

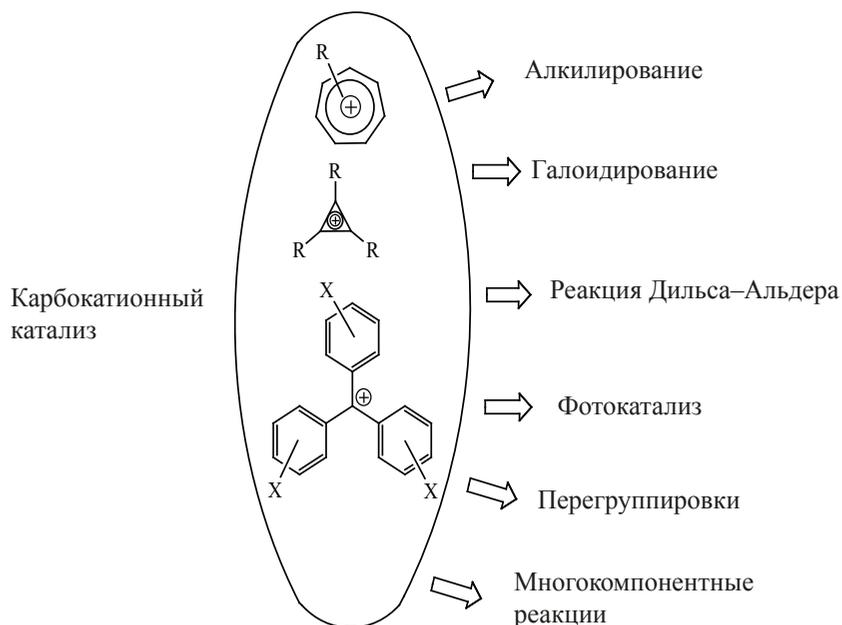
СОДЕРЖАНИЕ

Том 57, номер 3, 2021

Карбокатионный катализ органических реакций

Бородкин Г.И., Еланов И.Р., Шубин В.Г.

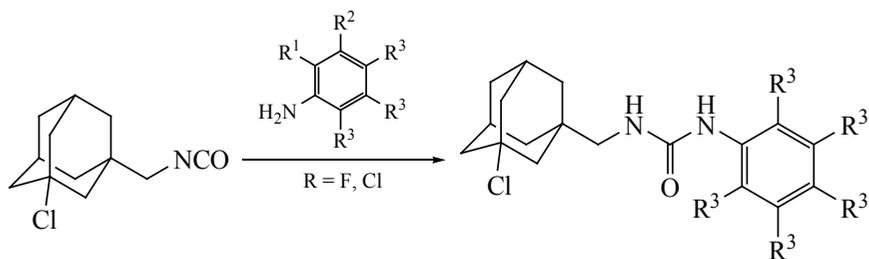
307



Синтез и свойства 1,3-дизамещенных мочевин и их изостерических аналогов, содержащих полициклические фрагменты: VIII. Синтез и свойства 1-[(3-хлорадамантан-1-ил)метил]-3-(фтор, хлорфенил) мочевин и симметричных димочевин

Данилов Д.В., Бурмистров В.В., Кузнецов Я.П., Дьяченко В.С., Рассказова Е.В., Бутов Г.М.

