4-*R*-бензоил)гидразино]-4-оксобут-2-еновые кислоты **3a–n** были получены при взаимодействии 2,4-диоксобут-2-еновых кислот **1a–j** с соответствующими замещенными гидразидами **2a, b** бензойных кислот в изопропиловом спирте при 50°C и интенсивном перемешивании в течение часа (схема 1).

Соединения **3a–n** кристаллические вещества белого или желтого цвета, полученные с выходами 68–93%, хорошо растворимые в хлороформе, ДМСО, при нагревании в толуоле, этаноле и нерастворимые в воде и алканах.

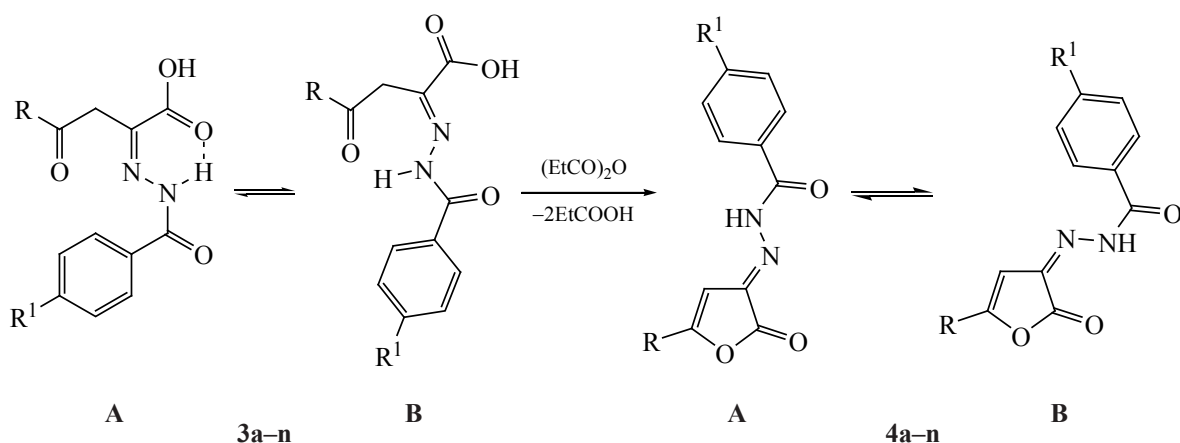
В ИК спектрах соединений **3a–n** присутствует полоса поглощения в области 1729–1748 см⁻¹,

Схема 1



- 1**, R = Ph (**a**), 4-CH₃C₆H₄ (**b**), 4-C₂H₅C₆H₄ (**c**), 2,4-(CH₃O)₂C₆H₃ (**d**), 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃ (**e**), 4-C₂H₅OC₆H₄ (**f**), 4-FC₆H₄ (**g**), 4-BrC₆H₄ (**h**), нафт-1-ил (**i**), тиофен-2-ил (**j**); **2**, R¹ = NO₃ (**a**), CH₃ (**b**); **3**, R¹ = NO₃, R = Ph (**a**), 4-CH₃C₆H₄ (**b**), 4-C₂H₅C₆H₄ (**c**), 2,4-(CH₃O)₂C₆H₃ (**d**), 4-FC₆H₄ (**e**), тиофен-2-ил (**f**); R¹ = CH₃, 4-CH₃C₆H₄ (**g**), 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃ (**h**), 4-C₂H₅OC₆H₄ (**i**), 4-C₂H₅C₆H₄ (**j**), 4-FC₆H₄ (**k**), 4-BrC₆H₄ (**l**), нафт-1-ил (**m**), тиофен-2-ил (**n**).

Схема 2



3, 4, R¹ = NO₃, R = Ph (**a**), 4-CH₃C₆H₄ (**b**), 4-C₂H₅C₆H₄ (**c**), 2,4-(CH₃O)₂C₆H₃ (**d**), 4-FC₆H₄ (**e**), тиофен-2-ил (**f**); R¹ = CH₃, 4-CH₃C₆H₄ (**g**), 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃ (**h**), 4-C₂H₅OC₆H₄ (**i**), 4-C₂H₅C₆H₄ (**j**), 4-FC₆H₄ (**k**), 4-BrC₆H₄ (**l**), нафт-1-ил (**m**), тиофен-2-ил (**n**).

характерная для валентных колебаний карбонила амидной группы и полоса поглощения в области 3181–3352 см⁻¹, характерная для валентных колебаний аминогруппы.

Спектры ЯМР ¹H соединений **3a-n** в растворе ДМСО-*d*₆ форма А: характеризуются наличием синглета протона NH-группы при 10.24–12.22 м.д., синглетом протона СН₂-группы при 3.32–4.69 м.д.; форма В: характеризуются наличием синглета протона NH-группы при 9.84–11.26 м.д., синглетом протона СН₂-группы при 3.45–4.40 м.д.

Внутримолекулярная циклизация замещенных 2-[2-(4-*R*-бензоил)гидразоно]-4-оксобут-2-еновых кислот **3a-n** протекает при медленном нагревании до 150°C в пропионовом ангидриде при перемешивании в течение 30 мин (схема 2).

Соединения **4a-n** кристаллические вещества от желтого до оранжевого цвета, полученные с выходами 57–75%, хорошо растворимые в ДМСО, при нагревании в толуоле, этаноле и нерастворимые в воде и алканах.

В ИК спектрах фуранонов **4a-e** присутствует полоса поглощения в области 1792–1821 см⁻¹, характерная для валентных колебаний лактонного карбонила фуранового цикла и полоса поглощения в области 3169–3304 см⁻¹, характерная для валентных колебаний аминогруппы.

По данным спектров ЯМР ¹H в растворе ДМСО-*d*₆ соединения **4a-e, i, j, l** существуют в двух формах. Форма А характеризуется наличием синглета протона NH-группы при 10.33–12.51 м.д.. Форма В характеризуется наличием синглета протона NH-группы при 10.01–12.22 м.д.. Соединения **4f-h, k, m, n** существуют в одной форме и характеризуются наличием синглета протона NH-группы при 11.64–12.30 м.д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

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

Синтез замещенных 2-[2-(4-*R*-бензоил)гидразоно]-4-оксобут-2-еновых кислот 3a-n. Раствор 0.01 моль соединений **1a-j** и 0.01 моль соединения **2a, b** в 20 мл изопропилового спирта интенсивно перемешивали при 50°C в течение часа. Полученный раствор выдерживали 24 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали.

2-[2-(4-Нитробензоил)гидразоно]-4-оксо-4-фенилбутановая кислота (3а). Выход 3.27 г (92%), белые кристаллы, т.пл. 112–113°C (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3202 (NH), 1743 (CONH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.87 уш.с (2H, CH_2), 7.43–7.50 м (3H_{аром}), 7.67–7.69 м (2H_{аром}), 7.82–7.84 м (2H_{аром}), 8.20–8.22 м (2H_{аром}), 10.34 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 42.6, 123.5, 127.2, 129.3, 130.7, 131.0, 131.2, 138.8, 149.0, 154.6, 165.6, 169.4. Найдено, %: C 57.45; H 3.67; N 11.80. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: C 57.47; H 3.69; N 11.83. *M* 355.31.

2-[2-(4-Нитробензоил)гидразоно]-4-(4-метилфенил)-4-оксобутановая кислота (3б). Выход 3.03 г (82%), белые кристаллы, т.пл. 123–124°C (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3284 (NH), 1731 (CONH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.38 с (3H, CH_3), 3.86 уш.с (2H, CH_2), 7.24–7.36 м (2H_{аром}), 7.60–7.62 м (2H_{аром}), 8.04–8.06 м (2H_{аром}), 8.16–8.18 м (2H_{аром}), 10.24 с (1H, NH). Найдено, %: C 58.54; H 4.09; N 11.38. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: C 58.54; H 4.09; N 11.38. *M* 369.33.

2-[2-(4-Нитробензоил)гидразоно]-4-оксо-4-(4-этилфенил)бутановая кислота (3с). Выход 3.22 г (84%), белые кристаллы, т.пл. 148–149°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3296 (NH), 1746 (CONH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.18 т (3H, CH_3 , J 6.7 Гц), 2.63 к (2H, CH_2 , J 6.7 Гц), 3.84 уш.с (2H, CH_2), 7.28–7.30 м (2H_{аром}), 7.57–7.60 м (2H_{аром}), 7.81–7.83 м (2H_{аром}), 8.20–8.22 м (2H_{аром}), 10.32 с (1H, NH). Найдено, %: C 59.50; H 4.45; N 10.93. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: C 59.53; H 4.47; N 10.96. *M* 383.36.

2-[2-(4-Нитробензоил)гидразоно]-4-(2,4-диметоксифенил)-4-оксобутановая кислота (3д). Выход 3.82 г (92%), желтые кристаллы, т.пл. 151–153°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3266 (NH), 1743 (CONH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.76 с (3H, OCH_3), 3.84 уш.с (2H, CH_2), 3.88 с (3H, OCH_3), 7.11–7.14 м (1H_{аром}), 7.49–7.50 м (1H_{аром}), 7.70–7.72 м (1H_{аром}), 7.87–7.89 м (2H_{аром}), 8.29–8.31 м (2H_{аром}), 11.57 с (1H, NH). Найдено, %: C 59.90; H 4.15; N 10.14. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_8$. Вычислено, %: C 59.94; H 4.13; N 10.12. *M* 415.36.

2-[2-(4-Нитробензоил)гидразоно]-4-оксо-4-(4-фторфенил)бутановая кислота (3е). Выход

2.54 г (68%), белые кристаллы, т.пл. 145–146°C (изопропиловый спирт). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3218 (NH), 1747 (CONH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.85 уш.с (2H, CH_2), 7.66–7.74 м (2H_{аром}), 7.81–7.97 м (2H_{аром}), 8.20–7.24 м (2H_{аром}), 8.29–8.32 м (2H_{аром}), 10.33 с (1H, NH). Найдено, %: C 54.73; H 3.22; N 11.21. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: C 54.70; H 3.24; N 11.26. *M* 373.30.

2-[2-(4-Нитробензоил)гидразоно]-4-оксо-4-(тиофен-2-ил)бутановая кислота (3ф). Выход 3.07 г (85%), белые кристаллы, т.пл. 148–150°C (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3352 (NH), 1736 (CONH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4.55 уш.с (2H, CH_2), 7.26–7.30 м (1H_{аром}), 8.02–8.07 м (4H_{аром}), 8.29–8.38 м (2H_{аром}), 11.61 с (1H, NH). Найдено, %: C 49.89; H 3.05; N 11.64. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 49.86; H 3.07; N 11.63. *M* 361.04.

2-[2-(4-Метилбензоил)гидразоно]-4-(4-метоксифенил)-4-оксобутановая кислота (3г). Выход 3.26 г (92%), белые кристаллы, т.пл. 191–193°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3247 (NH), 1729 (CONH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: форма А (66%): 2.37 с (3H, CH_3), 3.87 с (3H, OCH_3), 4.54 с (2H, CH_2), 6.90–7.46 м (4H_{аром}), 7.60–7.77 м (2H_{аром}), 7.99–8.02 м (2H_{аром}), 12.22 с (1H, NH); форма Б (34%): 2.37 с (3H, CH_3), 3.87 с (3H, OCH_3), 4.25 с (2H, CH_2), 6.90–7.46 м (4H_{аром}), 7.60–7.77 м (2H_{аром}), 8.06–8.08 м (2H_{аром}), 9.84 с (1H, NH). Найдено, %: C 64.40; H 5.12; N 7.91. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 64.40; H 5.12; N 7.91. *M* 354.12.

2-[2-(4-Метилбензоил)гидразоно]-4-(3,4-диметоксифенил)-4-оксобутановая кислота (3h). Выход 3.49 г (91%), белые кристаллы, т.пл. 115–117°C (этанол). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.38 с (3H, CH_3), 3.84 с (3H, OCH_3), 3.87 с (3H, OCH_3), 4.56 с (2H, CH_2), 7.09–7.14 м (1H_{аром}), 7.26–7.32 м (1H_{аром}), 7.50–7.51 м (1H_{аром}), 7.61–7.63 м (1H_{аром}), 7.70–7.79 м (1H_{аром}), 11.25 с (1H, NH). Найдено, %: C 62.47; H 5.20; N 7.25. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 62.49; H 5.24; N 7.29. *M* 384.13.

2-[2-(4-Метилбензоил)гидразоно]-4-оксо-4-(4-этоксифенил)бутановая кислота (3i). Выход 2.28 г (62%), белые кристаллы, т.пл. 133–135°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3206 (NH), 1731 (CONH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: форма А (76%): 1.34–1.37 м (3H, CH_3), 2.39 с (3H,

CH₃), 4.04–4.11 м (4H, CH₂), 7.02–7.04 м (2H_{аром}), 7.32–7.34 м (2H_{аром}), 7.72–7.74 м (2H_{аром}), 7.84–7.86 м (2H_{аром}), 10.34 с (1H, NH); форма Б (24%): 1.33–1.37 м (3H, CH₃), 2.39 с (3H, CH₃), 4.11–4.16 м (4H, CH₂), 7.08–7.10 м (2H_{аром}), 7.30–7.32 м (2H_{аром}), 7.72–7.76 м (2H_{аром}), 7.96–8.00 м (2H_{аром}), 10.13 с (1H, NH). Найдено, %: С 65.20; Н 5.44; N 7.63. C₂₀H₂₀N₂O₅. Вычислено, %: С 65.21; Н 5.47; N 7.60. *M* 368.39.

2-[2-(4-Метилбензоил)гидразоно]-4-оксо-4-(4-этилфенил)бутановая кислота (3j). Выход 2.47 г (70%), белые кристаллы, т.пл. 191–193°C (этанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3202 (NH), 1739 (CONH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: форма А (71%): 1.17–1.22 м (3H, CH₃), 2.37 с (3H, CH₃), 3.27–3.34 м (2H, CH₂), 4.57 с (2H, CH₂), 7.14–7.42 м (4H_{аром}), 7.63–7.65 м (2H_{аром}), 7.72–7.76 м (2H_{аром}), 11.21 с (1H, NH); форма Б (29%): 1.19–1.23 м (3H, CH₃), 2.37 с (3H, CH₃), 3.45–3.47 м (2H, CH₂), 4.28 с (2H, CH₂), 7.14–7.42 м (4H_{аром}), 7.84–7.86 м (2H_{аром}), 7.94–7.96 м (2H_{аром}), 9.84 с (1H, NH). Найдено, %: С 68.14; Н 5.70; N 7.96. C₂₀H₂₀N₂O₄. Вычислено, %: С 68.17; Н 5.72; N 7.95. *M* 352.39.

2-[2-(4-Метилбензоил)гидразоно]-4-оксо-4-(4-фторфенил)бутановая кислота (3k). Выход 2.53 г (74%), желтые кристаллы, т.пл. 142–144°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3185 (NH), 1747 (CONH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: форма А (61%): 2.37 с (3H, CH₃), 4.58 с (2H, CH₂), 7.13–7.76 м (8H_{аром}), 11.23 с (1H, NH); форма Б (39%): 2.34 с (3H, CH₃), 4.30 с (2H, CH₂), 7.13–7.76 м (8H_{аром}), 9.85 с (1H, NH). Найдено, %: С 63.14; Н 4.40; N 8.15. C₁₈H₁₅FN₂O₄. Вычислено, %: С 63.16; Н 4.42; N 8.18. *M* 342.33.

2-[2-(4-Метилбензоил)гидразоно]-4-оксо-4-(4-бромфенил)бутановая кислота (3l). Выход 3.59 г (89%), желтые кристаллы, т.пл. 198–200°C (этанол). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: форма А (69%): 2.37 с (3H, CH₃), 4.57 с (2H, CH₂), 7.15–7.39 м (4H_{аром}), 7.74–7.76 м (2H_{аром}), 7.94–7.97 м (2H_{аром}), 11.23 с (1H, NH); форма Б (31%): 2.34 с (3H, CH₃), 4.29 с (2H, CH₂), 7.15–7.39 м (4H_{аром}), 7.66–7.68 м (2H_{аром}), 7.78–7.81 м (2H_{аром}), 9.85 с (1H, NH). Найдено, %: С 53.60; Н 3.74; N 6.90. C₁₈H₁₅BrN₂O₄. Вычислено, %: С 53.62; Н 3.75; N 6.95. *M* 403.23.

2-[2-(4-Метилбензоил)гидразоно]-4-оксо-4-(нафт-1-ил)бутановая кислота (3m). Выход 3.48 г (93%), белые кристаллы, т.пл. 192–194°C (изопропиловый спирт). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3181 (NH), 1748 (CONH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: форма А (67%): 2.38 с (3H, CH₃), 4.69 с (2H, CH₂), 7.40–8.04 м (11H_{аром}), 11.34 с (1H, NH); форма Б (33%): 2.40 с (3H, CH₃), 4.40 с (2H, CH₂), 7.40–8.04 м (11H_{аром}), 10.84 с (1H, NH). Найдено, %: С 70.55; Н 4.82; N 7.45. C₂₂H₁₈N₂O₄. Вычислено, %: С 70.58; Н 4.85; N 7.48. *M* 374.40.

2-[2-(4-Метилбензоил)гидразоно]-4-оксо-4-(тиофен-2-ил)бутановая кислота (3n). Выход 2.38 г (72%), белые кристаллы, т.пл. 166–168°C (этанол). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: форма А (68%): 2.38 с (3H, CH₃), 4.26 с (2H, CH₂), 7.27–7.39 м (3H_{аром}), 7.74–7.78 м (2H_{аром}), 8.05–8.08 м (2H_{аром}), 11.26 с (1H, NH); форма Б (32%): 2.40 с (3H, CH₃), 4.56 с (2H, CH₂), 7.27–7.39 м (3H_{аром}), 7.74–7.78 м (2H_{аром}), 8.05–8.08 м (2H_{аром}), 11.54 с (1H, NH). Найдено, %: С 58.15; Н 4.29; N 8.44. C₁₆H₁₄N₂O₄S. Вычислено, %: С 58.17; Н 4.27; N 8.48. *M* 330.36.

Синтез замещенных 3-гидразоно-3H-фуран-2-онов 4a–n. Раствор 0.01 моль кислот **3a–n** в пропионовом ангидриде 8 мл медленно нагревали до 150°C и перемешивали в течение 60 мин. Полученный раствор охлаждали, выпавший после охлаждения осадок отфильтровывали и промывали безводным диэтиловым эфиром. Кристаллический осадок сушили в вакуумном сушильном шкафу 3 ч при температуре 90°C.

N-(2-Оксо-5-фенилфуран-3(2H)-илиден)-4-нитробензогидразид (4a). Выход 2.49 г (74%), желтые кристаллы, т.пл. 223–234°C (этанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3276 (NH), 1811 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: форма А (57%): 7.28 с (1H_{аром}), 7.56–7.62 м (3H_{аром}), 7.87–7.90 м (2H_{аром}), 8.12–8.16 м (2H_{аром}), 8.43–8.45 м (2H_{аром}), 12.51 с (1H, NH); форма Б (43%): 7.56–7.62 м (4H_{аром}), 7.78–7.80 м (2H_{аром}), 8.12–8.16 м (2H_{аром}), 8.37–8.39 м (2H_{аром}), 12.22 (1H, NH). Найдено, %: С 60.57; Н 3.28; N 12.44. C₁₇H₁₁N₃O₅. Вычислено, %: С 60.54; Н 3.29; N 12.46. *M* 337.29.

N-[5-(4-Метилфенил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден]-4-нитробензогидразид (4b). Выход 2.60 г

(74%), желтые кристаллы, т.пл. 228–229°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3304 (NH), 1821 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: форма А (22%): 2.40 с (3H, CH_3), 7.19 с (1H_{аром}), 7.37–7.43 м (2H_{аром}), 7.76–7.78 м (2H_{аром}), 8.11–8.19 м (2H_{аром}), 8.42–8.44 м (2H_{аром}), 12.50 с (1H, NH); форма Б (78%): 2.41 с (3H, CH_3), 7.37–7.43 м (2H_{аром}), 7.53 с (1H_{аром}), 7.67–7.69 м (2H_{аром}), 8.11–8.19 м (2H_{аром}), 8.36–8.38 м (2H_{аром}), 12.13 с (1H, NH). Найдено, %: С 61.50; Н 3.75; N 11.94. $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 61.54; Н 3.73; N 11.96. *M* 351.32.

***N*-[2-Оксо-5-(4-этилфенил)фуран-3(2*H*)-илиден]-4-нитробензогидразид (4с).** Выход 2.23 г (63%), желтые кристаллы, т.пл. 230–231°C (толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3272 (NH), 1792 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: форма А (50%): 1.17–1.25 м (3H, CH_3), 1.17–2.67–2.74 м (2H, CH_2), 7.40–7.46 м (2H_{аром}), 7.50 с (1H_{аром}), 7.79–7.81 м (2H_{аром}), 8.11–8.14 м (2H_{аром}), 8.43–8.45 м (2H_{аром}), 12.51 с (1H, NH); форма Б (50%): 1.17–1.25 м (3H, CH_3), 1.17–2.67–2.74 м (2H, CH_2), 7.20 с (1H_{аром}), 7.40–7.46 м (2H_{аром}), 7.70–7.72 м (2H_{аром}), 8.11–8.14 м (2H_{аром}), 8.37–8.39 м (2H_{аром}), 12.09 с (1H, NH). Найдено, %: С 62.45; Н 4.12; N 11.53. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 62.46; Н 4.14; N 11.50. *M* 365.34.

***N*-[2-Оксо-5-(2,4-диметоксифенил)фуран-3(2*H*)-илиден]-4-нитробензогидразид (4д).** Выход 2.62 г (66%), желтые кристаллы, т.пл. 223–224°C (толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3300 (NH), 1808 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: форма А (83%): 3.87 с (6H, 2OCH_3), 7.13–7.15 м (1H_{аром}), 7.17 с (1H_{аром}), 7.41–7.48 м (2H_{аром}), 8.11–8.13 м (2H_{аром}), 8.43–8.45 м (2H_{аром}), 12.47 с (1H, NH); форма Б (17%): 3.87 с (6H, 2OCH_3), 7.13–7.17 м (2H_{аром}), 7.41–7.48 м (2H_{аром}), 8.11–8.13 м (2H_{аром}), 8.37–8.39 м (2H_{аром}), 11.99 с (1H, NH). Найдено, %: С 57.40; Н 3.84; N 10.55. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_7$. Вычислено, %: С 57.43; Н 3.81; N 10.58. *M* 397.34.

***N*-[2-Оксо-5-(4-фторфенил)фуран-3(2*H*)-илиден]-4-нитробензогидразид (4е).** Выход 2.52 г (71%), оранжевые кристаллы, т.пл. 233–235°C (толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3205 (NH), 1801 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: форма А (50%): 7.25–7.62 м (3H_{аром}), 7.82–7.95 м (2H_{аром}), 8.11–8.13 м (2H_{аром}), 8.42–8.45 м (2H_{аром}), 12.51 с (1H, NH); форма Б (50%): 7.25–7.62 м (3H_{аром}),

7.82–7.95 м (2H_{аром}), 8.11–8.13 м (2H_{аром}), 8.37–8.39 м (2H_{аром}), 12.16 с (1H, NH). Найдено, %: С 57.49; Н 2.83; N 11.80. $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 57.47; Н 2.84; N 11.83. *M* 355.28.

***N*-[2-Оксо-5-(тиофен-2-ил)фуран-3(2*H*)-илиден]-4-нитробензогидразид (4ф).** Выход 2.57 г (75%), желтые кристаллы, т.пл. 257–258°C (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3262 (NH), 1801 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.31 т (1H_{аром}, J 4.2 Гц), 7.36 с (1H_{аром}), 7.72 д (1H_{аром}, J 3.5 Гц), 7.99 д (1H_{аром}, J 4.9 Гц), 8.13–8.17 м (2H_{аром}), 8.35–8.37 м (2H_{аром}), 12.30 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 95.8, 123.8, 129.8, 130.2, 130.6, 131.0, 132.8, 139.4, 149.8, 155.4, 163.5, 166.4. Найдено, %: С 52.49; Н 2.65; N 12.20. $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 52.48; Н 2.64; N 12.24. *M* 343.31.

***N*-[2-Оксо-5-(4-метоксифенил)фуран-3(2*H*)-илиден]-4-метилбензогидразид (4г).** Выход 2.45 г (73%), оранжевые кристаллы, т.пл. 189–191°C (толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3185 (NH), 1800 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.40–2.41 м (3H, CH_3), 3.87 с (3H, OCH_3), 7.01–7.04 м (2H_{аром}), 7.30 с (1H_{аром}), 7.36–7.40 м (4H_{аром}), 7.80–7.83 м (2H_{аром}), 11.74 с (1H, NH). Найдено, %: С 67.88; Н 4.82; N 8.30. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 67.85; Н 4.80; N 8.33. *M* 336.35.

***N*-[2-Оксо-5-(3,4-диметоксифенил)фуран-3(2*H*)-илиден]-4-метилбензогидразид (4и).** Выход 3.22 г (88%), красные кристаллы, т.пл. 232–234°C (диоксан). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3177 (NH), 1799 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.41–2.42 м (3H, CH_3), 3.86 с (3H, OCH_3), 7.16–7.18 м (1H_{аром}), 7.24–7.26 м (1H_{аром}), 7.35–7.39 м (3H_{аром}), 7.47 с (1H_{аром}), 7.83–7.87 м (2H_{аром}), 11.64 с (1H, NH). Найдено, %: С 65.59; Н 4.92; N 7.68. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 65.57; Н 4.95; N 7.65. *M* 366.37.

***N*-[2-Оксо-5-(4-этоксифенил)фуран-3(2*H*)-илиден]-4-метилбензогидразид (4й).** Выход 2.20 г (63%), оранжевые кристаллы, т.пл. 205–207°C (толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3210 (NH), 1798 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: форма А (79%): 1.34–1.37 м (3H, CH_3), 2.39 с (3H, CH_3), 4.06–4.11 м (2H, CH_2), 7.01–7.44 м (5H_{аром}), 7.71–7.88 м (4H_{аром}), 10.33 с (1H, NH); форма Б (21%):

1.35–1.38 м (3H, CH₃), 2.42 с (3H, CH₃), 4.07–4.13 м (2H, CH₂), 7.01–7.44 м (5H_{аром}), 7.71–7.88 м (4H_{аром}), 10.01 с (1H, NH). Найдено, %: С 68.53; Н 5.15; N 8.04. C₂₀H₁₈N₂O₄. Вычислено, %: С 68.56; Н 5.18; N 8.00. *M* 350.37.

***N*-[2-Оксо-5-(4-этилфенил)фуран-3(2*H*)-илиден]-4-метилбензогидразид (4j).** Выход 1.97 г (59%), оранжевые кристаллы, т.пл. 215–217°C (толуол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3169 (NH), 1800 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: форма А (94%): 1.23 т (3H, CH₃, *J*_{HH} 7.5 Гц), 2.42 с (3H, CH₃), 2.70 к (2H, CH₂, *J*_{HH} 7.5 Гц), 7.35–7.39 м (2H_{аром}), 7.42–7.45 м (2H_{аром}), 7.56 с (1H_{аром}), 7.68–7.72 м (2H_{аром}), 7.84–7.87 м (2H_{аром}), 11.73 с (1H, NH); форма Б (29%): 1.20–1.25 м (3H, CH₃), 2.31 с (3H, CH₃), 2.67–2.74 м (2H, CH₂), 7.12–7.31 м (5H_{аром}), 7.73–7.81 м (4H_{аром}), 11.65 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 15.5, 21.6, 28.7, 96.1, 125.1, 126.2, 129.2, 129.3, 129.4, 130.3, 143.0, 149.0, 160.0, 164.0. Найдено, %: С 71.80; Н 5.45; N 8.35. C₂₀H₁₈N₂O₃. Вычислено, %: С 71.84; Н 5.43; N 8.38. *M* 334.38.

***N*-[2-Оксо-5-(4-фторфенил)фуран-3(2*H*)-илиден]-4-метилбензогидразид (4k).** Выход 1.88 г (58%), желтые кристаллы, т.пл. 238–240°C (толуол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3247 (NH), 1809 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.42 с (3H, CH₃), 7.37–7.39 м (2H_{аром}), 7.66 с (1H_{аром}), 7.85–7.87 м (2H_{аром}), 7.98–8.00 м (1H_{аром}), 8.08–8.11 м (1H_{аром}), 8.16–8.18 м (1H_{аром}), 8.42–8.45 м (1H_{аром}), 11.93 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 21.6, 101.4, 125.0, 125.2, 125.9, 127.2, 128.0, 128.4, 129.4, 129.7, 129.9, 130.4, 132.8, 134.0, 143.1, 159.5, 163.8. Найдено, %: С 66.63; Н 4.00; N 8.65. C₁₈H₁₃FN₂O₃. Вычислено, %: С 66.66; Н 4.04; N 8.64. *M* 324.31.

***N*-[2-Оксо-5-(4-бромфенил)фуран-3(2*H*)-илиден]-4-метилбензогидразид (4l).** Выход 2.73 г (71%), желтые кристаллы, т.пл. 215–217°C (диоксан). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3202 (NH), 1808 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: форма А (80%): 2.42 с (3H, CH₃), 7.37–7.39 м (2H_{аром}), 7.64 с (1H_{аром}), 7.69–7.86 м (6H_{аром}) 11.82 с (1H, NH); форма Б (20%): 2.37 с (3H, CH₃), 7.32 с (1H_{аром}), 7.43–7.45 м (2H_{аром}), 7.69–7.86 м (6H_{аром}) 11.73 с (1H, NH). Найдено, %: С 56.15; Н 3.42; N 7.24. C₁₈H₁₃BrN₂O₃. Вычислено, %: С 56.12; Н 3.40; N 7.27. *M* 385.22.

***N*-[2-Оксо-5-(нафт-1-ил)фуран-3(2*H*)-илиден]-4-метилбензогидразид (4m).** Выход 2.63 г (74%), желтые кристаллы, т.пл. 228–229°C (толуол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3157 (NH), 1797 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.42 с (3H, CH₃), 7.24 с (1H_{аром}), 7.39–7.45 м (6H_{аром}), 7.77–7.86 м (5H_{аром}) 11.79 с (1H, NH). Найдено, %: С 74.12; Н 4.51; N 7.89. C₂₂H₁₆N₂O₃. Вычислено, %: С 74.15; Н 4.53; N 7.86. *M* 356.38.

***N*-[2-Оксо-5-(тиофен-2-ил)фуран-3(2*H*)-илиден]-4-метилбензогидразид (4n).** Выход 1.90 г (61%), оранжевые кристаллы, т.пл. 224–226°C (толуол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3198 (NH), 1801 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.42 с (3H, CH₃), 7.29–7.44 м (4H_{аром}), 7.70–7.72 м (2H_{аром}), 7.97–8.00 м (2H_{аром}), 11.72 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 21.6, 95.8, 128.0, 129.6, 129.8, 130.0, 130.2, 130.3, 130.6, 132.6, 143.0, 155.0, 163.6. Найдено, %: С 61.53; Н 3.87; N 8.97. C₁₆H₁₂N₂O₃S. Вычислено, %: С 61.53; Н 3.87; N 8.97. *M* 312.34.

Противовоспалительная активность изучена в опытах на 30 белых беспородных крысах обоего пола массой 220–260 г. Соединения **3a–n** и **4a–n** вводили внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2% крахмальном растворе за час до моделирования острого каррагенинового воспаления. Каррагениновый отек вызывали субплантарной инъекцией 0.1 мл 1% раствора флогена в заднюю лапу крысы. О противовоспалительной активности судили по изменению выраженности воспаления в динамике, которое регистрировали онкометрически через 2 и 4 ч после моделирования воспаления [60]. Контрольным животным вводили эквивалентное количество 2% крахмального раствора. Препаратом сравнения служил ортофен в дозе 10 мг/кг. Результаты исследования противовоспалительной активности представлены в таблице.

Острую токсичность (ЛД₅₀, мг/мл) соединений **3a–n** и **4a–n** определяли по методу Г.Н. Першина [61]. Соединения **3a–n** и **4a–n** вводили внутрибрюшинно белым мышам массой 16–18 г в виде взвеси в 2% крахмальной слизи и наблюдали за поведением и гибелью животных в течение 10 сут. Для исследуемых соединений **3a–n** и **4a–n** ЛД₅₀ составляет > 1500 мг/кг. Согласно классификации

Противовоспалительная активность исследованных соединений **3a–n** и **4a–n**^a

Соединение	Доза, мг/кг	ЛД ₅₀ , мг/кг	Процент торможения каррагенинового отека
			4 ч
Контроль	–	–	0.00
3a	50	> 1500	39.59
3b	50	> 1500	40.62
3c	50	> 1500	7.04
3d	50	> 1500	1.29
3e	50	> 1500	44.99
3f	50	> 1500	37.59
3g	50	> 1500	26.33
3h	50	> 1500	28.93
3i	50	> 1500	15.47
3j	50	> 1500	55.33
3k	50	> 1500	0.00
3l	50	> 1500	41.69
3m	50	> 1500	29.92
3n	50	> 1500	40.63
4a	50	> 1500	42.44
4b	50	> 1500	40.49
4c	50	> 1500	–2.72
4d	50	> 1500	32.42
4e	50	> 1500	20.25
4f	50	> 1500	49.69
4g	50	> 1500	55.04
4h	50	> 1500	–0.15
4i	50	> 1500	26.45
4j	50	> 1500	73.74
4k	50	> 1500	25.34
4l	50	> 1500	3.13
4m	50	> 1500	17.63
4n	50	> 1500	68.26
Ортофен	10	74	52.80

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

токсичности препаратов соединения **3a–n** и **4a–n** относятся к V классу практически нетоксичных препаратов [62].

Статистическую обработку экспериментального материала проводили с использованием критериев достоверности Стьюдента. Эффект считали достоверным при $p < 0.05$ [63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что 3-гидразоно-3*H*-фуран-2-оны **4a–n**, обладают более выраженной противовоспалительной активностью, чем их прекурсоры замещенных 2-[2-(4-*R*-бензоил)гидразоно]-4-оксобут-2-еновых кислот **3a–n**. В то же самое время введение этильного заместителя в четвертое положение ароматического кольца соединений **3j** и **4j**, показало максимальный противовоспалительный эффект как для соединений **3a–n**, так и для соединений **4a–n**. Также высокий противовоспалительный эффект, превышающий препараты сравнения был обнаружен для соединения **4n**, содержащего тиофеновый заместитель в 5 положении фуранового кольца. Кроме этого, отрицательный противовоспалительный эффект был обнаружен для соединений **4c** и **4h**. Установлено, что все полученные в ходе выполнения проекта соединения относятся к V классу практически не токсичных препаратов, что подчеркивает перспективность их дальнейшего использования. Проведённые исследования показали перспективность исследования в данной области с целью поиска более активных соединений с низкой токсичностью.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследования выполнены при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2022 г.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Денисова Елена Игоревна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9721-7200>

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Huang L., Yang J., Wang T., Gao J., Xu D. *J. Nanobiotechnol.* **2022**, *20*, 49. doi 10.1186/s12951-022-01257-4
- Zhao R., Fu J., Zhu L., Chen Y., Liu B. *J. Hematol. Oncol.* **2022**, *15*, 14. doi 10.1186/s13045-022-01230-6
- Bouz G., Doležal M. *Pharmaceuticals.* **2021**, *14*, 1312. doi 10.3390/ph14121312
- Samy K.E., Gampe C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2022**, *62*, 128627. doi 10.1016/j.bmcl.2022.128627
- Mouchlis V.D., Serra A., Muratov E.N., Lima M.N., Brooks W.H. Wuhan: SCIRP. **2021**, 159.
- Jhinjharia D., Kaushik A.C., Sahi S. *Chemoinformatics and Bioinformatics in the Pharmaceutical Sciences*. London: Academic Press. **2021**, 55–103. doi 10.1016/B978-0-12-821748-1.00009-9
- Wong V.W.Y., Huang Y., Wei W.I., Wong S.Y.S., Kwok K.O. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* **2022**, *11*, 7. doi 10.1186/s13756-021-01044-0
- Ma Y., Frutos-Beltra'n E., Kang D., Pannecouque C., De Clercq E., Mene'ndez-Arias L., Liu X., Zhan P. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 4514–4540. doi 10.1039/d0cs01084g
- Maoyu X., Jun H., Liyang Y., Xiguan C., Xuyu Z., Yingying S. *Front. Immunol.* **2021**, *12*, 1664–3224. doi 10.3389/fimmu.2021.799428
- Lei C., Yuqin Z., Weiju W., Gaoxiong W., Shuai-shuai Z., Hongwei C. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2021**, *9*, 2296–4185. doi 10.3389/fbioe.2021.798882
- Ciemny M., Kurcinski M., Kamel K., Kolinski A., Alam N., Schueler-Furman O., Kmiecik S. *Drug. Discov. Today.* **2018**, *23*, 1530–1537. doi 10.1016/j.drudis.2018.05.006
- Qureshi R., Zou B., Alam T., Wu J., Lee V., Yan H. *IEEE/ACM Trans. Comput. Biol. Bioinform.* **2022**. doi 10.1109/TCBB.2022.3141697
- Bai Q., Liu S., Tian Y., Xu T., Jesús Banegas-Luna A., Pérez-Sánchez H., Huang J., Liu H., Yao X. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2021**, 1581. doi 10.1002/wcms.1581
- Sehrish B., Abdul H., Mariya AR., Shafia I., Jamshed I. *Curr. Med. Chem.* **2021**, *28*, 4484–4498. doi 10.2174/0929867327666201027153617
- Sayed H.H., Hashem A.I., Yousif N.M., El-Sayed W.A. *Arch. Pharm. Med. Chem.* **2007**, *340*, 315–319. doi 10.1002/ardp.200700043
- Zhu G., Fu W., Han B., Shi J., Tong B., Cai Z., Zhi J., Dong Y. *Macromol. Rapid. Commun.* **2021**, *42*, 2000463. doi 10.1002/marc.202000463

17. Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 15788–15796. doi 10.1021/acs.joc.9b00711
18. Шипиловских С.А., Шипиловских Д.А., Рубцов А.Е. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 138–141. [Shipilovskikh S.A., Shipilovskikh D.A., Rubtsov A.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 137–140.] doi 10.1134/S1070428017010274
19. Pelliccia S., Alfano A.I., Luciano P., Novellino E., Massarotti A., Tron G.C., Ravelli D., Giustiniano M. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 1981–1990. doi 10.1021/acs.joc.9b02709
20. Fu W., Shi J., Tong B., Cai Z., Zhi J., Dong Y. *Macromolecules.* **2019**, *52*, 3319–3326. doi 10.1021/acs.macromol.9b00408
21. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. *ЖОрХ.* **2014**, *50*, 1869–1871. [Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1853–1855.] doi 10.1134/S1070428014120288
22. Rios-Gutierrez M., Domingo L.R., Perez P. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 84797–84809. doi 10.1039/C5RA15662A
23. Mayorova O.A., Yegorova A.Y. *Magn. Reson. Chem.* **2015**, *53*, 853–856. doi 10.1002/mrc.4270
24. Игидов С.Н., Турышев А.Ю., Махмудов Р.Р., Шипиловских Д.А., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. *ЖОХ.* **2022**, *92*, 1378–1386. [Igidov S.N., Turyshv A.Yu., Makhmudov R.R., Shipilovskikh D.A., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2022**, *92*, 1629–1636.] doi 10.1134/S1070363222090067
25. Hu W., Li Z., Li J., Wu W., Liu H., Jiang H. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3509. doi 10.1002/adsc.201700533
26. Гавкус Д.Н., Майорова О.А., Борисов М.Ю. Егорова А.Ю. *ЖОрХ.* **2012**, *48*, 1230–1233. [Gavkus D.N., Maiorova O.A., Borisov M.Y., Egorova A.Y. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 1229–1232.] doi 10.1134/S107042801209014x
27. Шипиловских С.А., Ваганова В.Ю., Махмудова Р.Р., Рубцов А.Е. *ЖОХ.* **2020**, *90*, 513–521. [Shipilovskikh S.A., Vaganov V.Y., Makhmudov R.R., Rubtsov A.E. *Russ. J. Gen. Chem.* **2020**, *90*, 583–589.] doi 10.1134/S1070363220040040
28. Huang F., Liu Z., Wang Q., Lou J., Yu Z. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3660–3663. doi 10.1021/acs.orglett.7b01668
29. Denisova E.I., Shipilovskikh S.A., Makhmudov R.R., Rubtsov A.E. *AIP Conf. Proc.* **2020**. doi 10.1063/5.0018515
30. Харитоновна С.С., Игидов Н.М., Захматов А.В., Рубцов А.Е. *ЖОрХ.* **2013**, *49*, 252–261. [Kharitonova S.S., Igidov N.M., Zakhmatov A.V., Rubtsov A.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 243–252.] doi 10.1134/S1070428013020115
31. Boichuk S., Galembikova A., Syuzov K., Dunaev P., Bikinieva F., Aukhadieva A., Zykova S., Igidov N., Gankova K., Novikova M., Kopnin P. *Molecules.* **2021**, *26*, 5780. doi 10.3390/molecules26195780
32. Boichuk S., Galembikova A., Bikinieva F., Dunaev P., Aukhadieva A., Syuzov K., Zykova S., Igidov N., Ksenofontov A., Bocharov P. *Molecules.* **2021**, *26*, 616. doi 10.3390/molecules26030616
33. Dias A., Bouvier D., Crepin T., McCarthy A.A., Hart D.J., Baudin F., Cusack S., Ruigrok R.W. *Nature.* **2009**, *458*, 914–918. doi 10.1038/nature07745
34. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. *ЖОрХ.* **2014**, *50*, 305–307. [Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 298–300.] doi 10.1134/S1070428014020286
35. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. *Изв. АН. Сер. хим.* **2014**, *63*, 2205–2207. [Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. *Russ. Chem. Bull.* **2014**, *63*, 2205–2207.] doi 10.1007/s11172-014-0722-4
36. 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**, *183*, 104947. doi 10.1016/j.antiviral.2020.104947
37. Joksimović N., Janković N., Davidović G., Bugarić Z. *Bioorg. Chem.* **2020**, *105*, 104343. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104343
38. Hu L., Zhang S., He X., Luo Z., Wang X., Liu W., Qin X. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 177–182. doi 10.1016/j.bmc.2011.11.014
39. Singh K.S., Sharma R., Reddy P.A.N., Vonteddu P., Good M., Sundarajan A., Choi H., Muthumani K., Kossenkov A., Goldman A.R., Tang H.Y., Totrov M., Cassel J., Murphy M.E., Somasundaram R., Herlyn M., Salvino J.M., Dotiwala F. *Nature.* **2021**, *589*, 597–602. doi 10.1038/s41586-020-03074-x
40. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. *ЖОХ.* **2020**, *90*, 708–714. [Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. *Russ. J. Gen. Chem.* **2020**, *90*, 809–814.] doi 10.1134/S1070363220050084
41. Zhang K., Tran C., Alami M., Hamze A., Provot O. *Pharmaceuticals.* **2021**, *14*, 779. doi 10.3390/ph14080779
42. Денисова Е.И., Липин Д.В., Пархома К.Ю., Девяткин И.О., Шипиловских Д.А., Чашина С.В., Махмудов Р.Р., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. *ЖОрХ.* **2021**, *57*, 1736–1743. [Denisova E.I., Lipin D.V., Parkhoma K.Yu., Devyatkin I.O., Shipilovskikh D.A., Chashchina S.V., Makhmudov R.R., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 1955–1960.] doi 10.1134/S1070428021120083

43. Липин Д.В., Денисова Е.И., Девяткин И.О., Оконешникова Е.А., Шипиловских Д.А., Махмудов Р.Р., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. *ЖОХ*. **2021**, *91*, 1962–1968. [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.* **2021**, *91*, 2469–2474.] doi 10.1134/S1070363221120161
44. Mohamed M.F.A., Youssif B.G.M., Shaykoon M.S.A., Abdelrahman M.H., Elsadek B.E.M., Aboraia A.S., Abu-Rahma G.E.A. *Bioorg. Chem.* **2019**, *91*, 103127. doi 10.1016/j.bioorg.2019.103127
45. Fyfe T.J., Zarzycka B., Lim H.D., Kellam B., Mistry S.N., Katrich V., Scammells P.J., Lane J.R., Capuano B. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 174–206. doi 10.1021/acs.jmedchem.7b01565
46. Fayed A.A., Alahmadi Y.M., Yousif M.N.M., Yousif N.M., Amer A.A., El-Farargy A.F., Ouf N.H., Gad F.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, *89*, 1887. doi 10.1134/s1070363219090251
47. Rossetti A., Bono N., Candiani G., Meneghetti F., Roda G., Sacchetti A. *Chem. Biodivers.* **2019**, *16*, 1900097. doi 10.1002/cbdv.201900097
48. Khalifa M.E., Algothami W.M. *J. Mol. Struct.* **2020**, *1207*, 127784. doi 10.1016/j.molstruc.2020.127784
49. Mahdavi B., Hosseini-Tabar S.M., Rezaei-Seresht E., Rezaei-Seresht H., Falanji F. *J. Iran. Chem. Sos.* **2020**, *17*, 809–815. doi 10.1007/s13738-019-01813-0
50. Горбунова И.А., Шипиловских Д.А., Рубцов А.Е., Шипиловских С.А. *ЖОХ*. **2021**, *91*, 1333–1339. [Gorbunova I.A., Shipilovskikh D.A., Rubtsov A.E., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, *91*, 1623–1628.] doi 10.1134/S1070363221090048
51. Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. *AIP Conf. Proc.* **2020**, *2280*, 0018486. doi 10.1063/5.0018486
52. Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E., Zalesov V.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45*, 658–661. doi 10.1007/s10593-009-0334-3
53. Горбунова И.А., Шаравьева Ю.О., Махмудов Р.Р., Шипиловских Д.А., Шадрин В.М., Пулина Н.А., Шипиловских С.А. *ЖОХ*. **2022**, *92*, 1520–1527. [Gorbunova I.A., Sharavyeva Yu.O., Makhmudov R.R., Shipilovskikh D.A., Shadrin V.M., Pulina N.A., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2022**, *92*, 1520–1527.] doi 10.1134/S1070363222100048
54. Сюткина А.И., Шаравьева Ю.О., Чащина С.В., Шипиловских С.А., Игидов Н.М. *Изв. АН. Сер. хим.* **2022**, *71*, 496–499. [Siutkina A.I., Sharavyeva Y.O., Chashchina S.V., Shipilovskikh S.A., Igidov N.M. *Russ. Chem. Bull.* **2022**, *71*, 496–501.] doi 10.1007/s11172-022-3439-9
55. Шаравьева Ю.О., Сюткина А.И., Чащина С.В., Новикова В.В., Махмудов Р.Р., Шипиловских С.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **2022**, *71*, 538–542. [Sharavyeva Y.O., Siutkina A.I., Chashchina S.V., Novikova V.V., Makhmudov R.R., Shipilovskikh S.A. *Russ. Chem. Bull.* **2022**, *71*, 538–542.] doi 10.1007/s11172-022-3445-y
56. Шипиловских Д.А., Махмудов Р.Р., Рубцов А.Е., Шипиловских С.А. *ЖОХ*. **2021**, *91*, 1587–1593. [Shipilovskikh D.A., Makhmudov R.R., Rubtsov A.E., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, *91*, 2025–2030.] doi 10.1134/S1070363221100157
57. Siutkina A.I., Chashchina S.V., Makhmudov R.R., Kizimova I.A., Shipilovskikh S.A., Igidov N.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 1874–1881. doi 10.1134/s1070428021110105
58. Shipilovskikh S.A., Makhmudov R.R., Balandina S.Y., Rubtsov A.E. *AIP Conf. Proc.* **2020**, *2280*, 0018494. doi 10.1063/5.0018494
59. Gunina E., Zhestkij N., Bachinin S., Fisenko S.P., Shipilovskikh D.A., Milichko V.A., Shipilovskikh S.A. *Photonics Nanostruct.* **2022**, *48*, 1569–4410. doi 10.1016/j.photonics.2021.100990
60. *Методические рекомендации по экспериментальному изучению нестероидных противовоспалительных веществ*. Фармакологический комитет МЗ СССР. Протокол № 22 от 11 ноября **1982**. М.
61. Першин Г.Н. *Методы экспериментальной химиотерапии*. М.: Медицина. **1971**, 109–117.
62. Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. *Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии: Справочник*. М.: Медицина. **1977**.
63. Беленький М.Л. *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*. Ленинград: Медгиз. **1963**.