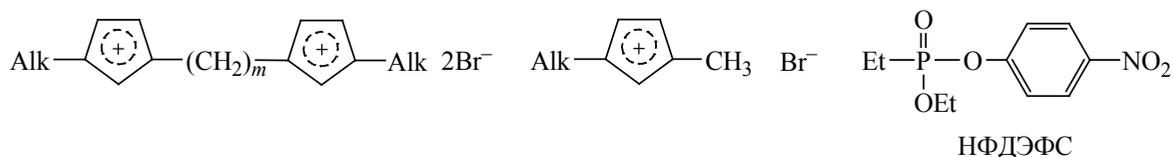
339

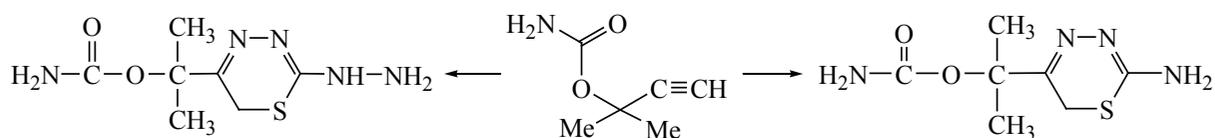
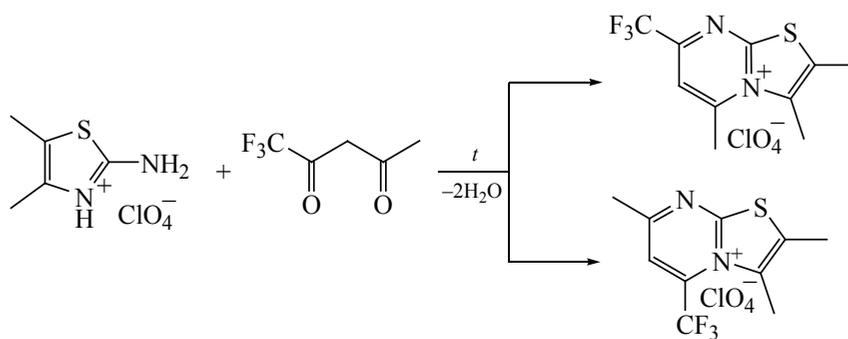
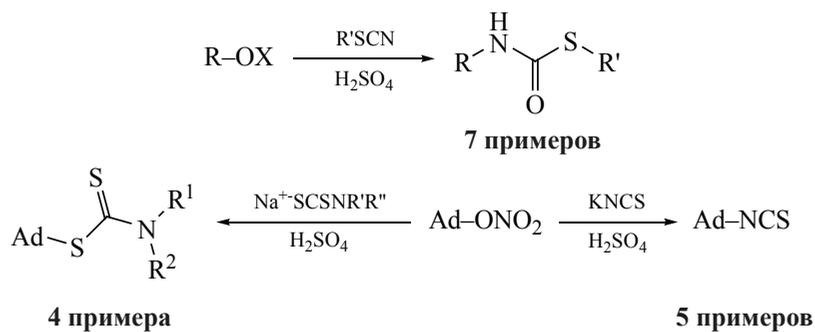
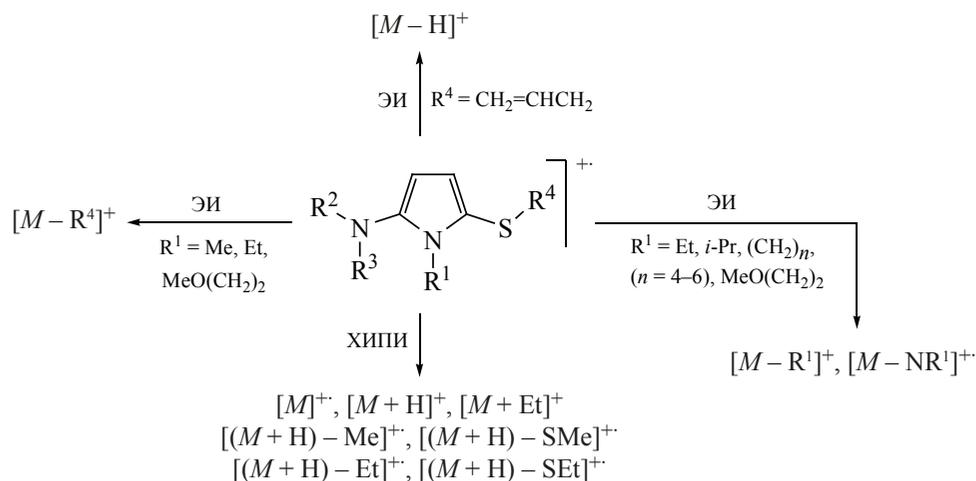


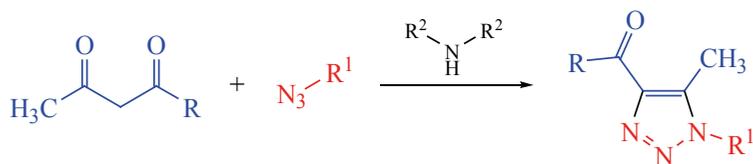
Реакционная способность неорганических α -нуклеофилов в процессах переноса ацильной группы в воде и мицеллах ПАВ: III. Системы на основе катионных димерных имидазолиевых ПАВ в реакциях щелочного гидролиза 4-нитрофенилдиэтилфосфоната

Белоусова И.А., Зубарева Т.М., Гайдаш Т.С., Разумова Н.Г., Туровская М.К., Панченко Б.В., Прокопьева Т.М., Михайлов В.А.