Synthesis, Intramolecular Cyclization, and Anti-Inflammatory Activity of Substituted 2-[2-(4-R-Benzoyl)hydrazono]-4-oxobut-2-enoic Acids

D. V. Lipin^a, E. I. Denisova^{a, b}, D. A. Shipilovskikh^c, R. R. Makhmudov^a,
N. M. Igidov^b, and S. A. Shipilovskikh^{a, d, *}

^a Perm State University, ul. Bukireva, 15, Perm, 614990 Russia

^b Perm State Pharmaceutical Academy, ul. Ekaterinskaya, 101, 614990, Perm, Russia

^c Perm National Research Polytechnic University, Komsomolsky prosp., 29, 614990, Perm, Russia

^d ИТМО University, School of Physics and Engineering, Kronverkskii prosp., 49, lit. A, 197101, St. Petersburg, Russia

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

Received May 16, 2022; revised June 10, 2022; accepted June 12, 2022

The scope of the method for the synthesis of 2-[2-(4-R-benzoyl)hydrazono]-4-oxobut-2-enoic acids has been extended and their intramolecular cyclization in the presence of propionic anhydride has been studied. The study of anti-inflammatory activity and acute toxicity of the obtained compounds was carried out. Substances with pronounced anti-inflammatory activity at or above the current level of reference drugs used in medicine have been found.

Keywords: 2,4-dioxobutanoic acids, 3-imino(hydrazono)furan-2(3H)-one, anti-inflammatory activity, acute toxicity, drug

СЕЛЕКТИВНОСТЬ АЛКИЛИРОВАНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ МАЛОНОНИТРИЛА α -БРОМКАРБОНИЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

© 2022 г. И. В. Дяченко^a, В. Д. Дяченко^a, П. В. Дороватовский^b,
В. Н. Хрусталева^{c, d}, В. Г. Ненайденко^{e, *}

^a Луганский государственный педагогический университет, Украина, 91011 Луганск, ул. Оборонная, 2

^b Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»,
Россия, 123182 Москва, ул. Академика Курчатова, 1

^c ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

^d ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского, Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 47

^e ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,

Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3

*e-mail: nenajdenko@gmail.com

Поступила в редакцию 03.03.2022 г.

После доработки 14.03.2022 г.

Принята к публикации 16.03.2022 г.

Изучена селективность алкилирования производных малонитрила α -бромкарбонильными соединениями. Строение ряда продуктов исследовано методом РСА.

Ключевые слова: алкилирование, α -бромкарбонильные соединения, 1,2-дибромэтан, циклопропан, тиазол, пиразол-3-он, рентгеноструктурный анализ

DOI: 10.31857/S0514749222120059, EDN: MXFDJI

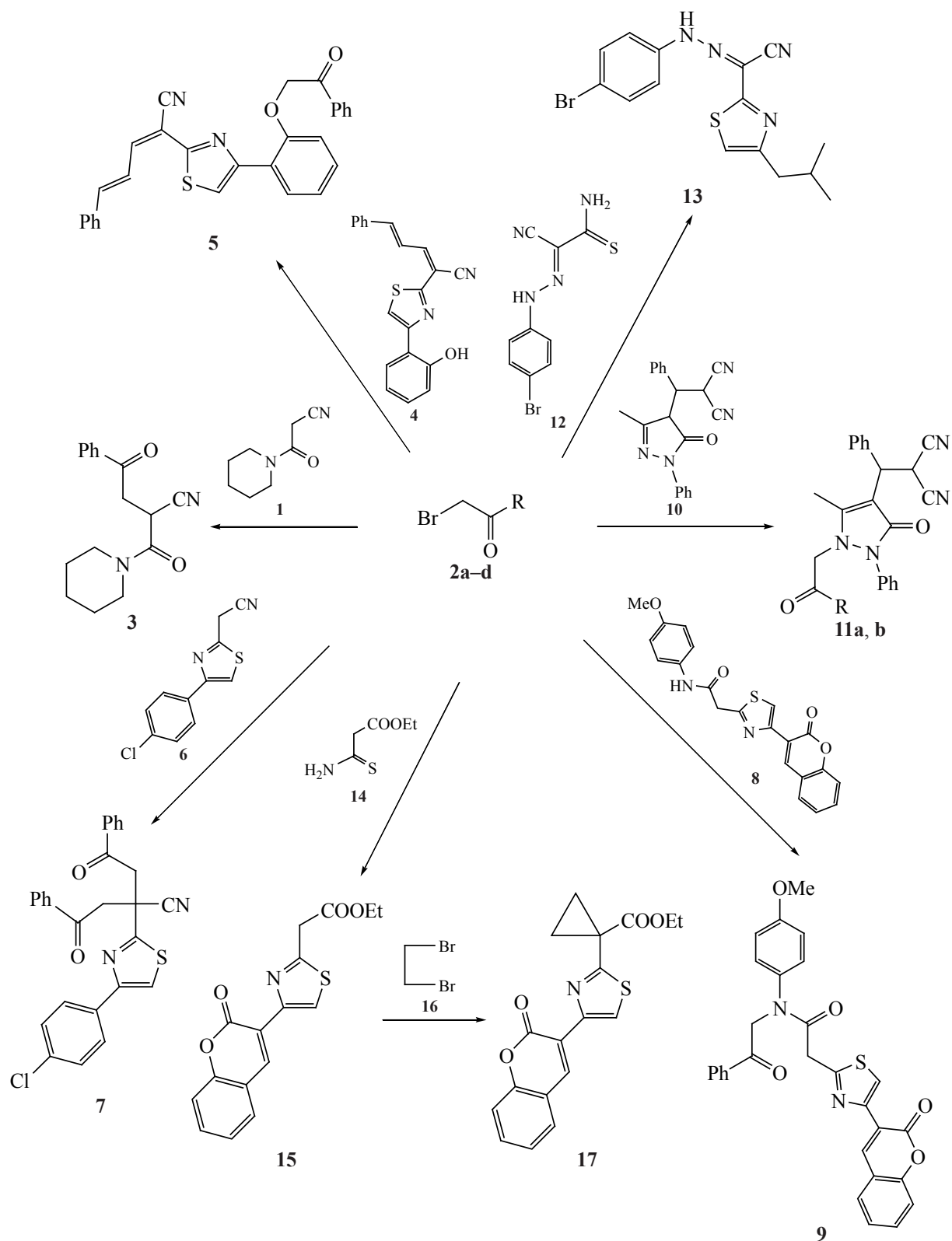
ВВЕДЕНИЕ

Малонитрил часто используется в органическом синтезе в качестве нуклеофила [1, 2]. Его ближайшее производное – цианотиоацетамид – представляет собой полифункциональный нуклеофил, превращения которого активно изучаются [3–5]. В то же время алкилирование производных малонитрила остается до настоящего времени изученным недостаточно. Отметим, что исследовано только алкилирование циклогексилиден- и изопропилиденмалонитрила [6] и димера малонитрила [7] ω -фенацилбромидами, цианотиоацетамида этилийодидом [8], аллилбромидом [9], бензилхлоридом [10], 3-(морфолин-4-ил)-3-тиоксопропаннитрила α -хлор-(4-ацетил)ацетанилидом [11] или 3-(морфолин-4-ил)-3-тиоксопропантiaoамида метилиодидом [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В продолжение исследований в данном направлении [6–12] нами изучено алкилирование ряда производных малонитрила. Установлено, что алкилирование 3-оксо-3-(пиперидин-1-ил)пропаннитрила **1** ω -фенацилбромидом **2a**, протекающее в ДМФА при 20°C в присутствии 10%-ного водного раствора КОН, реализуется по метиленовой группе соединения **1** с образованием 1,4-дикетона **3** (схема 1). Алкилирование 2-[4-(2-гидроксибензил)тиазол-2-ил]-5-фенилпента-2,4-диенитрила **4** ω -фенацилбромидом **2a** протекает селективно по гидроксильной группе, что приводит к образованию соответствующего простого эфира **5** (схема 1). Реакция другого производного тиазола **6** с ω -фенацилбромидом **2a** протекает по схеме двойного С-алкилирования независимо от соотношения исходных реагентов с образовани-

Схема 1



ем 1,5-дикетона **7**. Максимальный выход удается получить при соотношении реагентов **2a** и **6** соответственно 2:1 (схема 1). *N*-Алкилирование реализуется в случае взаимодействия соединений **8** и **2a**. В стандартных условиях нами получен амид **9** (схема 1). Взаимодействие полифункционального производного **10** с α -бромкетонами **2a**, **b** реализуется как *N*¹-алкилирование пиразольного цикла и заканчивается образованием соответствующих производных **11a** и **b** (схема 1). Алкилирование 2-амино-*N*-(4-бромфенил)-2-тиоксоацетогидразоноилцианида **12** 1-бром-4-метилпентан-2-оном **2c** в ДМФА при 20°C протекает с образованием тизофира, за которым следует внутримолекулярная циклизация в тиазол **13** (схема 1). Этил-3-амино-3-тиоксопропаноат **14** алкилируется 3-(2-бромацетил)-2*H*-хромен-2-оном **2d** по схеме конденсации Ганча с образованием производного тиазола **15**. Последующее алкилирование тиазола **15** 1,2-дибромэтаном **16** в ДМФА при 20°C в присутствии двукратного избытка 10%-ного водного раствора NaOH, протекающее селективно по метиленовому фрагменту молекулы, привело к образованию продукта, содержащего циклопропановый фрагмент **17** (схема 1) – перспективного полупродукта для создания противоопухолевых [13], бактерицидных, фунгицидных [14] и флуоресцентных [15] препаратов.

Спектральные характеристики подтверждают строение синтезированных соединений. В ИК спектрах наблюдаются характеристические полосы поглощения валентных колебаний циано- и карбонильной групп. В спектрах ЯМР ¹³C присутствуют сигналы всех атомов углерода молекул соединений **3**, **5**, **7**, **9**, **11a**, **b**, **13** и **17** в соответствующих областях δ . Особенностью спектров ЯМР ¹H соединений **7**, **9** и **11a**, **b** является магнитная неэквивалентность протонов метиленовых групп, в результате которой происходит расщепление их сигналов на 2 дублета (см. экспериментальную часть). Это обусловлено, вероятно, отсутствием свободного вращения заместителей вокруг простых связей из-за стерических препятствий. Кроме того, для спектра ЯМР ¹H соединения **13** характерно удвоение сигналов протонов изобутилтиазольного фрагмента и NH-группы молекулы, что можно объяснить существованием *E,Z*-изомерии. С целью выяснения селективности алкилирования

функциональных производных малонитрила и однозначного установления строения их продуктов соединения **3**, **7**, **11b** и **13** исследовали методом РСА.

Строение молекулы соединения **3** и соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 1. Молекула соединения **3** содержит 2 практически плоских фрагмента – C–CH₂–C(O)–Ph (среднеквадратичное отклонение неводородных атомов равно 0.027 Å) и CH₂–C–C(O)–N(CH₂)₂ (среднеквадратичное отклонение неводородных атомов равно 0.080 Å), расположенных почти перпендикулярно друг другу [угол между указанными плоскостями равен 82.13(3)°]. Пиперидиновый цикл имеет типичную конформацию *кресло*. Атом азота пиперидинового цикла N¹ принимает уплощенную конфигурацию [сумма валентных углов равна 357.9(3)°], а (2-нитрил-4-фенил)бутан-1,4-дионовый заместитель занимает стерически менее предпочтительное *псевдо*-аксиальное положение. Молекула соединения **3** содержит асимметрический центр при атоме углерода C². Кристалл соединения **3** представляет рацемат. В кристалле молекулы соединения **3** образуют цепочки в направлении кристаллографической оси *c* за счет межмолекулярных водородных связей C–H...O (табл. 1, рис. 1). Цепочки упакованы в стопки вдоль кристаллографической оси *b* и расположены на ван-дер-ваальсовых расстояниях.

Строение молекулы соединения **7** и соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 2. Молекула **7** обладает идеализированной собственной симметрией C_s(m), которая, однако, нарушается в кристалле вследствие эффектов кристаллической упаковки. Молекула **7** включает 2 практически плоских фрагмента – Ph–C(O)–CH₂–C–CH₂–C(O)–Ph (среднеквадратичное отклонение неводородных атомов равно 0.079 Å) и (4-хлорфенил)тиазолильный (среднеквадратичное отклонение неводородных атомов равно 0.065 Å), расположенных под углом 76.54(5)° друг к другу.

В основном именно значительное отклонение данного межплоскостного угла от значения 90° включает более высокую внутреннюю симметрию молекул соединения **7**. По-видимому, подобная геометрия молекул соединения **7** определяется образованием в кристалле межмолекулярных водород-

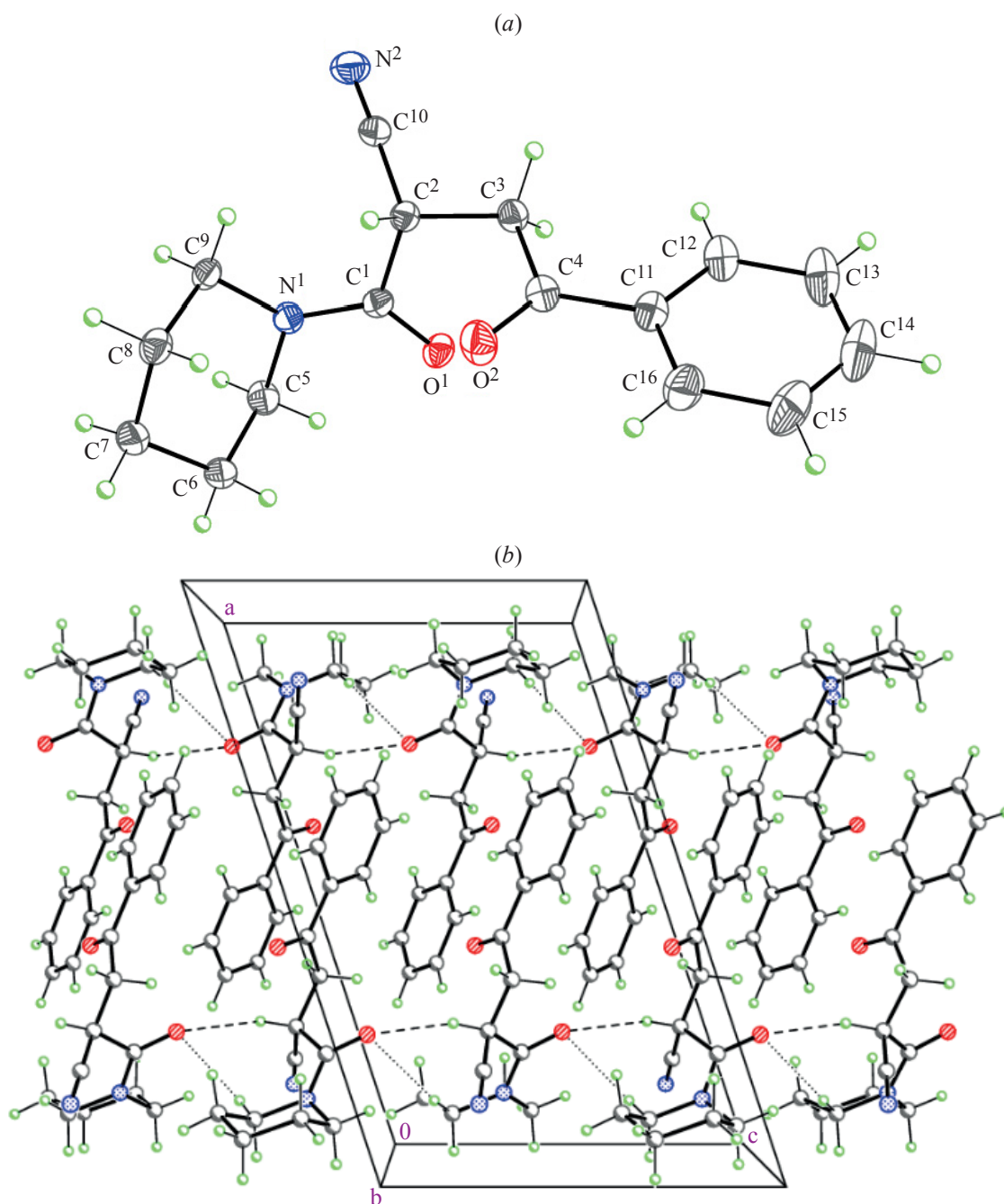


Рис. 1. Молекулярная структура соединения **3** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью (a). Кристаллическая структура соединения **3** (b) демонстрирует Н-связанные цепочки вдоль направления (001). Штриховыми и пунктирными линиями показаны межмолекулярные водородные связи С–Н \cdots О

ных связей (табл. 1). Так, достаточно прочные межмолекулярные водородные связи С–Н \cdots Н образуют зигзагообразные цепочки вдоль направления (100) (рис. 3), которые далее связаны в 3D-каркас посредством слабых межмолекулярных водородных связей С–Н \cdots О (рис. 3).

Строение соединения **11b** и соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 4. Общая конформация молекулы **11b** стабилизируется внутримолекулярной водородной связью С–Н \cdots О (табл. 1, рис. 4). Этилацетатный заместитель имеет типичную *транс-транс*-конформацию [торси-

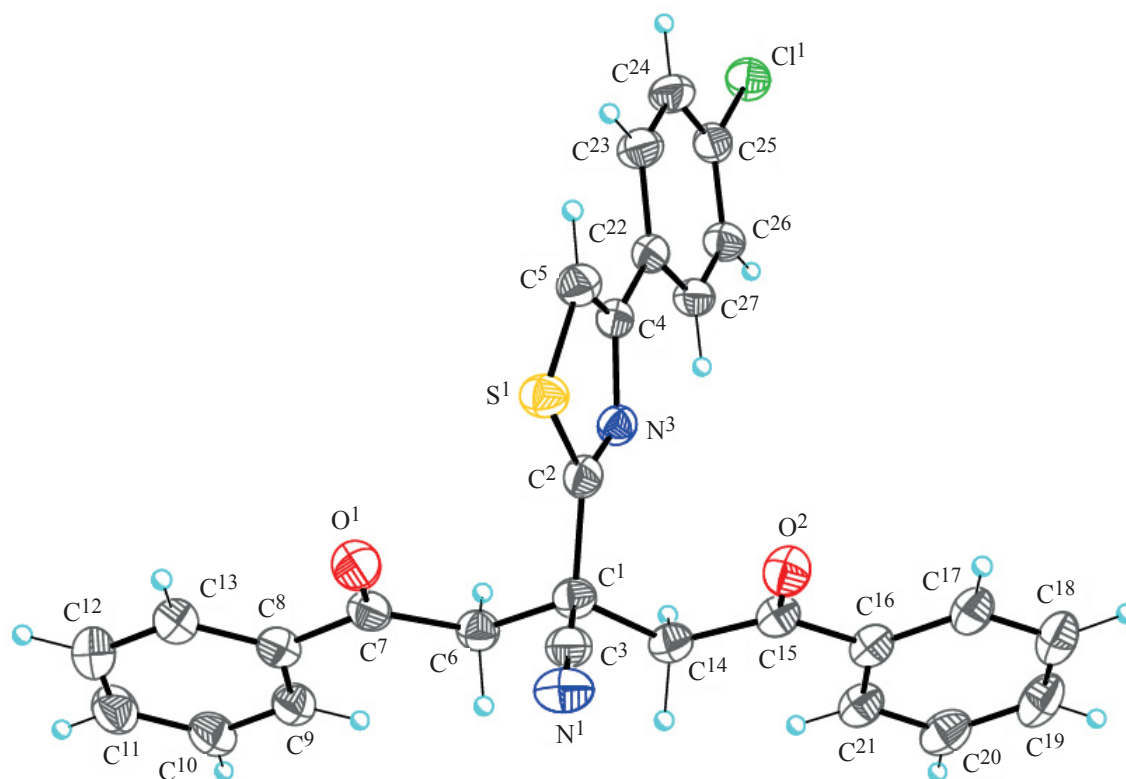


Рис. 2. Молекулярная структура соединения 7 в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью

онные углы $N^1-C^2-C^1-O^2$, $C^2-C^1-O^2-C^6$ и $C^1-O^2-C^6-C^7$ равны $178.36(12)^\circ$, $176.34(13)^\circ$ и $172.01(15)^\circ$, соответственно] и расположен практически перпендикулярно к центральному пиразольному ци-

клу [угол между соответствующими плоскостями равен $88.14(7)^\circ$]. Фенильный заместитель скручен относительно плоскости центрального пиразольного цикла на угол $59.56(7)^\circ$. Вследствие стерич-

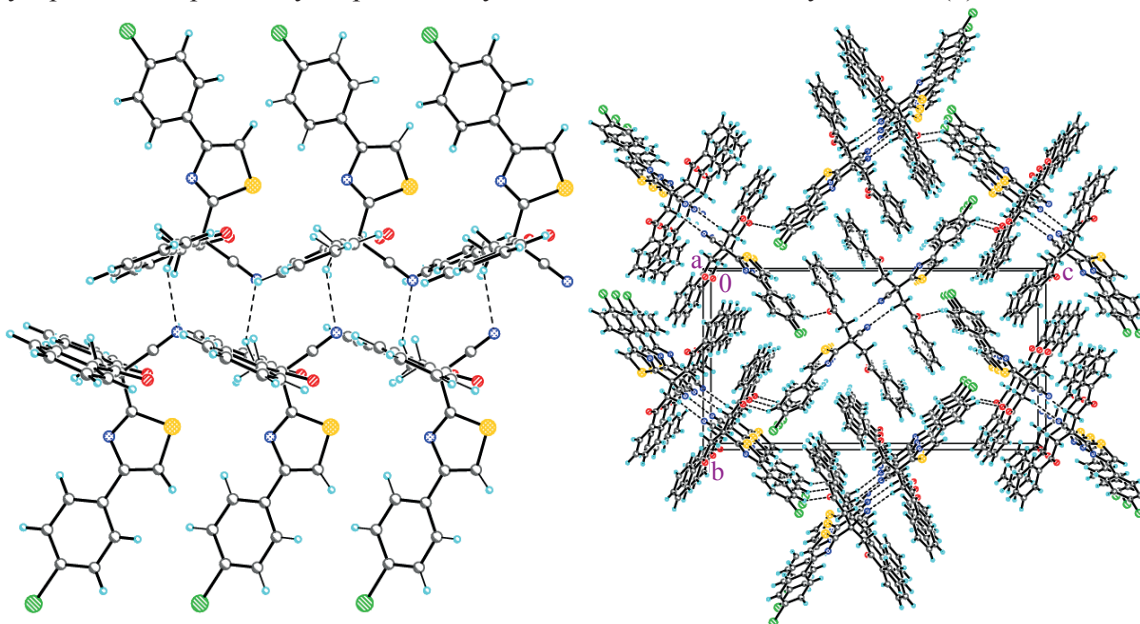


Рис. 3. Зигзагообразные Н-связанные цепочки молекул соединения 7. Штриховыми линиями показаны межмолекулярные водородные связи C–H...N. Кристаллическая структура соединения 7 в проекции на плоскость (100). Штриховыми линиями показаны межмолекулярные водородные связи

Таблица 1. Водородные связи в структурах соединений **3**, **7**, **11b** и **13**

Соединение	Связь D–H...A	Длина связи, Å			Угол (DHA), град
		d(D–H)	d(H...A)	d(D...A)	
3	C ² –H ² ...O ^{1a}	1.00	2.25	3.1485(15)	149.6
	C ⁹ –H ^{9B} ...O ¹	0.99	2.53	3.3657(17)	142.1
7	C ⁶ –H ^{6B} ...N ^{1b}	0.99	2.44	3.301(4)	145.6
	C ²⁴ –H ²⁴ ...O ^{1c}	0.95	2.58	3.384(4)	143.1
11b	C ² –H ^{2A} ...O ^{3d}	0.99	2.44	3.381(2)	159.3
	C ² –H ^{2B} ...N ^{4e}	0.99	2.45	3.414(2)	163.2
	C ⁶ –H ^{6A} ...O ^{1f}	0.99	2.46	3.349(2)	148.7
	C ¹⁵ –H ¹⁵ ...O ³	1.00	2.31	3.016(2)	126.8
	C ²⁴ –H ^{24B} ...O ^{3d}	0.98	2.38	3.268(2)	150.6
13	N ² –H ² ...N ³	0.79(2)	2.01(2)	2.670(2)	141(2)

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

^b Кристаллографические операции для генерации симметрически эквивалентных атомов: $x+1/2, -y+1/2, -z+1$

^c Кристаллографические операции для генерации симметрически эквивалентных атомов: $-x+1, y+1/2, -z+1/2$

^d Кристаллографические операции для генерации симметрически эквивалентных атомов: $x, y-1, z$

^e Кристаллографические операции для генерации симметрически эквивалентных атомов: $x, -y+3/2, z-1/2$

^f Кристаллографические операции для генерации симметрически эквивалентных атомов: $-x, -y+1, -z+1$

ческих эффектов между этилацетатным и фенильным заместителями оба атома азота пиразольного цикла N¹ и N² принимают пирамидальную конфигурацию [суммы валентных углов равны 350.8(4) и 351.9(4)°, соответственно]. Молекула соединения **11b** содержит асимметрический центр при атоме углерода C¹⁴. Кристалл соединения **3** представляет рацемат. В кристалле молекулы соединения **11b** образуют двухъярусные слои параллельно плоскости (100) за счет межмолекулярных водородных связей C–H...O и C–H...N (табл. 1, рис. 4). Слои расположены на ван-дер-ваальсовых расстояниях.

Строение соединения **13** и соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 5. Исключая изопропильный фрагмент, молекула **13** имеет практически плоское строение (среднеквадратичное отклонение неводородных атомов равно 0.096 Å), которое стабилизируется как наличием длинной цепи сопряженных связей [C=C–N=C–C(CN)=N–NH–C=C–C=C–C–C], так и внутримолекулярной водородной связи N²–H²...N³ (табл. 1, рис. 5). Изопропильный заместитель *гош*-ориентирован относительно тиазольного цикла [торсионный угол N³–C⁴–C¹²–C¹³ 46.0(2)°]. В кристалле молекулы соединения **13** образуют центро-

симметричные димеры за счет межмолекулярных невалентных взаимодействий S...N {S¹...N⁴ [1– x , –1– y , 1– z] 3.2662(19) Å} и S...S {S¹...S¹ [1– x , –1– y , 1– z] 3.4767(10) Å} (рис. 5). Димеры упакованы в стопки вдоль кристаллографической оси *b* и расположены на ван-дер-ваальсовых расстояниях (рис. 5).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Параметры элементарных ячеек и интенсивности отражений измерены на трехкружном рентгеновском дифрактометре Bruker APEX-II CCD (T 150 К, MoK $_{\alpha}$ -излучение, графитовый монохроматор, ω - и ϕ -сканирование с шагом 0.5°) (соединения **3**, **11b** и **13**) и синхротронной станции «РСА» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» с двухкоординатным детектором Rayonix SX165 CCD (T 100 К, λ 0.78790 Å, ϕ -сканирование с шагом 1.0°) (соединение **7**). Обработка экспериментальных данных проведена с помощью программы SAINT (соединение **3**, **11b** и **13**) [16] и iMOSFLM, входящей в комплекс программ CCP4 (соединение **7**) [17]. Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по программе SADABS (соединения **3**, **11b** и **13**) [18] и Scala (соедине-

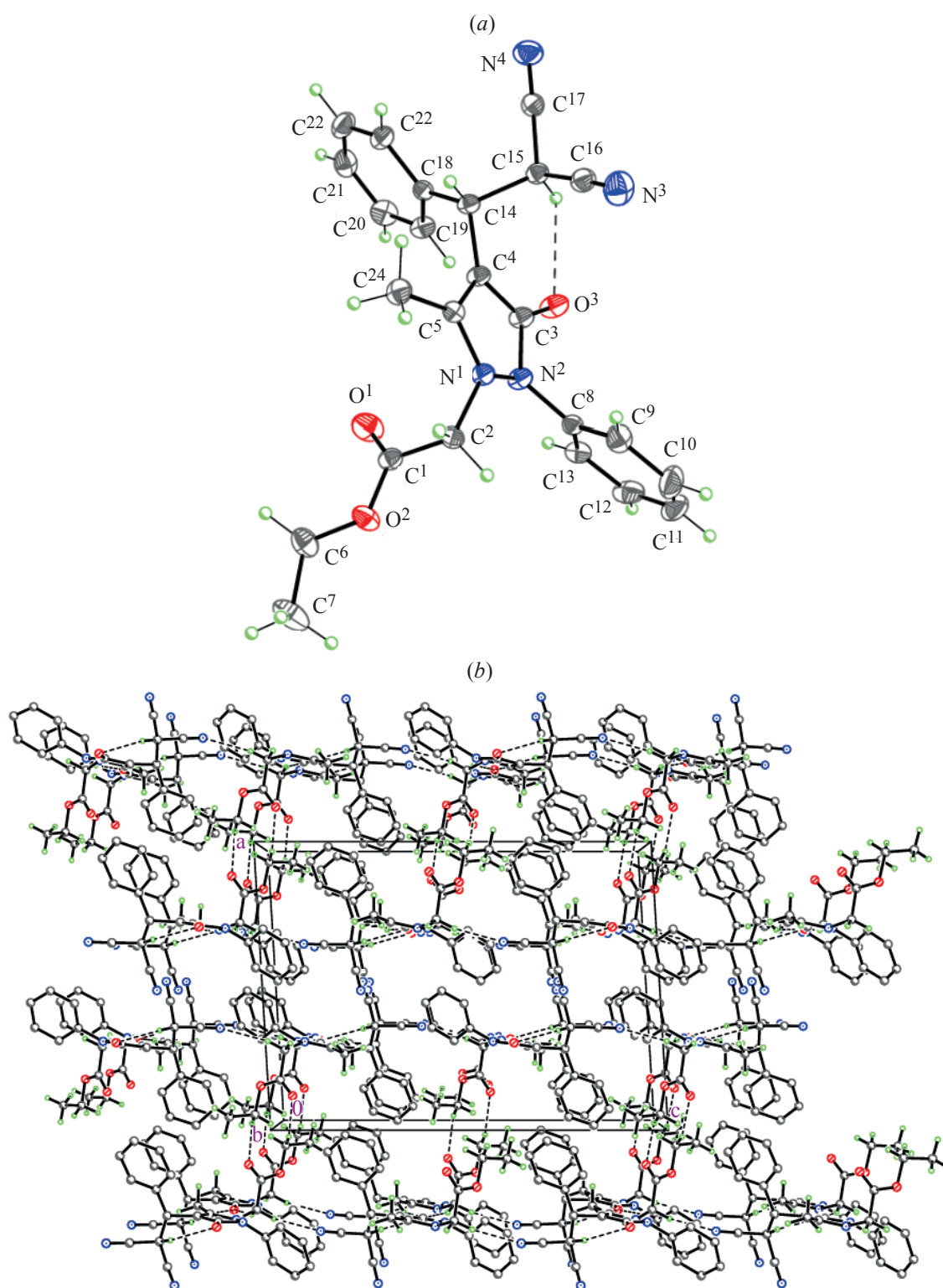


Рис. 4. Молекулярная структура соединения **11b** (a) в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью. Штриховой линией показана внутримолекулярная водородная связь C–H...O. Кристаллическая структура соединения **11b** (b) демонстрирует двухъярусные H-связанные слои, параллельные плоскости (100). Штриховыми линиями показаны водородные связи

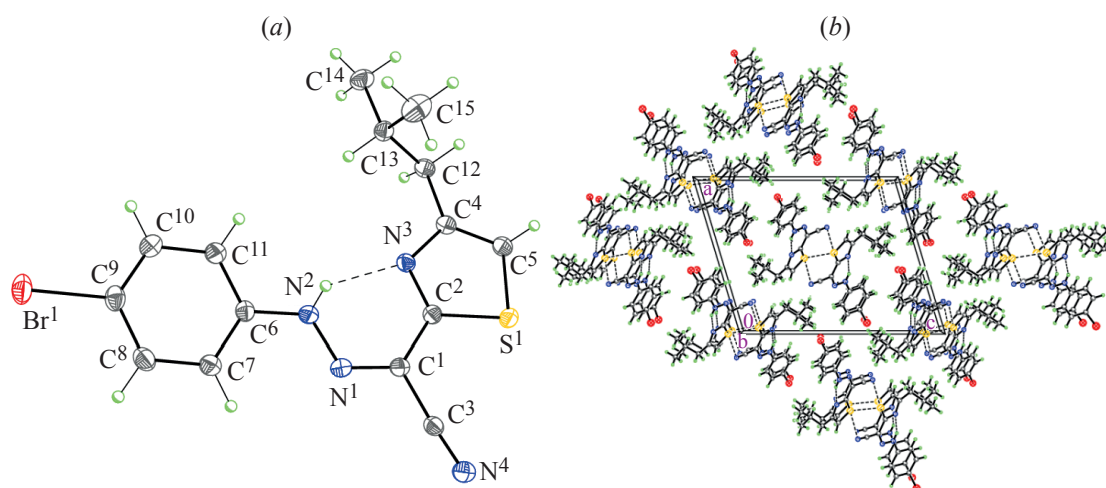


Рис. 5. Молекулярная структура соединения **13** (a) в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью. Штриховой линией показана внутримолекулярная водородная связь N–H...N. Кристаллическая структура соединения **13** (b) демонстрирует центросимметричные димеры, образованные в результате невалентных взаимодействий. Штриховыми линиями показаны внутримолекулярные водородные связи N–H...N и межмолекулярные невалентные взаимодействия S...N и S...S

ние **7**) [19]. Основные кристаллоструктурные данные и параметры уточнения представлены в табл. 2. Структуры определены прямым методом и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атом водорода аминогруппы в соединении **13** выявлен объективно в разностных Фурье-синтезах и уточнен изотропно с фиксированным параметром смещения [$U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{эКВ}}(\text{N})$]. Положения остальных атомов водорода во всех соединениях рассчитаны геометрически и включены в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель «наездника») и изотропными параметрами смещения [$U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{eq}}(\text{C})$ для CH_3 -групп и $U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$ для остальных групп]. Все расчеты проведены с использованием комплекса программ SHELXTL [20]. Таблицы координат атомов, длин связей, валентных и торсионных углов и анизотропных параметров смещения для соединений **3**, **7**, **11b** и **13** депонированы в Кембриджском Банке Структурных Данных, номера депонирования – CCDC 2154296 (соединение **3**), CCDC 2154297 (соединение **7**), CCDC 2154298 (соединение **11b**) и CCDC 2154299 (соединение **13**).

ИК спектры получали на приборе Varian Vertex 70 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрофотометре Varian VXR-400

(399.97 и 100 МГц соответственно) в растворах $\text{DMCO-}d_6$, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры снимали на спектрометре Agilent 1100 Series с селективным детектором Agilent LS/MSDLS (образцы вводили в матрице CH_3COOH , ионизация ЭУ, 70 эВ) (соединения **7**, **9**, **11a** и **15**). Для остальных соединений масс-спектры получали на масс-спектрометре высокого разрешения Orbitrap Elite. Образец для HRMS растворяли в 1 мл DMCO , разбавляли в 100 раз 1%-ной HCOOH в CH_3CN , вводили шприцевым насосом со скоростью 40 мкл/мин в источник ионизации электро-распылением. Потоки газов источника были отключены, напряжение на игле составляло 3.5 кВ, температура капилляра 275°C. Масс-спектр регистрировали в режимах положительных и отрицательных ионов в орбитальной ловушке с разрешением 480000. Внутренние калибранты – ион $2\text{DMCO}+\text{H}^+$ (m/z 157.03515) в положительных ионах и додецилсульфат-анион (m/z 265.14789) в отрицательных ионах. Элементный анализ осуществляли на приборе Perkin Elmer CHN-analyser. Температуру плавления определяли на блоке Кофлера. Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон–гексан (3:5), проявление парами йода и УФ-облучением. Страна-производитель приборов – США, а реактивов (Aldrich) – США.

Таблица 2. Кристаллоструктурные данные соединений **3**, **7**, **11b** и **13**

Характеристика	Соединение			
	3	7	11b	13
Брутто-формула	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₂	C ₂₇ H ₁₉ ClN ₂ O ₂ S	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₃	C ₁₅ H ₁₅ BrN ₄ S
Молекулярная масса	270.32	470.95	414.45	363.27
Размеры монокристалла, мм	0.08×0.12×0.35	0.03×0.15×0.18	0.15×0.20×0.30	0.15×0.15×0.20
Сингония	Моноклинная	Ромбическая	Моноклинная	Моноклинная
Пространственная группа	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
<i>a</i> , Å	15.9767(8)	6.0380(12)	14.5299(8)	15.0842(7)
<i>b</i> , Å	9.3060(3)	14.0201(10)	7.4860(4)	5.7732(3)
<i>c</i> , Å	10.1577(4)	26.5592(14)	20.0063(13)	18.8802(8)
α, град	90	90	90	90
β, град	108.226(2)	90	93.383(2)	106.744(2)
γ, град	90	90	90	90
<i>V</i> , Å ³	1434.47(10)	2248.3(5)	2172.3(2)	1574.46(13)
<i>Z</i>	4	4	4	4
<i>d</i> _с , г·см ⁻³	1.252	1.391	1.267	1.533
<i>F</i> (000)	576	976	872	736
μ, мм ⁻¹	0.083	0.380	0.086	2.742
θ _{макс} , град	2.68–28.71	1.70–30.73	2.41–29.60	2.25–34.38
Измеренных отражений	13384	36812	26479	28099
Независимых отражений, <i>R</i> _{int}	3685, 0.037	5090, 0.060	6100, 0.053	5911, 0.046
Наблюденных отражений [с <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	2622	4296	4499	4321
Уточняемых параметров	181	299	282	195
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.046	0.042	0.059	0.052
w <i>R</i> ₂ (все данные)	0.110	0.111	0.124	0.087
GOF по <i>F</i> ²	1.029	1.048	1.053	1.081
<i>T</i> _{мин} ; <i>T</i> _{макс}	0.963; 0.987	0.930; 0.980	0.966; 0.981	0.600; 0.660
Коэффициент экстинкции	–	0.036(3)	–	–
Δρ _{макс} ; Δρ _{мин} , е·Å ⁻³	0.295; –0.184	0.280; –0.289	0.307; –0.259	0.538; –0.578

4-Оксо-2-(пиперидин-1-карбонил)-4-фенилбутанонитрил (3). К перемешиваемой смеси 2.4 г (10 ммоль) 3-оксо-3-(пиперидин-1-ил)пропанонитрила (**1**) в 10 мл ДМФА при 20°C последовательно прибавляли 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного

водного раствора КОН и 2.0 г (10 ммоль) ω-фен-ацилбромида **2a**, перемешивали 5 ч и разбавляли равным объемом воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали и последовательно промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 2.1 г (79%),

бесцветный мелкокристаллический порошок, т.пл. 132–134°C (диоксан). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2240 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1686, 1650 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.28–1.51 уш.с (2H , CH_2), 1.55–1.73 уш.с [4H , $(\text{CH}_2)_2$], 3.39–3.43 уш.с (2H , NCH_2), 3.51–3.68 м (3H , CH_2CO , NCH_2), 3.87 д.д (1H , CH_2CO , J 9.0, 18.0 Гц), 4.68 д (1H , $\text{HC}-\text{CN}$, J 9.0 Гц), 7.55 т ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.4 Гц), 7.67 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.4 Гц), 8.01 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 23.8, 25.3, 25.7, 28.9, 37.6, 43.3, 46.5, 118.3, 128.2 (2C), 128.8 (2C), 133.7, 135.6, 162.0, 195.7. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 271.1468 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. M 271.1368.

2-{4-[2-(2-Оксо-2-фенилэтокси)фенил]тиазол-2-ил}-5-фенилпента-2,4-диенонитрил (5) получали аналогично соединению **3**, исходя из 3.3 г (10 ммоль) 2,4-диенонитрила **4** и 2.0 г (10 ммоль) ω -фенацилбромида **2a**. Выход 3.7 г (82%), желтые кристаллы, т.пл. 199–200°C (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2204 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1715 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 5.78 с (2H , CH_2), 7.14 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.5 Гц), 7.26–7.38 м (4H , $3\text{H}_{\text{аром}}$, $\text{CH}=\text{}$), 7.41–7.49 м ($4\text{H}_{\text{аром}}$), 7.58 т ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.68 т ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 8.10 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 8.15 д (1H , $=\text{CH}$, J 11.2 Гц), 8.33 д (1H , $\text{CH}=\text{}$, J 6.2 Гц), 8.85 с (1H , $\text{CH}^5_{\text{тиазола}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 66.8, 71.4, 106.5, 113.5, 115.8, 120.0, 121.5, 122.2, 124.0, 128.3 (3C), 128.5 (2C), 129.3 (3C), 129.6, 129.9, 134.4, 134.6, 135.7, 145.8, 146.2, 151.8, 155.5, 160.1, 194.6. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 449.1328 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. M 449.1245.

4-Оксо-2-(2-оксо-2-фенилэтил)-4-фенил-2-[4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил]бутанонитрил (7) получали аналогично соединению **3**, исходя из 2.4 г (10 ммоль) замещенного тиазола **6** и 4 г (20 ммоль) ω -фенацилбромида **2a**. Выход 3.7 г (78%), бесцветные иглообразные кристаллы, т.пл. 203–205°C (BuOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2246 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1712 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.23 д (2H , CH_2 , 2J 18.2 Гц), 4.37 д (2H , CH_2 , 2J 18.2 Гц), 7.40 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц), 7.54 т ($4\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц), 7.67 т ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.3 Гц), 7.79 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц), 7.99 д ($4\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.5 Гц), 8.16 с (1H , $\text{CH}^5_{\text{тиазола}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 47.1 (3C), 116.6, 121.1, 128.1 (2C), 128.5 (4C), 129.2 (2C), 129.3 (4C), 132.9, 133.1, 134.3 (3C), 136.3, 152.6, 168.7, 195.7 (2C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 471.2 (100) [$M + 1$] $^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$. M 470.97.

***N*-(4-Метоксифенил)-2-[4-(2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)тиазол-2-ил]-*N*-(2-оксо-2-фенилэтил)-ацетамид (9)** получали аналогично соединению **3**, исходя из 3.9 г (10 ммоль) замещенного ацетамида **8**. Выход 3.8 г (75%), светло-желтый порошок, т.пл. 240–242°C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1716, 1691, 1672 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.04 д (1H , CH_2 , 2J 16.5 Гц), 3.47 д (1H , CH_2 , 2J 16.5 Гц), 4.11 д (1H , CH_2 , 2J 18.4 Гц), 4.34 д (1H , CH_2 , 2J 18.4 Гц), 6.77 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.11–7.52 м ($6\text{H}_{\text{аром}}$), 7.55–7.71 м ($6\text{H}_{\text{аром}}$), 8.10 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 8.43 с (1H , $\text{CH}^5_{\text{тиазола}}$), 8.65 с (1H , $\text{CH}^4_{\text{кумарина}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.5, 46.4, 51.7, 55.5, 91.9, 92.4, 113.9 (2C), 115.1, 119.8, 121.4, 122.0, 126.7, 127.3, 128.3 (2C), 128.4 (2C), 128.6 (2C), 129.3 (2C), 129.5 (2C), 140.0, 146.5, 159.8, 173.3, 197.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 511.2 (100) [$M + 1$] $^+$. $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. M 510.56.

2-{[5-Метил-3-оксо-(2-оксо-2-фенилэтил)-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил](фенил)-метил}малонитрил (11a) получали аналогично соединению **3**, исходя из 3.3 г (10 ммоль) замещенного пиразола **10** и 2.0 г (10 ммоль) ω -фенацилбромида **2a**. Выход 3.8 г (85%), светло-желтые кристаллы, т.пл. 165–167°C (BuOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2257 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1694 ($\text{C}=\text{O}$), 1639 ($\text{NC}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.24 с (3H , Me), 4.82 д [1H , $\text{CH}(\text{CN})_2$, J 11.2 Гц], 5.23 д (1H , CH_2 , 2J 19.1 Гц), 5.37 д (1H , CH_2 , 2J 19.1 Гц), 5.87 д (1H , PhCH , J 11.2 Гц), 7.23 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.5 Гц), 7.24–7.35 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.41 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.5 Гц), 7.43–7.49 м ($4\text{H}_{\text{аром}}$), 7.61 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.4 Гц), 7.65 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.5 Гц), 7.79 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 10.7, 26.8, 42.1, 52.9, 103.2, 114.4 (2C), 125.5 (2C), 127.8, 128.4 (2C), 129.3 (4C), 129.4 (3C), 129.7 (3C), 134.6, 134.9, 139.6, 154.7, 165.0, 193.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 447.2 (100) [$M + 1$] $^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5$. M 446.5.

Этил-2-[4-(2,2-дициано-1-фенилэтил)-5-метил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-1-ил]ацетат (11b) получали аналогично соединению **3**, исходя соответственно из 3.3 г (10 ммоль) замещенного пиразолона **10** и 1.1 мл (10 ммоль) этилбромацетата **2b**. Выход 3.2 г (77%), желтый порошок, т.пл. 159–161°C (BuOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2255 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1718, 1687 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.92 т (3H , MeCH_2 , J 7.1 Гц), 2.29 с

(3H, Me), 3.90 к (2H, OCH₂, *J* 7.1 Гц), 4.35 д (1H, NCH₂, ²*J* 18.1 Гц), 4.54 д (1H, NCH₂, ²*J* 18.1 Гц), 4.82 д (1H, PhCH₂, *J* 10.7 Гц), 5.85 д [1H, CH(CN), *J* 10.7 Гц], 7.24 д (2H_{аром}, *J* 7.6 Гц), 7.30 т (1H_{аром}, *J* 7.2 Гц), 7.34–7.39 м (3H_{аром}), 7.49 т (2H_{аром}, *J* 7.8 Гц), 7.61 д (2H_{аром}, *J* 7.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 10.3, 13.7, 26.2, 41.6, 48.1, 61.1, 104.5, 113.9, 124.6 (2C), 127.3, 127.9 (3C), 128.0, 128.8 (3C), 129.4, 134.3, 138.1, 154.7, 164.6, 166.7. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 415.1764 [*M* + H]⁺. C₂₄H₂₂N₄O₃. *M* 415.1692.

N'-(4-Бромфенил)-5-изобутилтиазол-2-карбогидразоноилцианид (13). Смесь 2.8 г (10 ммоль) производного цианотиоацетамида **12** и 1.8 г (10 ммоль) α-бромкетона **2c** в 20 мл ДМФА при 20°C перемешивали 2 ч и оставляли. Через 24 ч реакционную смесь разбавляли равным объемом воды и отфильтровывали образовавшийся осадок. Промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 2.7 г (74%), темно-красные иглообразные крупные кристаллы, т.пл. 106–108°C (BuOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3335 (NH), 2210 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.88 д (3H, Me, *J* 6.6 Гц), 0.94 д (3H, Me, *J* 6.6 Гц), 1.86–2.17 м [1H, CH(Me)₂], 2.56 д и 2.74 д (2H, CH₂CH, *J* 7.0 Гц), 7.28 с и 7.31 с (1H, CH⁵_{тиазола}), 7.32 д (2H_{аром}, *J* 8.9 Гц), 7.51 д (2H_{аром}, *J* 8.9 Гц), 11.85 уш.с и 14.00 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 22.2 (2C), 27.9, 28.1, 109.8, 111.2, 115.2, 117.0 (2C), 132.2 (2C), 132.5, 142.8, 156.7, 163.1. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 363.0278 [*M* + H]⁺. C₁₅H₁₅BrN₄S. *M* 363.0201.

Этил-2-[4-(2-оксо-2H-хромен-3-ил)тиазол-2-ил]ацетат (15) получали аналогично соединению **13**, исходя соответственно из 2.7 г (10 ммоль) α-бромкетона **2d** и 1.5 г (10 ммоль) этил-3-амино-3-тиоксопропаноата (**14**). Выход 2.7 г (85%), желтый порошок, т.пл. 195–197°C (BuOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1719, 1714 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.16 т (3H, Me, *J* 6.2 Гц), 4.16–4.25 м (4H, MeCH₂, CH₂C=O), 7.36 т (1H_{аром}, *J* 8.3 Гц), 7.42 д (1H_{аром}, *J* 8.2 Гц), 7.62 т (1H_{аром}, *J* 8.3 Гц), 7.89 д (1H_{аром}, *J* 7.8 Гц), 8.38 с (1H, CH⁵_{тиазола}), 8.79 с (1H, CH⁴_{кумарина}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 316.0 (100) [*M* + 1]⁺. C₁₆H₁₃NO₄S. *M* 315.35.

Этил-1-[4-(2-оксо-2H-хромен-3-ил)тиазол-2-ил]циклопропанкарбоксилат (17). К переме-

шиваемой смеси 3.15 г (10 ммоль) соединения **15** в 20 мл ДМФА при 20°C последовательно прибавляли 4.0 мл (10 ммоль) NaOH и 0.9 мл (10 ммоль) 1,2-дибромэтана **16**, перемешивали 4 ч и вновь прибавляли такое же количество щелочи. Затем реакционную смесь оставляли на 24 ч, после чего разбавляли равным объемом воды и отфильтровывали образовавшийся осадок. Промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 2.4 г (71%), коричневые пластинчатые кристаллы, т.пл. 155–157°C (BuOH), при УФ-облучении флуоресцируют. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1714 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.22 т (3H, Me, *J* 7.0 Гц), 1.84 д [4H, (CH₂)₂, *J* 7.0 Гц], 4.17 к (2H, OCH₂, *J* 7.0 Гц), 7.36 т (1H_{аром}, *J* 7.3 Гц), 7.40 д (1H_{аром}, *J* 8.2 Гц), 7.59 т (1H_{аром}, *J* 7.7 Гц), 7.85 д (1H_{аром}, *J* 7.5 Гц), 8.26 с (1H, CH⁵_{тиазола}), 8.69 с (1H, CH⁴_{кумарина}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 14.1, 22.3 (2C), 26.8, 61.4, 115.8, 119.2, 120.3, 125.6, 129.0, 132.4, 139.6, 145.4, 152.8, 158.9, 166.7, 167.5, 171.7. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 342.0797 [*M* + H]⁺. C₁₈H₁₅NO₄S. *M* 342.0722.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показано, что направление алкилирования производных малонитрила α-бромкарбонильными соединениями определяется набором заместителей в их молекулах. Установлено, что могут затрагиваться в процессе алкилирования реакционные центры, такие как группы CH₂, S, NH и OH. Данный подход позволяет синтезировать новые полифункционализированные молекулы линейного строения, а также производные циклопропана и тиазола.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fleming F.F., Shook B.C. *Tetrahedron*. **2002**, *58*, 1–23. doi 10.1016/s0040-4020(01)011
2. Hassan E.A., Elmaghraby A.W. *Int. J. Innov. Sci. Res.* **2015**, *16*, 11–46.
3. Брицун В.Н., Есипенко А.Н., Лозинский М.О. *ХГС*. **2008**, *44*, 1763–1800. [Britsun V.N., Esipenko A.N., Lozinskii M.O. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, *44*, 1429–1459.] doi 10.1007/s10593-009-0214-x
4. Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г. *Усп. хим.* **2018**, *87*, 1–27. [Dyachenko V.D., Dyachenko I.V., Nenaïdenko V.G. *Russ. Chem. Rev.* **2018**, *87*, 1–27.] doi 10.1070/tcr4760
5. *α-Цианотиоацетамид*. Ред. А.М. Магеррамов, Н.Г. Шихалиев, В.Д. Дяченко, И.В. Дяченко, В.Г. Ненайденко. М.: Техносфера, **2018**.
6. Дяченко В.Д., Павлова А.Н. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 1728–1731. [Dyachenko V.D., Pavlova A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1693–1696.] doi 10.1134/s1070428015120040
7. Дяченко В.Д., Торопов А.Н., Русанов Э.Б. *ХГС*. **2015**, *51*, 31–33. [Dyachenko V.D., Toropov A.N., Rusanov E.B. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 31–33.] doi 10.1007/s10593-015-1655-z
8. Дяченко В.Д. *ХГС*. **2005**, *41*, 1351–1354. [Dyachenko V.D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, *41*, 1147–1150.] doi 10.1007/s10593-005-0294-1
9. Дяченко В.Д., Чернега А.Н. *ЖОрХ*. **2006**, *42*, 967–969. [Dyachenko V.D., Chernega A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 945–948.] doi 10.1134/s1070428006070013
10. Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталеv В.Н., Торочешников В.Н., Ненайденко В.Г. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 1771–1775. [Dyachenko I.V., Dyachenko V.D., Dorovatovskii P.V., Khrustalev V.N., Torocheshnikov V.N., Nenaïdenko V.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1785–1789.] doi 10.1134/s1070428018120072
11. Дяченко В.Д. *ЖОХ*. **2004**, *74*, 701–702. [Dyachenko V.D. *Russ. J. Gen. Chem.* **2004**, *74*, 641–642.] doi 10.1023/B:RUGC.0000031876.17660.b5
12. Дяченко В.Д., Чернега А.Н., Дяченко С.В. *ЖОХ*. **2012**, *82*, 634–638. [Dyachenko V.D., Chernega A.N., Dyachenko S.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2012**, *82*, 720–724.] doi 10.1134/S1070363212040184
13. Pevarello P., Amici R., Villa M., Salom B., Vulpetti A. Пат. 6784198 (**2004**). США. *РЖХим.* **2005**. 05.07-190.135П.
14. Haap W., Hölzl W., Ochs D., Puchtler K., Schnyder M. Заявка 1103180 (**2000**). ЕПВ. *РЖХим.* **2001**. 01.17-190.327П.
15. Eltyshev A.K., Dzhumaniyazov T.H., Suntsova P.O., Minin A.S., Pozdina V.A., Dehaen W., Benassi E., Belskaya N.P. *Dyes Pigm.* **2020**, *108836*, 1–15. doi 10.1016/j.dyepig.2020.10883
16. Bruker, SAINT, Bruker AXS Inc., Madison, WI, **2012**.
17. Battye T.G.G., Kontogiannis L., Johnson O., Powell H.R., Leslie A.G.W. *Acta Crystallogr., Sect. D.* **2011**, *67*, 271–281. doi 10.1107/S0907444910048675
18. Sheldrick G.M. *SADABS*, Bruker/Siemens Area Detector Absorption Correction Program; Bruker AXS Inc., Madison, WI, **2003**.
19. Evans P.R. *Acta Crystallogr., Sect. D.* **2006**, *62*, 72–82. doi 10.1107/S0907444905036693
20. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr. Sect. C.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218

Selectivity of Alkylation of Malononitrile Derivatives by α -Bromocarbonyl Compounds

I. V. Dyachenko^a, V. D. Dyachenko^a, P. V. Dorovatovskii^b,
V. N. Khrustalev^{c, d}, and V. G. Nenajdenko^{e, *}

^a Lugansk State Pedagogical University, ul. Oboronnaya, 2, Lugansk, 91011 Ukraine

^b National Research Center "Kurchatov Institute", ul. Akademika Kurchatova, 1, Moscow, 123182 Russia

^c Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), ul. Miklukho-Maklaya, 6, Moscow, 117198 Russia

^d Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Leninsky prosp., 47, Moscow, 119991 Russia

^e Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 1, Moscow, 119991 Russia

*e-mail: nenajdenko@gmail.com

Received March 3, 2022; revised March 14, 2022; accepted March 16, 2022

The selectivity of the alkylation of malononitrile derivatives with α -bromocarbonyl compounds was studied. Structure of some of the reaction products was studied by X-ray diffraction.

Keywords: alkylation, α -bromocarbonyl compounds, 1,2-dibromoethane, cyclopropane, thiazole, pyrazol-3-one, X-ray structural analysis

СИНТЕЗ АЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ 2-(ПОЛИФТОРИНДАН-5-ИЛ)-1*H*-ИМИДАЗОЛ-1-ОЛОВ

© 2022 г. И. А. Оськина*, В. И. Краснов, И. Ю. Багрянская, А. С. Виноградов,
В. Е. Платонов, А. Я. Тихонов

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

Поступила в редакцию 09.03.2022 г.
После доработки 28.03.2022 г.
Принята к публикации 30.03.2022 г.

При взаимодействии алифатических 1,2-гидроксиаминооксимов с перфториндан-5-карбальдегидом в метаноле образуются алкилзамещенные 2-(полифториндан-5-ил)-1*H*-имидазол-1-олы. Из данных рентгеноструктурного анализа следует, что алкилзамещенные 2-(6-гидрокси-1,1,2,2,3,3,4,7-октафториндан-5-ил)-1*H*-имидазол-1-олы в кристалле существуют в *N*-оксидной форме.

Ключевые слова: алифатические 1,2-гидроксиаминооксимы, перфториндан-5-карбальдегид, 1-гидрокси-1*H*-имидазолы, конденсация, PCA

DOI: 10.31857/S0514749222120060, **EDN:** MXJAGM

ВВЕДЕНИЕ

Известные производные имидазола с фторароматическими заместителями [1–3] проявляют нейропротекторную [4], антигипертензивную [5, 6], противораковую [7] и противовирусную активность [8], могут применяться в качестве агрохимикатов и препаратов для медицинской химии [4]. В этой связи синтез новых производных имидазолов, содержащих перфторароматические заместители, при взаимодействии алифатических 1,2-гидроксиаминооксимов с перфторароматическими альдегидами является актуальным для поиска биологически активных соединений этого класса. Ранее нами были получены 1-гидрокси-2-перфторарил-1*H*-имидазолы, содержащие пентафторфенильный или *n*-трифторметилтетрафторфенильный заместитель в имидазольном кольце, и на их основе синтезированы 2-перфторарил-1*H*-имидазолы [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

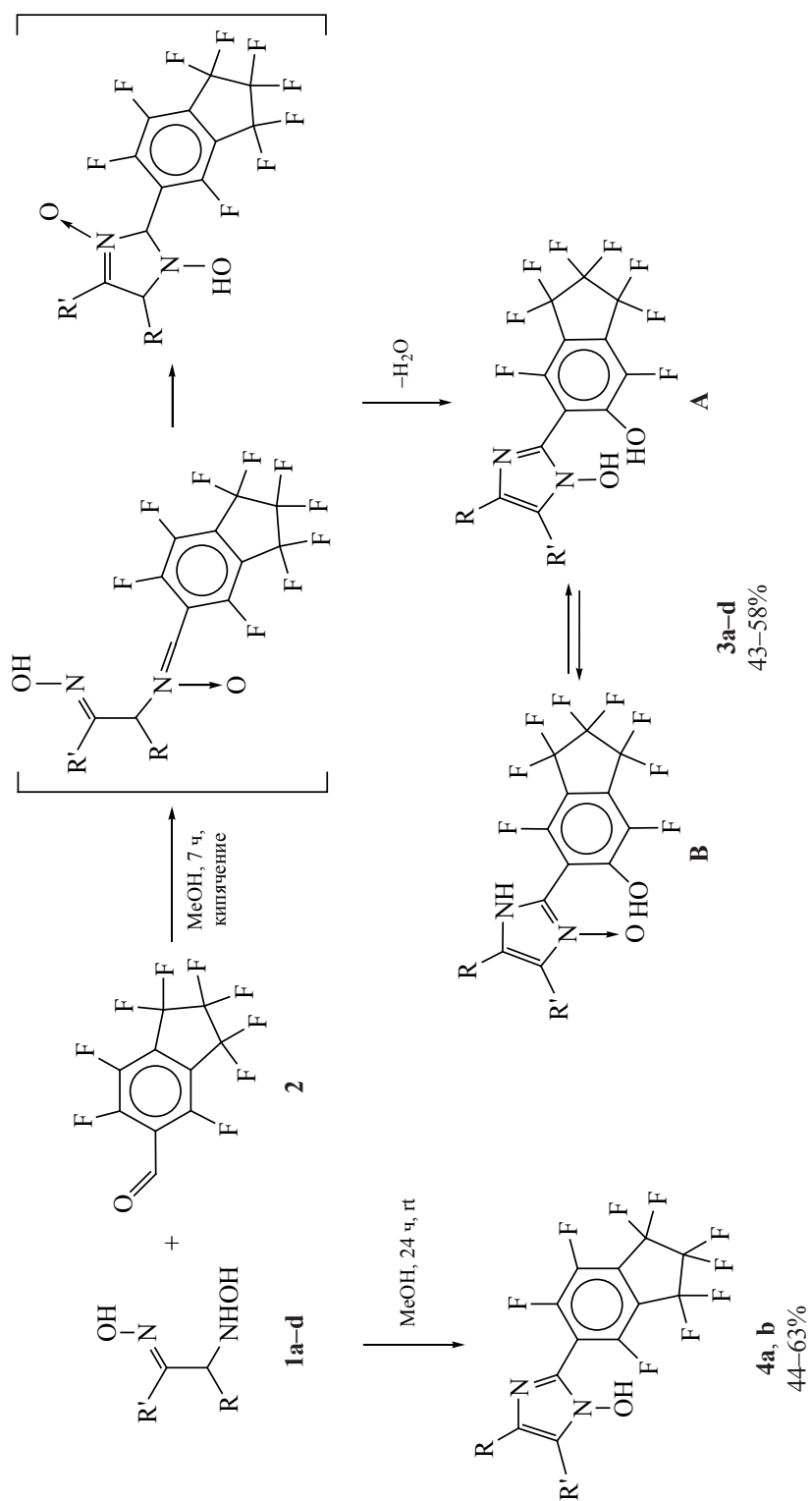
В продолжение наших исследований по синтезу 1-гидрокси-2-перфторарил-1*H*-имидазолов с целью получения новых биологически активных

производных имидазолов нами было осуществлено взаимодействие алифатических 1,2-гидроксиаминооксимов с перфториндан-5-карбальдегидом в метаноле при различных температурах.

При кипячении алифатических 1,2-гидроксиаминооксимов **1a–d** с перфториндан-5-карбальдегидом **2** в метаноле (схема 1) образуются алкилзамещенные 2-(6-гидрокси-1,1,2,2,3,3,4,7-октафториндан-5-ил)-1*H*-имидазол-1-олы **3a–d**, в которых атом фтора в положении 6 замещен на гидроксигруппу.

Наличие второй группы, содержащей кислый водород, а именно гидроксигруппы в индановом остове соединений **3a–d** подтверждается двумя уширенными сигналами протонов с химическими сдвигами ~ 14 и ~ 16 м.д. в спектрах ЯМР ¹H. В спектре ЯМР ¹³C сигнал атома углерода C^{6'} инданового остова соединений **3a–d**, связанного с гидроксигруппой, отличается от сигналов атомов углерода C^{4'} и C^{7'} отсутствием расщепления с большой константой ¹J_{C-F} и имеет химический сдвиг, характерный для фенолов, ~ 159 м.д.

Схема 1



R, R' = Me (**a**), R + R' = (CH₂)₄ (**b**), R + R' = (CH₂)₅ (**c**), R + R' = (CH₂)₆ (**d**).

Анализ спектров ЯМР ^{19}F соединений **3a–d** (рис. 1) подтверждает расположение 2 атомов фтора в ароматическом цикле индана в положениях 4' и 7'. В пользу такого взаимного расположения атомов фтора свидетельствует значение константы спин-спинового взаимодействия (КССВ) ~ 18 Гц и расщепление в триплет сигналов атомов фтора в положениях 4' и 7' на соседних CF_2 -фрагментах. Значения триплетных констант сигналов атомов фтора в положениях 4' и 7' находятся в диапазоне $\sim 7\text{--}8$ Гц, значения триплетных констант сигналов атома фтора в положении 7' несколько больше, чем в положении 4'.

Известно, что нуклеофильное замещение атома фтора в перфторароматическом кольце перфторинданового остова под действием оснований в водных или спиртовых средах протекает с образованием гидроксипроизводных [10, 11]. В нашем случае, вероятно, под действием воды, образующейся в ходе реакции, происходит замещение атома фтора на гидроксигруппу в положении 6 перфторинданового остова.

Рентгеноструктурный (РСА) анализ для соединения **3a** выполнен на дифрактометре КАРРА АРЕХ II (Bruker) с двухкоординатным ССD детектором (МоК α -излучение, графитовый монохроматор), где при 296(2) К методом ω -ф сканирования в пределах до $2\theta = 50^\circ$ было измерено 12512 отражений, из которых 2520 независимы ($R_{\text{int}} 0.1296$). Кристаллы соединения ромбические со следующими кристаллографическими характеристиками: $a 10.898(3)$ Å, $b 11.082(3)$ Å, $c 24.261(7)$ Å, $V 2930(1)$ Å 3 , пространственная группа $Pbca$, $Z 8$, $d_{\text{выч}} 1.760$ г/см 3 , $\mu 0.186$ мм $^{-1}$. Поправки на поглощение введены с помощью программы SADABS [12], которая использует многократные измерения одних и тех же отражений при разных ориентациях кристалла. Модель структуры найдена прямым методом и уточнена в анизотропном приближении тепловых колебаний неводородных атомов с помощью комплекса программ SHELXTL [13]. Атомы водорода, связанные с атомами углерода, уточнялись с привязкой к соответствующим атомам (модель наездника). Для локализации атомов Н на атомах кислорода и азота был проведен разностный синтез карт электронной плотности, который показал наличие разностных пиков электронной

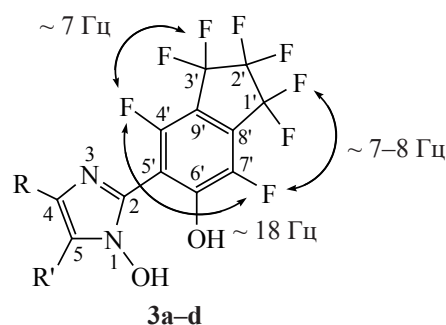


Рис. 1. Константы спин-спинового взаимодействия $J_{\text{Фаром-Ф}}$ и нумерация атомов в ЯМР спектрах соединений **3a–d**

плотности возле атомов N^3 и O^2 (H^1 и H^2 соответственно), координаты которых были уточнены изотропно (изотропные тепловые параметры Н составляли 1.2 от величины $U_{\text{экв}}$ связанного атома). Окончательное уточнение структуры провели по всем F^2 до $wR_2 0.2085$, $S 1.05$, уточняли 241 параметр ($R_1 0.0891$ для $1182 I > 2\sigma$). Довольно высокое значение R -фактора объясняется очень маленькими размерами кристаллов (толщина игольчатых кристаллов составляла менее 0.01 мм). CIF файл, содержащий полную информацию об исследованной структуре, был депонирован в Кембриджском банке структурных данных (CCDC) под номером 2152385 и может быть свободно получен по запросу на интернет-сайте [14]. По данным РСА соединение **3a** в кристалле находится в N -оксидной форме (рис. 2).

Имидазол-1-олы **3a–d** могут существовать в растворе в виде смеси 2 таутомерных форм **A** и **B** (схема 1). Показано [15], что 2-(2-гидрокси-фенил)-4,5-диметил-1*H*-имидазол-1-ол, имеющий сходный с соединением **3a** имидазольный фрагмент, существует в растворе в ДМСО в форме N -оксида.

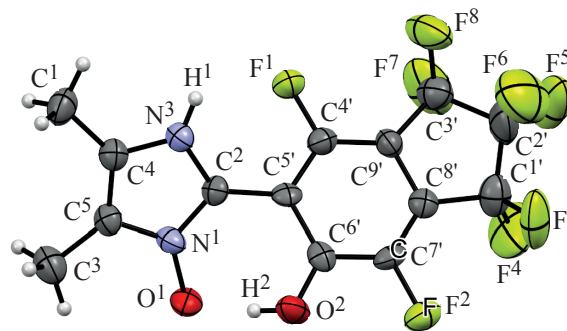


Рис. 2. Пространственное строение молекулы **3a** по данным РСА

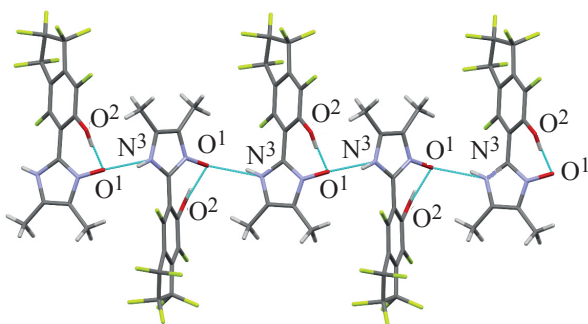


Рис. 3. Бесконечные цепи вдоль оси *a* в кристалле **3a**

На рис. 2 показано пространственное строение молекулы **3a** по данным РСА. Геометрические параметры молекулы соединения **3a** в пределах 3σ соответствуют среднестатистическим величинам [16].

В кристалле в молекуле **3a** наблюдается сильная внутримолекулярная водородная связь O²–H···O¹ (рис. 3) с параметрами: O²–H 0.82(6) Å, H···O¹ 1.63(5) Å, O²···O¹ 2.431(7) Å, угол O²–H···O¹ 164(8)°. Основным структурообразующим взаимодействием в кристалле является водородная связь N³–H···O¹, за счет которой образуются бесконечные цепи вдоль оси *a*, параметры связи: N³–H 0.84(5) Å, H···O¹ 2.07(5) Å, N³···O¹ 2.887(8) Å и угол N³–H···O¹ 163(4)°.

При проведении реакции алифатических 1,2-гидроксиаминооксидов **1a, b** с перфториндан-5-карбальдегидом **2** в метаноле при комнатной температуре (схема 1) образуются алкилзамещенные 2-(1,1,2,2,3,3,4,6,7-нонафториндан-5-ил)-1*H*-имидазол-1-олы **4a, b**, которые, как и имидазол-1-олы **3a–d**, существуют в растворе в ДМСО-*d*₆ в виде смеси 2 таутомерных форм.

Анализ спектров ЯМР ¹⁹F соединений **4a, b** подтверждает наличие в этих соединениях 3 атомов фтора в ароматическом цикле инданового фрагмента. Сигналы 2 атомов фтора (F₄ и F₇) расщеплены в триплеты на соседних CF₂-группах, а наблюдаемые значения КССВ F_{аром}–F_{аром} составляют: ³*J* (*орто*-) ~ 23 Гц, ⁴*J* (*мета*-) ~ 8 Гц, ⁵*J* (*пара*-) ~ 18 Гц (рис. 4).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Аналитические и спектральные измерения были выполнены в Химическом исследователь-

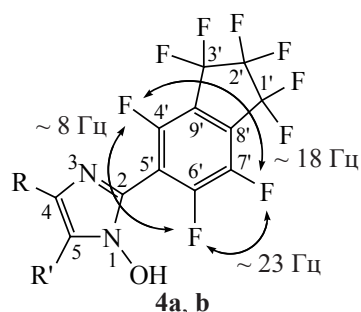


Рис. 4. Константы спин-спинового взаимодействия $J_{\text{Фаром-F}}$ и нумерация в спектрах ЯМР соединений **4a, b**

ском центре коллективного пользования СО РАН. ИК спектры зарегистрированы в таблетках KBr на приборе Bruker Vector-22. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на приборах Bruker AV-300 (300.13 и 75.5 МГц соответственно), Bruker AV-400 (400.13 и 100.61 МГц), Bruker DRX-500 (500.13 и 125.76 МГц), Bruker AV-600 (600.30 и 150.95 МГц) (Германия) при комнатной температуре с использованием дейтерорастворителей (чистота 99.8%) в качестве внутреннего стандарта, химические сдвиги сигналов углерода и остаточных протонов: CDCl₃ (7.24 м.д. для ¹H и 76.9 м.д. для ¹³C) и ДМСО-*d*₆ (2.50 м.д. для ¹H и 39.5 м.д. для ¹³C). Спектры ЯМР ¹⁹F записаны на приборе Bruker AV-300 (282.40 МГц), химические сдвиги приведены относительно внешнего стандарта – C₆F₆, для анализа мультиплетов перед преобразованием Фурье для спада свободной индукции использовали преобразование Лоренца–Гаусса. Рентгеноструктурный (РСА) эксперимент для соединения **3a** выполнен на дифрактометре КАРРА АРЕХ II (Bruker) с двухкоординатным CCD детектором (MoKα-излучение, графитовый монохроматор). Температуру плавления измеряли на приборе Mettler Toledo FD-900. Масс-спектры высокого разрешения (EI, 70 эВ) зарегистрированы на приборе DFS Thermo Electron. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ, элюент CHCl₃ (хч). Гидроксиаминооксиды **1a–c** были получены обработкой соответствующих ацетатов [9] карбонатом натрия в воде и перекристаллизованы из этилацетата (хч). Гидроксиаминооксид **1d** получен согласно [17]. Перфториндан-5-карбальдегид (**2**) был синтезирован по методу [18].

Алкилзамещенные 2-(6-гидрокси-1,1,2,2,3,3,4,7-октафториндан-5-ил)-1*H*-имидазол-1-олы 3a–d (общая методика). К раствору гидроксиаминоксима **1a–d** в 10 мл метанола прибавляли раствор перфториндан-5-карбальдегида **2** в 10 мл метанола. Смесь реагентов кипятили в течение 7 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке (SiO₂, элюент CHCl₃).

4,5-Диметил-2-(6-гидрокси-1,1,2,2,3,3,4,7-октафториндан-5-ил)-1*H*-имидазол-1-ол (3a). Получен из 0.118 г (1 ммоль) гидроксиаминоксима **1a**, 0.308 г (1 ммоль) альдегида **2**. Выход 0.19 г (51%), белый порошок, разл. без плавл. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1510, 1452, 1327, 1284, 1240, 1151, 1095, 939. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.22 с (3H, CH₃), 2.28 с (3H, CH₃), 13.71 уш.с (1H, OH), 16.30 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹⁹F (282 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 20.6 д.т (1F, F⁷, *J* 18.3, 7.6 Гц), 34.2 т.т (2F, F², псевдоквинтет, *J* ~ 6.0 Гц), 44.7 д.т (1F, F⁴, *J* 18.3, 6.9 Гц), 55.6 д.т (2F, F³, *J* ~ 7.0, ~ 6.0 Гц), 59.9 д.т (2F, F¹, *J* ~ 8.0, ~ 6.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 6.7 с, 9.8 с, 100.9 м (C⁹, псевдоквартет, ²*J*_{CF} ~ 23.0 Гц), 110.1 д.д (C⁵, *J*_{CF} ~ 7.0, ~ 9.0 Гц), 112.8 т.т.т (C², ¹*J*_{CF} 274.0, ²*J*_{CF} ~ 26.0, ~ 26.0 Гц), 114.1 т.т (CF₂, ¹*J*_{CF} 258.0, ²*J*_{CF} 25.0 Гц), 114.4 т.т (CF₂, ¹*J*_{CF} 256.0, ²*J*_{CF} 25.0 Гц), 118.0 м (C⁸, псевдоквартет, ²*J*_{CF} ~ 20.0 Гц), 124.3 с и 125.8 с (C⁴ и C⁵), 127.5 с (C²), 145.8 д (C⁷, ¹*J*_{CF} 249.0 Гц), 151.7 д (C⁴, ¹*J*_{CF} 260.0 Гц), 159.2 д.д (C⁶, *J*_{CF} 14.0, 5.0 Гц). Масс-спектр, *m/z*: 388.0496 [M]⁺. C₁₄H₈O₂N₂F₈. *M* 388.0453.

2-(6-Гидрокси-1,1,2,2,3,3,4,7-октафториндан-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ол (3b). Получен из 0.143 г (1 ммоль) гидроксиаминоксима **1b**, 0.308 г (1 ммоль) альдегида **2**. Выход 0.18 г (45%), белый порошок, разл. без плавл. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1495, 1451, 1323, 1306, 1288, 1240, 1147, 1085, 972, 912. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.77–1.85 м (4H, 2CH₂), 2.61–2.66 м (4H, 2CH₂), 13.82 уш.с (1H, OH), 16.29 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹⁹F (282 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 20.7 д.т (1F, F⁷, *J* 18.2, 7.2 Гц), 34.2 м (2F, F², псевдоквинтет, *J* ~ 6.0 Гц), 44.7 д.т (1F, F⁴, *J* 18.2, 7.0 Гц), 55.5 м (2F, F³, псевдоквартет, *J* ~ 6.3 Гц), 59.9 м (2F, F¹, псевдоквартет, *J*

~ 6.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 18.7 с, 21.0 с, 21.3 с, 21.7 с, 100.9 м (C⁹), 110.1 (C⁵), 112.7 т.т.т (C², ¹*J*_{CF} 274.0, ²*J*_{CF} ~ 26.0, ~ 26.0 Гц), 114.1 т.т (CF₂, ¹*J*_{CF} 257.0, ²*J*_{CF} 25.0 Гц), 114.4 т.т (CF₂, ¹*J*_{CF} 255.0, ²*J*_{CF} 25.0 Гц), 118.0 м (C⁸), 126.4 с и 127.7 с (C⁴ и C⁵), 127.7 с (C²), 145.8 д (C⁷, ¹*J*_{CF} 249.0 Гц), 151.8 д (C⁴, ¹*J*_{CF} 260.0 Гц), 159.2 д.д (C⁶, *J*_{CF} 14.0, 5.0 Гц). Масс-спектр, *m/z*: 414.0606 [M]⁺. C₁₆H₁₀O₂N₂F₈. *M* 414.0609.

2-(6-Гидрокси-1,1,2,2,3,3,4,7-октафториндан-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроциклогепта[*d*]имидазол-1(4*H*)-ол (3c). Получен из 0.16 г (1.02 ммоль) гидроксиаминоксима **1c**, 0.308 г (1 ммоль) альдегида **2**. Выход 0.25 г (58%), белый порошок, т.пл. 98°C (разл.). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1500, 1452, 1317, 1292, 1246, 1196, 1147, 1119, 1082, 1074, 968, 947. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.69–1.75 м (4H, 2CH₂), 1.77–1.83 м (2H, CH₂), 2.78–2.82 м (4H, 2CH₂), 13.72 уш.с (1H, OH), 16.33 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹⁹F (282 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 20.8 д.т (1F, F⁷, *J* 18.3, 7.5 Гц), 34.1 м (2F, F², псевдоквинтет, *J* ~ 6.0 Гц), 44.7 д.т (1F, F⁴, *J* 18.3, 6.9 Гц), 55.5 м (2F, F³, псевдоквартет, *J* ~ 6.3 Гц), 59.9 м (2F, F¹, псевдоквартет, *J* ~ 6.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 22.0 с, 25.9 с, 26.0 с, 26.3 с, 29.5 с, 101.1 м (C⁹, псевдоквартет, ²*J*_{CF} ~ 23.0 Гц), 109.8 д.д (C⁵, *J*_{CF} ~ 6.0, ~ 9.0 Гц), 112.7 т.т.т (C², ¹*J*_{CF} 274.0, ²*J*_{CF} ~ 26.0, ~ 26.0 Гц), 114.1 т.т (CF₂, ¹*J*_{CF} 259.0, ²*J*_{CF} 25.0 Гц), 114.3 т.т (CF₂, ¹*J*_{CF} 255.0, ²*J*_{CF} 25.0 Гц), 118.0 м (C⁸, псевдоквартет, ²*J*_{CF} 20.0 Гц), 126.4 с (C²), 129.7 с и 131.6 с (C⁴ и C⁵), 145.8 д (C⁷, ¹*J*_{CF} 250.0 Гц), 151.6 д (C⁴, ¹*J*_{CF} 260.0 Гц), 159.1 д.д (C⁶, *J*_{CF} 14.0, 4.0 Гц). Масс-спектр, *m/z*: 428.0760 [M]⁺. C₁₇H₁₂O₂N₂F₈. *M* 428.0766.

2-(6-Гидрокси-1,1,2,2,3,3,4,7-октафториндан-5-ил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-1*H*-циклоокта[*d*]имидазол-1-ол (3d). Получен из 0.171 г (1 ммоль) гидроксиаминоксима **1d**, 0.308 г (1 ммоль) альдегида **2**. Выход 0.19 г (43%), белый порошок, т.пл. 135°C с разл. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1641, 1568, 1485, 1458, 1396, 1319, 1298, 1238, 1138, 945. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.43–1.51 м (4H, 2CH₂), 1.68–1.77 м (4H, 2CH₂), 2.80–2.86 м (4H, 2CH₂), 13.89 уш.с (1H, OH), 16.0 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹⁹F (282 МГц, ДМСО-*d*₆), δ ,

м.д.: 20.1 д.т (1F, F⁷, J 18.0, 7.3 Гц), 34.3 м (2F, F², псевдоквинтет, J ~ 6.0 Гц), 44.7 д.т (1F, F⁴, J 18.0, 7.0 Гц), 55.7 м (2F, F³, псевдоквартет, J ~ 6.4 Гц), 60.0 м (2F, F¹, псевдоквартет, J ~ 6.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (150 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.д.: 20.1 с, 23.7 с, 24.5 с, 25.4 с, 25.5 с, 27.1 с, 100.6 м (C⁹, псевдоквартет, ²J_{CF} ~ 23.0 Гц), 111.0 (C⁵), 112.6 т.т.т (C², ¹J_{CF} 274.0, ²J_{CF} ~ 26.0, ~ 26.0 Гц), 114.1 т.т (CF₂, ¹J_{CF} 257.0, ²J_{CF} 25.0 Гц), 114.4 т.т (CF₂, ¹J_{CF} 255.0, ²J_{CF} 25.0 Гц), 117.5 м (C⁸), 127.3 с, 127.5 с (C²), 130.2 с, 145.7 д (C⁷, ¹J_{CF} 249.0 Гц), 151.7 (C⁴, ¹J_{CF} 260.0 Гц), 159.3 д.д (C⁶, J_{CF} 14.0, 4.0 Гц). Масс-спектр, m/z: 442.0924 [M]⁺. C₁₈H₁₄ON₂F₈. M 442.0922.

Алкилзамещенные 2-(1,1,2,2,3,3,4,6,7-нонафториндан-5-ил)-1H-имидазол-1-олы 4a, b (общая методика). К раствору гидроксиаминоксима **1a, b** в 10 мл метанола прибавляли раствор альдегида **2** в 10 мл метанола. Смесь реагентов перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке (SiO₂, элюент CHCl₃).

4,5-Диметил-2-(1,1,2,2,3,3,4,6,7-нонафториндан-5-ил)-1H-имидазол-1-ол (4a). Получен из 0.19 г (1.61 ммоль) гидроксиаминоксима **1a**, 0.52 г (1.69 ммоль) альдегида **2**. Выход 0.41 г (63%) соединения **4a**, белый порошок, т.пл. 150°C (разл.). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1500, 1441, 1385, 1331, 1321, 1288, 1255, 1207, 1161, 1130, 945, 912. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.д.: 2.12 с (3H, CH₃), 2.17 с (3H, CH₃), 11.7 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹⁹F (282 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.д.: 21.4 д.д.т (1F, F⁷, J 23.7, 18.5, 6.5 Гц), 34.1 м (2F, F², псевдоквинтет, J ~ 5.0 Гц), 42.6 уш.м (1F, F⁶), 47.2 уш.м (1F, F⁴), 56.6 м (2F, псевдоквартет, J ~ 6.0 Гц), 57.0 м (2F, псевдоквартет, J ~ 6.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (125 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.д.: 7.4 с, 12.9 с, 112.2 т.т.т (C², ¹J_{CF} 275.0, ²J_{CF} ~ 25.0, ~ 25 Гц), 113.4 м (CF₂, ¹J_{CF} 260.0 Гц), 113.5 (CF₂, ¹J_{CF} 259.0 Гц), 114.3 м, 116.8 т (C⁵, ²J_{CF} 18.0 Гц), 119.4 м, 124.0 с, 124.6 с, 131.1 с, 143.5 д.д.д (C⁶, ¹J_{CF} 258.0, J_{CF} 16.0, 4.0 Гц), 151.8 м (CF, ¹J_{CF} 260.0 Гц), 151.9 м (CF, ¹J_{CF} 264.0 Гц). Масс-спектр, m/z: 390.0409 [M]⁺. C₁₄H₇ON₂F₉. M 390.0402.

2-(1,1,2,2,3,3,4,6,7-Нонафториндан-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ол

(4b). Получен из 0.07 г (0.486 ммоль) гидроксиаминоксима **1b**, 0.150 г (0.487 ммоль) альдегида **2**. Выход 0.09 г (44%), белый порошок, т.пл. 69°C (разл.). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1498, 1440, 1383, 1313, 1252, 1201, 1159, 1128, 1084, 945. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.д.: 1.72 м (4H, 2CH₂), 2.46 м (4H, 2CH₂). Спектр ЯМР ¹⁹F (282 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.д.: 20.9 д.д.т (1F, F⁷, J 23.5, 18.5, 6.5 Гц), 34.0 м (2F, F², псевдоквинтет, J ~ 5.0 Гц), 42.9 д.д (F₆, J 23.5, ~ 8.0 Гц), 47.7 м (1F, F⁴), 56.5 м (2F, псевдоквартет, J ~ 6.0 Гц), 59.0 м (2F, псевдоквартет, J ~ 6.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (76 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.д.: 19.5 с, 21.9 с, 22.8 с, 24.1 с, 112.3 т.т.т (C², ¹J_{CF} 275.0, ²J_{CF} ~ 25.0 Гц), 113.5 (CF₂, ¹J_{CF} 259.0 Гц), 113.6 (CF₂, ¹J_{CF} 260.0 Гц), 114.3 м, 117.2 т (C⁵, ²J_{CF} 18.0 Гц), 119.6 м, 125.2 с, 126.6 с, 134.2 с, 143.6 д.д.д (C⁶, ¹J_{CF} 258.0, J_{CF} 15.0, 4.0 Гц), 152.0 м (CF, ¹J_{CF} 261.0 Гц), 152.1 м (CF, ¹J_{CF} 261.0 Гц). Масс-спектр, m/z: 416.0568 [M]⁺. C₁₆H₉ON₂F₉. M 416.0566.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что в реакции алифатических 1,2-гидроксиаминоксимов с перфториндан-5-карбальдегидом в зависимости от условий могут быть получены либо алкилзамещенные 2-(6-гидрокси-1,1,2,2,3,3,4,7-октафториндан-5-ил)-1H-имидазол-1-олы, либо алкилзамещенные 2-(1,1,2,2,3,3,4,6,7-нонафториндан-5-ил)-1H-имидазол-1-олы. Синтезированные алкилзамещенные 2-(полифториндан-5-ил)-1H-имидазол-1-олы могут представлять интерес для синтеза новых производных имидазол-1-олов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Химическому исследовательскому центру коллективного пользования СО РАН за проведение спектральных и аналитических измерений.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено за счет средств государственного задания НИОХ СО РАН.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Оськина Ирина Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5788-0182>

Краснов Вячеслав Иванович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5387-8365>

Багрянская Ирина Юрьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-5540>

Виноградов Андрей Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7910-9062>

Платонов Вячеслав Евдокимович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4827-3254>

Тихонов Алексей Яковлевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6391-4366>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Moseev T.D., Varaksin M.V., Gorlov D.A., Charushin V.N., Chupakhin O.N. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 11124–11133. doi 10.1021/acs.joc.0c01042
- Fujii S., Maki Y., Kimoto H. *J. Fluor. Chem.* **1989**, *43*, 131–144. doi 10.1016/S0022-1139(00)81642-5
- Delgado-Rebollo M., Garsna-Morales C., Maya C. Prieto A., Echavarren A.M., Pérez P.J. *J. Organomet. Chem.* **2019**, *898*, 120856. doi 10.1016/j.jorganchem.2019.07.007
- Zhou Y., Wang J., Gu Z., Wang S., Zhu W., Aceña J.L., Soloshonok V.A., Izawa K., Liu H. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422–518. doi 10.1021/acs.chemrev.5b00392
- Cornec A.-S., Monti L., Kovalevich J., Makani V., James M.J., Vijayendran K.G., Oukoloff K., Yao Y., Lee V.M.-Y., Trojanowski J.Q., Smith A.B. III, Brunden K.R., Ballatore C. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 5120–5145. doi 10.1021/acs.jmedchem.7b00475
- Baldwin J.J., Engelhardt E.L., Hirschmann R., Lundell G.F., Ponticello G.S., Ludden C.T., Sweet C.S., Scriabine A., Share N.N., Hall R. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 687–694.
- Ali I., Lone M.N., Aboul-Enein H.Y. *Med. Chem. Commun.* **2017**, *8*, 1742–1773. doi 10.1039/c7md00067g
- Никитина П.А., Бормотов Н.И., Шишкина Н.Л., Тихонов А.Я., Перевалов В.П. *Изв. АН, Сер. хим.* **2019**, *68*, 634–637. [Nikitina P.A., Bormotov N.I., Shishkina L.N., Tikhonov A.Ya., Perevalov V.P. *Russ. Chem. Bull.* **2019**, *68*, 634–637.] doi 10.1007/s11172-019-2467-6
- Оськина И.А., Виноградов А.С., Селиванов Б.А., Савельев В.А., Платонов В.Е., Тихонов А.Я. *ЖОрХ.* **2021**, *57*, 1752–1758. [Os'kina I.A., Vinogradov A.S., Selivanov B.A., Savel'ev V.A., Platonov V.E., Tikhonov A.Ya. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 1968–1973.] doi 10.31857/S0514749221120107
- Zonov Ya.V., Wang S., Karpov V.M., Mezhenkova T.V. *J. Fluor. Chem.* **2021**, *249*, 109851. doi 10.1016/j.jfluchem.2021.109851
- Фурин Г.Г., Малюта Н.Г., Платонов В.Е., Якобсон Г.Г. *ЖОрХ.* **1974**, *10*, 830–832. [Furin G.G., Maliuta N.G., Platonov V.E., Yakobson G.G. *Zh. Org. Khim.* **1974**, *10*, 830–832.]
- SADABS*, v. 2008-1, Bruker AXS, Madison, WI, USA, **2008**.
- Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
- www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif
- Nikitina P.A., Peregudov A.S., Koldaeva T.Yu., Kuz'mina L.G., Adiulin E.I., Tkach I.I., Perevalov V.P. *Tetrahedron.* **2015**, *71*, 5217–5228. doi 10.1016/j.tet.2015.06.032
- Allen F.H., Kenard O., Watson D.G., Bramer L., Orpen A.G., Taylor R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* **1987**, S1–S19. doi 10.1039/P298700000S1
- Савельев В. А., Тихонов А.Я., Рыбалова Т.В. *ЖОрХ.* **2016**, *52*, 1454–1460. [Savel'ev V.A., Tikhonov A.Ya., Rybalova T.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1444–1451.] doi 10.1134/S1070428016100134
- Виноградов А.С., Платонов В.Е. *ЖОХ.* **2020**, *90*, 1858–1866. [Vinogradov A.S., Platonov V.E. *Russ. J. Gen. Chem.* **2020**, *90*, 2264–2272.] doi 10.31857/S0044460X2012008

Synthesis of Alkyl Substituted 2-(perfluorindan-5-yl)-1*H*-imidazol-1-oles

I. A. Os'kina*, V. I. Krasnov, I. Yu. Bagryanskaya, A. S. Vinogradov,
V. E. Platonov, and A. Ya. Tikhonov

*Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences,
prosp. Akademika Lavryent'eva, 9, Novosibirsk, 630090 Russia*

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

Received March 9, 2022; revised March 28, 2022; accepted March 30, 2022

Alkyl substituted 2-(perfluorindan-5-yl)-1*H*-imidazol-1-oles were synthesized by the interaction of aliphatic 1,2-hydroxyamino oximes with perfluorindan-5-aldehyde. X-ray diffraction analysis data indicates that alkyl substituted 2-(1,1,2,2,3,3,4,7-octafluoro-6-hydroxyindan-5-yl)-1*H*-imidazol-1-oles in crystalline state exist as *N*-oxide form.

Keywords: aliphatic 1,2-hydroxyamino oximes, perfluorindan-5-aldehyde, 1-hydroxy-1*H*-imidazoles, X-ray diffraction analysis

УДК 547.833.562.1

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОХИНОЛИНА ИЗ ПРОДУКТОВ КОНДЕНСАЦИИ АНГИДРИДОВ С 3,4-ДИМЕТОКСИФЕНИЛЭТИЛАМИНОМ

© 2022 г. И. М. Сахаутдинов^{а, *}, Р. Н. Маликова^б, Г. Ф. Сахаутдинова^а, М. Ф. Абдуллин^а, Т. Р. Нугуманов^а, А. Г. Мустафин^а

^а Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71

^б ООО «Исследовательский институт химического разнообразия», Россия, 141401 Химки, ул. Рабочая, 2А/1
*e-mail: ioh039@mail.ru

Поступила в редакцию 16.02.2022 г.
После доработки 23.03.2022 г.
Принята к публикации 25.03.2022 г.

Предложен простой и удобный способ синтеза новых производных изохинолинона на основе внутримолекулярной циклизации имидов, полученных из ангидридов кислот и 3,4-диметоксифенилэтиламина (гомовератрилами́на), в присутствии боргидрида натрия и хлористоводородной кислоты.

Ключевые слова: изохинолин, 3,4-диметоксифенилэтиламин, имиды, ангидриды кислот, малеопимаровая кислота, гомовератриламин

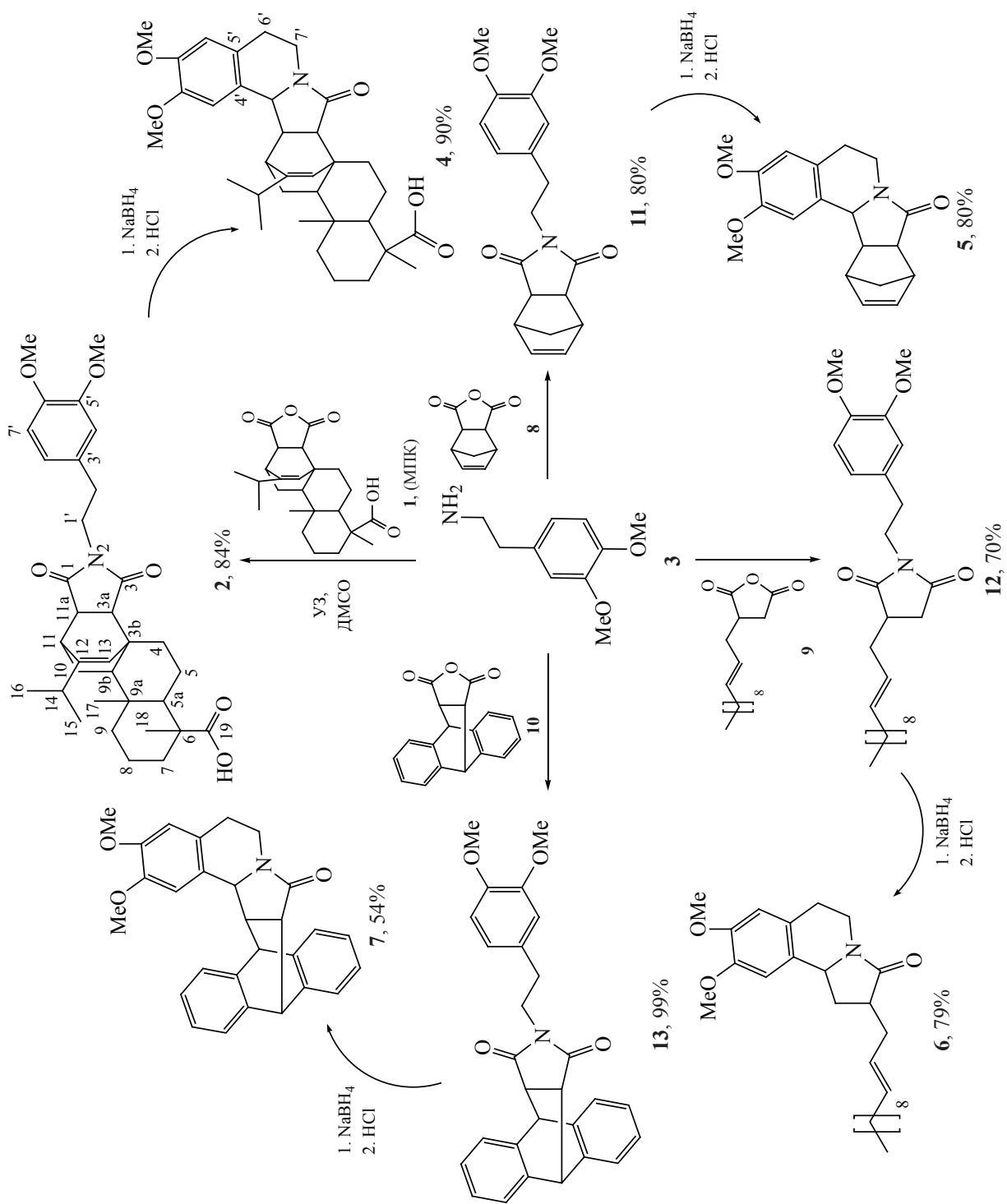
DOI: 10.31857/S0514749222120072, **EDN:** MXPZJE

Группа изохинолиновых производных охватывает большое число разнообразных алкалоидов, которые вызывают постоянный интерес, так как играют большую роль в жизни растений, являются биологически активными веществами и входят в состав различных лекарственных средств [1–4]. Обнаружено большое количество новых изохинолинонов с противовоспалительной активностью, которые приобретают все большее значение из-за мощной ингибирующей активности поли(АДФ-рибозо)полимеразы, молекулярного медиатора, рассматривающегося в качестве ключевого инициатора некроза [5–8]. Это веская причина, по которой изохинолиноны привлекают больше внимания, чем существующие нестероидные противовоспалительные препараты. Поэтому развитие нового подхода к синтезу неизвестных изохинолинов для широкого фармакологического

скрининга является актуальной задачей. В данном исследовании получены производные изохинолинона, которые являются аналогами фармакологически важных алкалоидов, таких как *stispine-A* [9–12].

Дитерпенсодержащее производное изохинолина получили через малеопимаровую кислоту (**1**). Имид **2**, полученный конденсацией кислоты **1** с 3,4-диметоксифенилэтиламином (**3**) в среде ДМСО при ультразвуковом воздействии (УЗ), обработанный NaBH_4 с последующим добавлением HCl , приводит к образованию изохинолина **4**. В ходе реакции наблюдается неполная конверсия имида **2**. Полученный изохинолин **4** и непрореагировавший имид **2** выделяли в индивидуальном виде с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (схема 1).

Схема 1



Аналогично получены производные изохинолина **5**, **6** и **7** конденсацией **3** с соответствующими ангидридами **8**, **9** и **10** с последующей внутримолекулярной циклизацией имидов **11**, **12** и **13**, соответственно (схема 1).

Структура полученных соединений доказана с помощью физико-химических методов анализа. Для соединений **4** и **6**, полученных из несимметричных ангидридов, расположение изохинолинового кольца (схема 1) подтверждается отчетливыми кросс-пиками в режиме НМВС углерода $C^{4'}$ бензольного кольца изохинолина с протоном дитерпенового фрагмента при углероде C^{11} для соединения **4** и протонами метиленовой группы пирролидинового фрагмента для соединения **6**. Исчезновение сигнала второй кетогруппы имидного фрагмента согласуется со структурами соединений **4**, **6**.

2-(5',6'-Диметоксифенетил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоновая кислота (2). Выход 84%, густое желтое маслообразное вещество. ИК спектр (вазелиновое масло), ν , cm^{-1} : 3206, 2959, 1765, 1722, 1693. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.59 с (3H, H^{17}), 0.87–0.91 м (1H, H_{ax}^9), 0.92 д (3H, H^{15} , J 5.6 Гц), 0.95 д (3H, H^{16} , J 5.6 Гц), 1.15 с (3H, H^{18}), 0.99–1.22 м (1H, H_{eq}^5), 1.22–1.24 м (1H, H_{eq}^{10}), 1.35–1.38 м (1H, H^{9b}), 1.39–1.42 м (1H, H_{eq}^9), 1.41–1.46 м (2H, H_{gem}^8), 1.51–1.53 м (1H, H_{eq}^7), 1.58–1.60 м (1H, H_{ax}^5), 1.64–1.67 м (1H, H_{ax}^{10}), 1.70–1.73 м (1H, H_{ax}^4), 1.74–1.76 м (1H, H_{ax}^7), 1.77–1.80 м (1H, H^{5a}), 2.17–2.23 м (1H, H^{14} , J 5.6 Гц), 2.40 д (1H, H^{3a} , J 7.9 Гц), 2.53–2.56 м (1H, H_{eq}^4), 2.60–2.63 м (2H, H^2), 2.76 д.д (1H, H^{11a} , J 7.9, 2.8 Гц), 3.04–3.06 м (1H, H^{11}), 3.50 с (2H, H^1), 3.81 с (3H, H^{10}), 3.83 с (3H, HC^9), 5.39 с (1H, H^{13}), 6.69–6.78 м (3H, $H^{4,7,8}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 15.58 (C^{17}), 16.44 (C^{18}), 16.95 (C^8), 19.92 (C^{15}), 20.67 (C^{16}), 21.82 (C^5), 27.54 (C^{10}), 32.62 (C^{14}), 33.35 (C^2), 35.24 (C^4), 35.69 (C^{11}), 36.77 (C^7), 37.54 (C^{9a}), 39.69 (C^1), 38.06 (C^9), 40.69 (C^{3b}), 44.85 (C^{11a}), 46.80 (C^6), 49.15 (C^{5a}), 52.28 (C^{3a}), 54.09 (C^{9b}), 55.82 ($C^{9,10}$), 111.20 (C^7), 111.84 (C^4), 120.71 (C^8), 124.33 (C^{13}), 130.43 (C^3), 146.96 (C^{12}), 147.64 (C^6), 148.83 (C^5), 177.25 (C^3), 178.45 (C^1), 184.77 (C^{19}). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 564 [$M + H$]⁺, 562 [$M - H$]⁻. Найдено, %: C 72.46, H 8.09, N

2.50. $C_{34}H_{45}NO_6$. Вычислено, %: C 72.44; H 8.05; N 2.48; O 17.03.

Изохинолины 4, 6, 7 (общая методика). К раствору (1.8 ммоль) 1 г, 0.6 г, 0.8 г соединений **2**, **12**, **13** соответственно в $MeOH-CHCl_3$ (3:1) добавляли порциями избыток $NaBH_4$ и перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Добавляли конц. HCl до кислой среды и кипятили в течение 3 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. Затем реакционную массу упаривали, остаток растворяли в H_2O , экстрагировали $CHCl_3$ и хроматографировали на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 1:1).

12-Изопропил-10',11'-диметокси-6,9а-диметил-2-оксодокозагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндоло[2,1-а]изохинолин-6-карбоновая кислота (4). Выход 0.89 г (90%), т.пл. 177–180°C. ИК спектр (вазелиновое масло), ν , cm^{-1} : 2908, 1718, 1684, 1651. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.61 с (3H, H^{17}), 1.03–1.06 м (1H, H_{ax}^9), 1.06 д (3H, H^{15} , J 6.9 Гц), 1.14 д (3H, H^{16} , J 6.9 Гц), 1.25 с (3H, H^{18}), 1.26–1.29 м (1H, H_{eq}^5), 1.32–1.37 м (1H, H_{eq}^{10}), 1.39–1.43 м (1H, H^{9b}), 1.41–1.43 м (1H, H_{eq}^9), 1.47–1.52 м (2H, H_{gem}^8), 1.51–1.54 м (1H, H_{eq}^7), 1.66 м (1H, H_{ax}^5), 1.65–1.69 м (1H, H_{ax}^{10}), 1.71–1.73 м (1H, H_{ax}^4), 1.73–1.75 м (1H, H_{ax}^7), 1.79–1.82 м (1H, H^{5a}), 2.25–2.29 м (1H, H^{14} , J 6.8 Гц), 2.40 д (1H, H^{3a} , J 9.9 Гц), 2.48–2.51 м (1H, H^6), 2.52–2.54 м (1H, H_{eq}^4), 2.56–2.59 м (1H, H^7), 2.78–2.81 м (H^{11a}), 2.80–2.82 м (1H, H^6), 2.82–2.86 м (1H, H^{11}), 3.82 с (3H, H^{12}), 3.85 с (3H, HC^{13}), 4.08 с (1H, H^3), 4.21–4.24 м (1H, H^7), 5.59 с (1H, H^{13}), 6.50–6.53 м (1H, H^{10}), 6.61–6.65 м (1H, H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 15.86 (C^{17}), 16.75 (C^{18}), 17.13 (C^8), 21.29 (C^{15}), 20.24 (C^{16}), 21.74 (C^5), 27.56 (C^{10}), 27.94 (C^6), 34.19 (C^{14}), 34.53 (C^4), 36.64 (C^7), 37.38 (C^7), 36.63 (C^{9a}), 37.99 (C^9), 39.83 (C^{11}), 40.23 (C^{3b}), 45.69 (C^{11a}), 46.81 (C^6), 49.50 (C^{5a}), 54.76 (C^{9b}), 55.65 (C^{3a}), 55.93 (C^{12}), 56.34 (C^{13}), 60.57 (C^3), 107.60 (C^8), 111.82 (C^9), 126.43 (C^{13}), 125.91 (C^4), 130.50 (C^5), 145.93 (C^{12}), 148.11 (C^{10} , C^{11}), 148.83 (C^5), 173.41 (C^1), 182.63 (C^{19}). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 548 [$M + H$]⁺, 546 [$M - H$]⁻. Найдено, %: C 74.55, H 8.26, N 2.53. $C_{34}H_{45}NO_5$. Вычислено, %: C 74.56; H 8.28; N 2.56; O 14.61.

(E)-8-(Додек-15-ен-14-ил)-11,12-диметокситетрагидропирроло[2,1-а]изохинолин-9(2H)-он (6). Выход 0.59 г (79%), желтое маслообразное ве-

щество. ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см^{-1} : 2966, 1790, 1695, 1630, 1526. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.84 т (3H, J 7.0 Гц), 1.20–1.30 м (14H), 1.90–1.94 м (2H), 2.08–2.12 м (1H), 2.24–2.27 м (2H), 2.35–2.38 м (1H), 2.69–2.74 м (3H), 3.44–3.48 м (2H), 3.62 с (3H), 3.82 с (3H), 5.20–5.24 м (1H), 5.41–5.45 м (1H), 5.70–5.74 м (1H), 6.71–6.74 м (1H), 6.77–6.79 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.10 (C^{25}), 22.66 (C^{24}), 27.58 (C^{17}), 29.18 (C^3), 29.21 (3C, $\text{C}^{21,20,22}$), 29.34 (C^{19}), 29.38 (C^{23}), 29.48 (C^{18}), 29.51 (C^{24}), 31.88 (C^{14}), 32.53 (C^{23}), 35.40 (C^7), 40.75 (C^2), 42.94 (C^8), 51.62 (C^6), 55.88 (C^{26} , C^{27}), 111.32 (C^{13}), 111.95 (C^{10}), 120.61 (C^5), 125.89 (C^{15}), 126.05 (C^4), 131.00 (C^{16}), 147.51 (C^{11}), 149.09 (C^{12}), 174.01 (C^9). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 414 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_3$.

15,16-Диметоксигексагидро-8,11-[1,2]бензо-бензо[2,3]изоиндоло[1,2-*a*]изохинолин-8(6*H*)-он (7). Выход 0.41 г (54%), т.пл. 230–235°C (с разл.). ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см^{-1} : 2954, 1685, 1611, 1516, 1465. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.46 д.д (1H, J 12.3, 4.3 Гц), 2.56 т.д (1H, J 12.3, 4.7 Гц), 2.78–2.82 м (1H), 2.89–2.93 м (1H), 3.07 д.д (1H, J 10.3, 3.1 Гц), 3.82 с (3H), 3.96 с (3H), 3.97–3.99 м (1H), 4.10 с (1H), 4.54 с (1H), 4.75 с (1H), 6.53 с (1H), 6.78 с (1H), 7.12–7.16 м (4H), 7.33–7.41 м (4H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 27.57 (C^3), 37.30 (C^2), 45.45 (C^{11}), 45.69 (C^8), 49.54 (C^{12}), 50.53 (C^7), 55.94 (C^{29}), 56.50 (C^{28}), 59.52 (C^6), 107.79 (C^{17}), 111.96 (C^{17}), 123.83 (C^{23}), 124.03 (C^{24}), 125.15 (C^{27}), 125.24 (C^{20}), 126.10 (C^5), 126.18 (C^{22}), 126.24 (C^{25}), 126.47 (C^{21}), 126.83 (C^{26}), 129.78 (C^4), 139.57 (C^{19}), 140.75 (C^9), 142.48 (C^{10}), 142.68 (C^{18}), 148.17 (C^{15}), 148.23 (C^{16}), 171.16 (C^{13}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 424 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 79.45, Н 5.96, N 3.31. $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 79.41; Н 5.95; N 3.31; O 11.33.

Имиды 11, 12, 13 (общая методика). Смесь 0.27 г (1.5 ммоль) 3,4-диметоксифенилэтиламина (**3**) и тщательно измельченного (1.5 ммоль) 0.25 г, 0.4 г, 0.41 г ангидридов **11**, **12**, **13** соответственно нагревали 0.5 ч на масляной бане при температуре 145–150°C. После охлаждения твердый продукт реакции растворяли в этилацетате и осаждали петролейным эфиром. В случае имида **12** продукт осаждали метанолом.

(*E*)-1-(10,11-Диметоксифенетил)-3-(додек-15-ен-14-ил)пирролидин-2,5-дион (12). Выход 0.45 г

(70%), густое коричневое маслообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.85 т (3H, J 7.2 Гц), 1.22–1.32 м (14H), 1.97–1.99 м (2H), 2.23–2.26 м (1H), 2.42–2.44 м (1H), 2.50–2.53 м (2H), 2.67–2.70 м (2H), 2.86–2.90 м (1H), 3.86 с (6H), 4.10–4.15 м (2H), 5.26–5.29 м (1H), 5.48–5.52 м (1H), 6.24–6.27 м (1H), 6.30–6.34 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.02 (C^{25}), 22.64 (C^{24}), 27.26 (C^{17}), 28.98 (C^{14}), 29.12 (2C, $\text{C}^{20,21}$), 29.24 (C^{19}), 29.48 (C^{23}), 29.53 (C^{18}), 31.86 (C^{23}), 32.45 (C^4), 34.50 (C^6), 34.69 (C^7), 40.98 (C^3), 55.79 (C^{26}), 55.85 (C^{27}), 111.31 (C^{12}), 112.14 (C^9), 120.82 (C^{13}), 125.26 (C^{15}), 130.23 (C^8), 134.92 (C^{16}), 147.72 (C^{10}), 148.89 (C^{11}), 178.45 (C^5), 180.67 (C^2). Найдено, %: С 72.68, Н 9.16, N 3.25. Вычислено, %: С 72.69; Н 9.15; N 3.26; O 14.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 430 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_4$.

ИК спектры записывали на приборе IR-Prestige-21 (Fourier Transform Spectrophotometer – Shimadzu) в тонком слое. Спектры ЯМР получены на спектрометре Bruker-AM 500 (Германия) с рабочей частотой 500.13 (^1H), 125.76 (^{13}C) МГц, внутренний стандарт тетраметилсилан (ТМС). Ход реакции контролировали методом ТСХ на пластинках Sorbfil ПТСХ-АФ-А, вещества обнаруживали с помощью УФ-облучения, паров йода, опрыскивания пластинок раствором нингидринового проявителя или раствором анисового альдегида с последующим нагреванием при 100–120°C. Температуру плавления определяли на нагревательном столике Vuetius (Nagema, Германия). Масс-спектры получены на хроматомасс-спектрометре LCMS-2010EV фирмы Shimadzu (Япония) в режиме химической ионизации при атмосферном давлении (ХИАД). Для экспериментов под ультразвуковым воздействием использовали прибор «УЗДН-2Т» (Россия), рабочая частота 22 кГц. Элементный анализ выполнен с помощью автоматического CHNS-анализатора EURO EA-3000 (Италия). Продукты реакции выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле «Chemapol» с размером частиц 40/100 мкм и 100/160 мкм.

3,4-Диметоксифенилэтиламин (**3**) синтезировали по методике [13]. Имиды **11** и **13**, производное изохинолина **5** получали по предложенной в данной работе методике, физико-химические ха-

рактические соединения **11** и **5** соответствовали таковым, приведенным в литературе [14, 15], соединение **13** описано ранее [16, 17]. Синтез малеопимаримида **2** осуществлен по разработанной нами методике с использованием ультразвукового воздействия [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен простой метод синтеза ранее не описанных и важных для практического применения изохинолинов при внутримолекулярной циклизации имидов, полученных из различных ангидридов кислот и 3,4-диметоксифенилэтиламина. Синтезированные новые имиды, помимо использования в синтезе изохинолинов, представляют интерес в качестве потенциально биологически активных соединений – аналогов природных веществ (адrenalина, норадреналина, папаверина).

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского института химии УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке госзадания № 122031400278-2.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сахаутдинов Ильшат Маратович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0041-8779>

Маликова Рауиля Надировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6672-412X>

Сахаутдинова Гульназ Фанилевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7882-3360>

Абдуллин Марат Фаритович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9894-213X>

Нугуманов Тимур Римович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3355-7262>

Мустафин Ахат Газизьянович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8342-8787>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 12 2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chrzanowska M., Grajewska A., Rozwadowska M.D. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12369–12465. doi 10.1021/acs.chemrev.6b00315
2. Martinez J.L., Benites J., Gomez H., Vargas-Rueda S., Vinet R., Jaimes L., Laurido C. *An. Acad. Bras. Ciênc.* **2018**, *90*, 1459–1463. doi 10.1590/0001-3765201820170608
3. Weber C., Opatz T. *Alkaloids: Chem. Biol.* **2019**, *81*, 1–114. doi 10.1016/bs.alkal.2018.07.001
4. Mastranzo V.M., Yuste F., Ortiz B., Sanchez-Obregon R., Toscano R.A., Garcia Ruano J.L. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5036–5041. doi 10.1021/jo2007237
5. Cheon S.H., Park J.S., Lee J.Y., Lee Y.N., Chung B.H., Choi B.G., Cho W.J., Choi S.U., Lee C.O. *Arch. Pharm. Res.* **2001**, *24*, 276. doi 10.1007/BF02975091
6. Radovits T., Seres L., Gero D., Berger I., Szabo C., Karck M., Szabo G. *Exp. Gerontol.* **2007**, *42*, 676. doi 10.1016/j.exger.2007.01.013
7. Kanduc D., Milletman A., Serpico R., Sinigaglia E. *Int. J. Oncol.* **2002**, *22*, 165. doi 10.3892/ijo.21.1.165
8. Van Wijk S.J., Hageman G.J. *Free Radical Biol. Med.* **2005**, *39*, 81. doi 10.1016/j.freeradbiomed.2005.03.021
9. Allin S.M., Gaskell S.N., Towler J.M.R., McKenzie M.J., Martin W.P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8972–8975. doi 10.1021/jo071235x
10. Passler U., Knolker H.J. *Alkaloids.* **2011**, *70*, 79–151. doi 10.1016/B978-0-12-391426-2.00002-5
11. Dumitrascu F., Georgescu E., Georgescu F., Popa M.M., Dumitrescu D. *Molecules.* **2013**, *18*, 2635–2645. doi 10.3390/molecules18032635
12. Souquet F., Drici W., Fayssal S.A., Lazouni I., Thueillon S., Pérard-Viret J. *Synthesis.* **2020**, *52*, A–I. doi 10.1055/s-0040-1707886
13. Fan T.Y., Yang Y.X., Zeng Q.X., Wang X.L., Wei W., Guo X.X., Zhao L.P., Song D.Q., Wang Y.X., Li W., Hong B. *Bioorg. Chem.* **2021**, *113*, 104994. doi 10.1016/j.bioorg.2021.104994
14. González-Temprano I., Osante I., Lete E., Sotomayor N. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3875–3885. doi 10.1021/jo049672o
15. Friestad G.K. *Sci. Synthesis.* **2009**, *40a*, 91–110. doi 10.1055/sos-SD-040-00063
16. Suyavaran A., Ramamurthy C., Mareeswaran R., Viswa Sh.Y., Selvakumar J., Mangalaraj S., Kumar S.M., Ramanathan R.C., Thirunavukkarasu C. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 488–498. doi 10.1016/j.bmc.2014.12.017

17. Adams H., Elsunaki T.M., Ojea-Jimenez I., Jones S., Meijer A.J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6252–6262. doi 10.1021/jo101437b
18. Sakhautdinov I.M., Malikova R.N., Akchurina O.V., Petrova S.F., Yunusov M.S. *Lett. Org. Chem.* **2017**, *14*, 575–584. doi 10.2174/1570178614666170614091621

Synthesis of New Isoquinoline Derivatives from the Products of Anhydrides with 3,4-Dimethoxyphenylethylamine Condensation

I. M. Sakhautdinov^{a,*}, R. N. Malikova^b, G. F. Sakhautdinova^a, M. F. Abdullin^a,
T. R. Nugumanov^a, and A. G. Mustafin^a

^a Ufa Institute of Chemistry UFRC RAS, Russia, 450054 Ufa, Prospekt Oktyabrya, 71

^b Research Institute of Chemical Diversity, Russia, 141401 Khimki, Rabotchaya st., 2A/1

*e-mail: ioh039@mail.ru

Received February 16, 2022; revised March 23, 2022; accepted March 25, 2022

A simple and convenient method for the synthesis of isoquinolinone derivatives based on intramolecular cyclization of imides obtained from acid anhydrides and 3,4-dimethoxyphenylethylamine (homoveratrilamine) in the presence of sodium borohydride and hydrochloric acid is proposed.

Keywords: isoquinoline, 3,4-dimethoxyphenylethylamine, imides, acid anhydrides, maleopimaric acid, homoveratrilamine

УДК 548.737; 541.124; 547.314

СИНТЕЗ ФОСФОРИЛЗАМЕЩЕННЫХ ЦИКЛОПРОПАНОВ В РЕАКЦИЯХ (1-БРОМЭТЕНИЛ)(ДИФЕНИЛ)ФОСФИНОКСИДА С СН-КИСЛОТАМИ

© 2022 г. Г. Ц. Гаспарян^a, М. Ж. Овакимян^a, А. С. Погосян^a, А. С. Бичахчян^{a, *},
Л. В. Дердзян^a, Г. А. Паносян^b

^a Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения,
Институт органической химии, Армения, Ереван 0014, просп. Азатутяна, 26

^b Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения,
Центр исследования строения молекулы, Ереван 0014, просп. Азатутяна, 26

*e-mail: arpenikb@mail.ru

Поступила в редакцию 02.06. 2022 г.

После доработки 23.06.2022 г.

Принята к публикации 25.06.2022 г.

Взаимодействием (1-бромэтенил)(дифенил)фосфиноксида с СН-кислотами, в частности, с ацетилацетоном, ацетоуксусным и малоновым эфирами в присутствии гидроксида натрия в ацетонитриле при комнатной температуре и соотношении реагентов 1:2:3, соответственно, получены фосфорилзамещенные циклопропаны.

Ключевые слова: (1-бромэтенил)(дифенил)фосфиноксид, нуклеофильное присоединение, замещение, ацетилацетон, ацетоуксусный и малоновый эфиры

DOI: 10.31857/S0514749222120084, **EDN:** MYJRNХ

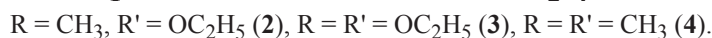
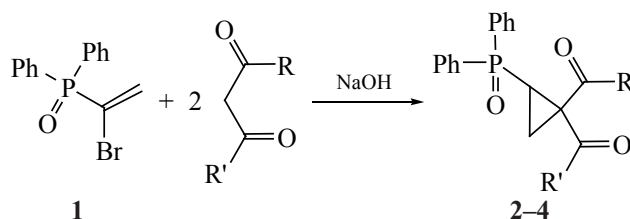
Для синтеза гетероатомсодержащих фосфорильных соединений, обладающих биологической активностью [1–4] и находящихся широкое применение в качестве комплексообразователей, экстрагентов солей металлов [5–9], изучено взаимодействие (1-бромэтенил)(дифенил)фосфиноксида (**1**) с СН-кислотами.

Ранее было показано, что фосфиноксид **1** легко реагирует со спиртами, меркаптанами, пиразолами, имидазолом и триазолом в присутствии гидроксида натрия, приводя к продуктам присоединения по Михаэлю с высокими выходами [10, 11].

В продолжение исследований при варьировании условий реакции и соотношений реагентов установлено, что взаимодействие (1-бромэтенил)-

(дифенил)фосфиноксида (**1**) с СН-кислотами, в частности, с ацетоуксусным и малоновым эфирами при комнатной температуре в присутствии гидроксида натрия в соотношении реагентов 1:2:3 приводит к образованию с высокими выходами фосфорилзамещенных циклопропанов (схема 1) – этил-1-ацетил-2-(дифенилфосфорил)циклопропанкарбоксилата (**2**) и диэтил-2-(дифенилфосфорил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (**3**), соответственно. В отличие от вышеуказанных эфиров ацетилацетон реагирует с фосфиноксидом **1** при тех же условиях и соотношениях реагентов, приводя к образованию 1,1'-[2-(дифенилфосфорил)циклопропан-1,1-диил]диэтанона (**4**) лишь с выходом ~ 50%. Проведение же реакции при 40–45°C повы-

Схема 1



шает выход продукта до 86%. Строение и состав полученных фосфорилзамещенных циклопропанов **2**, **3**, **4** подтверждены данными элементного анализа, спектров ИК, ЯМР ¹H, ¹³C, ³¹P.

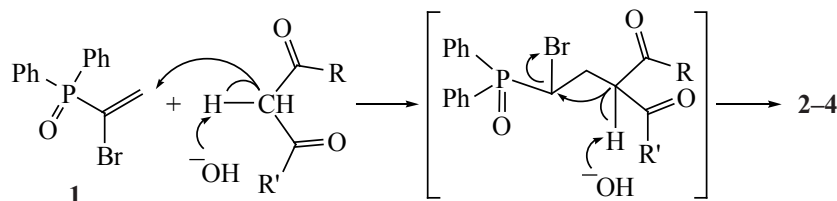
Образование соединений **2**, **3** и **4**, по всей вероятности, является результатом последовательных реакций присоединения по Михаэлю к бромвинильному радикалу и дальнейшего нуклеофильного замещения атома брома у *sp*³-углеродного атома по схеме 2.

Этил-1-ацетил-2-(дифенилфосфорил)циклопропанкарбоксилат (2). Смесь 0.3 г (0.98 ммоль) (1-бромэтил)(дифенил)фосфиноксида (**1**), 0.25 г (1.96 ммоль) ацетоуксусного эфира и 0.12 г (2.9 ммоль) гидроксида натрия в 15 мл ацетонитрила интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 23 ч. Растворитель удаляли в вакууме, остаток растворяли в хлороформе, промывали насыщенным водным раствором NaCl (2×10 мл), водой и сушили CaCl₂. Хлороформ удаляли в вакууме, остаток промывали абсолютным эфиром и сушили в вакууме. Выход 0.28 г (80%), вязкое бесцветное вещество, представляющее собой согласно данным ЯМР ¹H, ¹³C и ³¹P смесь стереоизомеров в соотношении 2:3. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3030 (CH, Ph), 1720 (C=O), 1590 (CH=CH, Ph), 1280 (P=O), 1130 (C-OR). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.99 т (1.2H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 1.15 т (1.8H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 1.42 д.д.д (0.4H, CH₂, ¹*J* 10.0, ²*J* 9.8, ³*J* 3.9 Гц), 1.54 т.д (0.6H, CH₂, ¹*J* 9.8, ²*J*

4.2 Гц), 2.01 д.д.д (0.6H, CH, ¹*J* 15.2, ²*J* 8.0, ³*J* 4.2 Гц), 2.02 д.д.д (0.4H, CH, ¹*J* 15.2, ²*J* 8.2, ³*J* 3.8 Гц), 2.16 с (1.8H, COCH₃), 2.26 с (1.2H, COCH₃), 2.39 д.д.д (0.6H, CH₂, ¹*J* 12.2, ²*J* 9.8, ³*J* 8.0 Гц), 2.4 д.д.д (0.4H, CH₂, ¹*J* 12.2, ²*J* 9.8, ³*J* 8.2 Гц), 3.98–4.14 (2H, OCH₂), 7.30–7.48 м (6H, 2Ph), 7.53–7.75 м (4H, 2Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д. (минорный продукт): 13.3 с (CH₃CH₂O), 18.2 д (CH₂, *J*_{PC} 3.8 Гц), 23.5 д (CH, *J*_{PC} 96.8 Гц), 28.0 с (CH₃CO), 41.7 д [C(CH₃CO)(CO₂Et), *J*_{PC} 2.9 Гц], 61.7 с (CH₂O), 128–134 м (2Ph), 167.3 д (OCO, *J*_{PC} 4.7 Гц), 200.5 д (CH₃CO, *J*_{PC} 2.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д. (мажорный продукт): 13.8 с (CH₃CH₂O), 16.2 д (CH₂, *J*_{PC} 3.7 Гц), 23.8 д (CH, *J*_{PC} 96.9 Гц), 30.1 с (CH₃CO), 40.3 д [C(CH₃CO)(CO₂Et), *J*_{PC} 2.5 Гц], 62.0 с (CH₂O), 128–134 м (2Ph), 169.5 д (OCO, *J*_{PC} 3.2 Гц), 198.3 д (CH₃CO, *J*_{PC} 3.2 Гц). Спектр ЯМР ³¹P, δ , м.д.: 25.79 (минор.); 25.57 (мажор.). Найдено, %: C 67.01; H 5.48; P 8.33. C₂₀H₂₁O₄P. Вычислено, %: C 67.42; H 5.9; P 8.71.

Диэтил-2-(дифенилфосфорил)циклопропан-1,1-дикарбоксилат (3). Получен аналогично соединению **2** из 0.3 г (0.98 ммоль) фосфиноксида **1**, 0.31 г (1.96 ммоль) малонового эфира и 0.12 г (2.9 ммоль) гидроксида натрия в 15 мл ацетонитрила. Выход 0.29 г (77%), вязкое бесцветное вещество. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3030 (CH, Ph), 1710 (C=O), 1590 (CH=CH, Ph), 1280 (P=O), 1120 (C-OR). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.01 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 1.28 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 1.57 т.д (1H, CH₂, ¹*J* 9.9, ²*J* 4.1 Гц), 1.91 д.д.д (1H, CH, ¹*J* 15.3,

Схема 2



2J 8.2, 3J 4.1 Гц), 2.45 д.д.д (1H, CH₂, 1J 12.4, 2J 9.9, 3J 8.2 Гц), 3.92 д.к (1H, OCH₂, 1J 10.7, 2J 7.1 Гц), 4.05 д.к (1H, OCH₂, 1J 10.7, 2J 7.1 Гц), 4.12–4.24 м (2H, OCH₂), 7.43–7.59 м (6H, 2Ph), 7.65–7.82 м (4H, 2Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.0 с (CH₃), 13.5 с (CH₃), 15.3 д (CH₂, J_{PC} 3.5 Гц), 21.7 д (CH, J_{PC} 95.6 Гц), 34.1 д [$\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$, J_{PC} 3.2 Гц], 60.4 с (CH₂O), 61.3 с (CH₂O), 127.8 д ($2\text{C}_{\text{орто}}$, J_{PC} 12.2 Гц), 128.0 д ($2\text{C}_{\text{орто}}$, J_{PC} 11.8 Гц), 130.2 д ($2\text{C}_{\text{мета}}$, J_{PC} 9.5 Гц), 130.6 д ($2\text{C}_{\text{мета}}$, J_{PC} 9.9 Гц), 131.0 д ($2\text{C}_{\text{пара}}$, J_{PC} 2.6 Гц), 132.6 д (C_{unco} , J_{PC} 90.6 Гц), 134.0 д (C_{unco} , J_{PC} 88.8 Гц), 164.2 д (CO, J_{PC} 4.5 Гц), 168.2 д (CO, J_{PC} 3.0 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м.д.: 25.61. Найдено, %: С 65.67; Н 5.58; Р 8.32. С₂₁Н₂₃О₅Р. Вычислено, %: С 65.28; Н 5.96; Р 8.03.

1,1'-[2-(Дифенилфосфорил)циклопропан-1,1-диил]диэтанон (4). Получен аналогично соединению **2** из 0.5 г (1.6 ммоль) фосфиноксида **1**, 0.33 г (3.3 ммоль) ацетилацетона и 0.2 г (4.9 ммоль) гидроксида натрия в 20 мл ацетонитрила при температуре 40–45°C. Выход 0.45 г (86%), вязкое бесцветное вещество. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3030 (CH, Ph), 1700 (C=O), 1590 (CH=CH, Ph), 1290 (P=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.57 т.д (1H, CH₂, 1J 9.7, 2J 4.2 Гц), 1.95 д.д.д (1H, CH, 1J 15.2, 2J 7.8, 3J 4.2 Гц), 2.18 с (3H, CH₃), 2.27 с (3H, CH₃), 2.63 д.д.д (1H, CH₂, 1J 12.6, 2J 9.7, 3J 7.8 Гц), 7.42–7.6 м (6H, 2Ph), 7.62–7.84 (4H, 2Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.2 д (CH₂, J_{PC} 3.7 Гц), 23.3 д (CH, J_{PC} 96.0 Гц), 27.0 с (CH₃), 30.3 с (CH₃), 47.2 д [$\text{C}(\text{COCH}_3)_2$, J_{PC} 2.8 Гц], 127.9 д ($2\text{C}_{\text{орто}}$, J_{PC} 12.3 Гц), 128.0 д ($2\text{C}_{\text{орто}}$, J_{PC} 12.0 Гц), 130.2 д ($2\text{C}_{\text{мета}}$, J_{PC} 9.6 Гц), 130.5 д ($2\text{C}_{\text{мета}}$, J_{PC} 9.9 Гц), 131.1 д ($\text{C}_{\text{пара}}$, J_{PC} 2.6 Гц), 131.2 д ($\text{C}_{\text{пара}}$, J_{PC} 2.4 Гц), 132.3 д (C_{unco} , J_{PC} 104.5 Гц), 132.4 д (C_{unco} , J_{PC} 104.2 Гц), 200.4 д (CO, J_{PC} 2.3 Гц), 201.2 д (CO, J_{PC} 4.1 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м.д.: 26.58. Найдено, %: С 70.26; Н 5.47; Р 9.82. С₁₉Н₁₉О₃Р. Вычислено, %: С 69.94; Н 5.83; Р 9.51.

ИК спектры регистрировали на приборе Specord UR-75 (изготовленном в Германии) в хлороформе. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P регистрировали на спектрометре Varian Mercury-300 (изготовленном в США) [300.077 (^1H), 75.46 (^{13}C) и 121.47 (^{31}P) МГц] при 303 К, используя в качестве растворителя смесь ДМСО- d_6 -CCl₄ (1:3). ДМСО- d_6 (D, 99,9%) приобретен в изотопной ла-

боратории Кембриджского университета. Химические сдвиги приведены относительно ТМС (^1H) и 85%-ной Н₃Р₄ (^{31}P).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате взаимодействия (1-бромэтил)-(дифенил)фосфиноксида (**1**) с ацетоуксусным и малоновым эфирами в присутствии гидроксида натрия при комнатной температуре с высокими выходами получены этил-1-ацетил-2-(дифенилфосфорил)циклопропанкарбоксилат (**2**) и диэтил-2-(дифенилфосфорил)циклопропан-1,1-дикарбоксилат (**3**), соответственно. Показано, что в отличие от указанных эфиров для повышения выхода продукта взаимодействия ацетилацетона с фосфиноксидом **1** – 1,1'-[2-(дифенилфосфорил)циклопропан-1,1-диил]диэтанона (**4**) – необходимо нагревание реакционной смеси при температуре 40–45°C.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гаспарян Гаяне Цатиковна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2779-2728>

Овакимян Марлена Жирайровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6508-0721>

Погосян Артавазд Сережаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6838-2573>

Бичахчян Арпеник Сейрановна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6883-3469>

Дердзян Лиана Ваниковна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9937-8120>

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zong G. *Progress in Med. Chem.* **1982**, *19*, 205–246. doi 10.1016/50079-6468(08)70330-8
- Yamada M., Asai K., Yamashita J., Suyama T., Niimi T., Maddali K., Fujie M., Nakamura S., Yamashita M. *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* **2010**, *185*, 2286–2291. doi 10.1080/10426501003598622
- Collins D.J., Rowley L.E., Swan J.M. *Aust. J. Chem.* **1974**, *27*, 815–830. doi 10.1071/CH9740815c
- Yamaoka M., Yamashita M., Yamada M., Fujie M., Kiyofuji K., Ozaki N., Asai K., Niimi T., Suyama T., Yamashita J., Sawada A., Makita R., Sugiyama M.,

- Toda M., Nakamura S., Ohnishi K. *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 37–49. doi 10.1351/PAC-CON-11-10-09
5. Cerrada E., Laguna M., Hursthouse M.B., Terroba R. *Polyhedron*. **2001**, *20*, 2863–2867. doi 10.1016/S0277-5387(01)00897-X
6. Lorenzini F., Patrick B.O., Sames B.R. *Inorg. Chim. Acta.* **2008**, *361*, 3199–3204. doi 10.1016/j.ca.2007.11.017
7. Boehme C., Wipff G. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 727–737. doi 10.1021/ic010658t
8. Hu Dan-Fu, Weng Chia-Ming, Hong Fung-E. *Organometallics*. **2011**, *30*, 1139–1147. doi 10.1021/om101132t
9. Hasegawa Y., Hieda R., Nakagawa T., Kawai T. *Helv. Chim. Acta.* **2009**, *92*, 2238–2248. doi 10.1002/hlca.200900143
10. Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц., Погосян А.С., Бичахчян А.С., Дердзян Л.В. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 112–117. [Ovakimyan M.Zh., Gasparyan G.Ts., Poghosyan A.S., Bichakhchyan A.S., Derdzian L.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 90–94.] doi 10.31857/S0514749220010152
11. Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц., Погосян А.С., Бичахчян А.С., Дердзян Л.В., Степанян Г.М., Мурадян Р.Е. *ЖОХ*. **2021**, *91*, 1225–1230. [Ovakimyan M.Zh., Gasparyan G.Ts., Poghosyan A.S., Bichakhchyan A.S., Derdzian L.V., Stepanyan H.M., Muradyan R.E. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, *91*, 1494–1498.] doi 10.31857/S0044460X21080102

Synthesis of Phosphorylsubstituted Cyclopropane in the Reaction of (1-Bromoethenyl)(diphenyl)phosphin oxide with CH-Acids

G. Ts. Gasparyan^a, M. Zh. Ovakimyan^a, A. S. Poghosyan^a, A. S. Bichakhchyan^{a, *}, L. V. Derdzian^a, and H. A. Panosyan^b

^a Institute of Organic Chemistry, Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, prosp. Azatutyana, 26, Yerevan, 0014 Armenia

^b Molecule Structure Research Center, Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, prosp. Azatutyana, 26, Yerevan, 0014 Armenia

*e-mail: arpenikb@mail.ru

Received June 2, 2022; revised June 23, 2022; accepted June 25, 2022

The interreaction of (1-bromoethenyl)(diphenyl)phosphine oxide with CH-acids, in particular, with acetylaceton, acetoacetic and malonic esters in the presence of sodium hydroxide in acetonitrile at room temperature and the ration of reagents 1:2:3, respectively, gave of phosphorylsubstituted cyclopropanes.

Keywords: (1-bromoethenyl)(diphenyl)phosphine oxide, nucleophilic addition, substitution, acetylaceton, acetoacetic and malonic esters