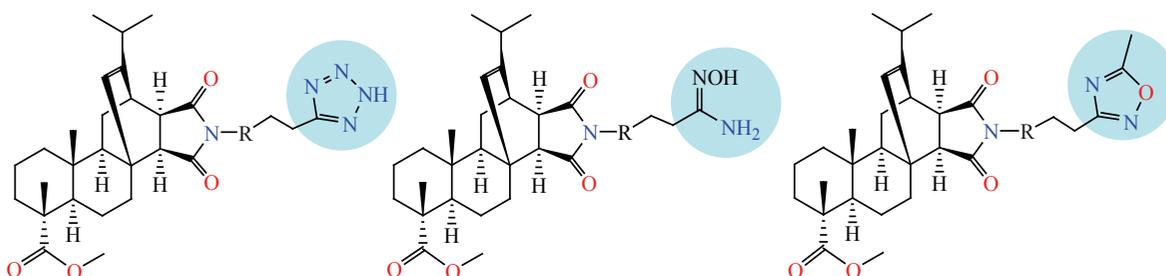
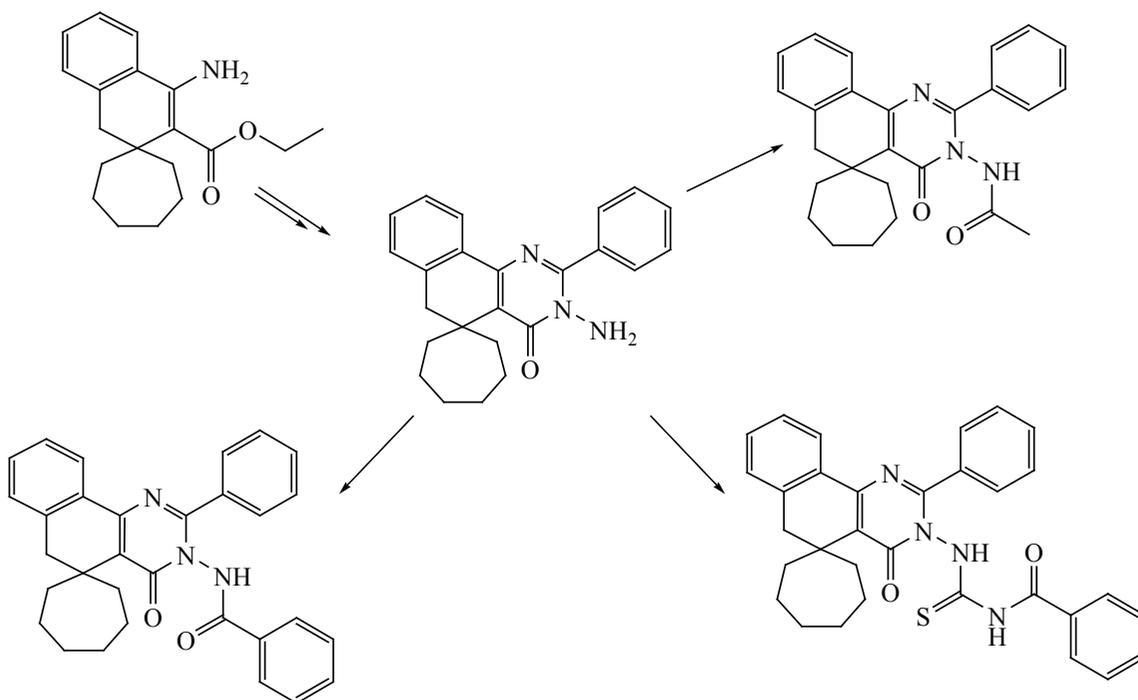
352





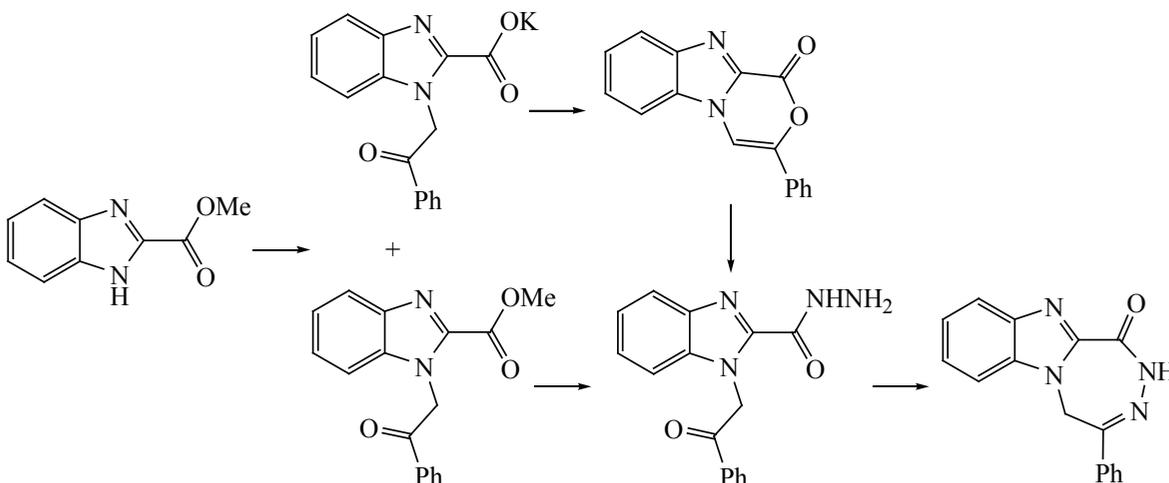


- * Органокаталитический путь синтеза
- * Региоспецифичность
- * 12 примеров синтеза би- и полициклических продуктов реакции



Синтез и превращение 3-фенил-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазол-1-она
 в 4-фенил-2,5-дигидро-1*H*-[1,2,5]триазепино[5,4-*a*]бензимидазол-1-он
 Харанеко А.О., Пехтерева Т.М., Харанеко О.И.

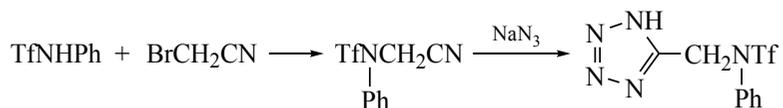
426



КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

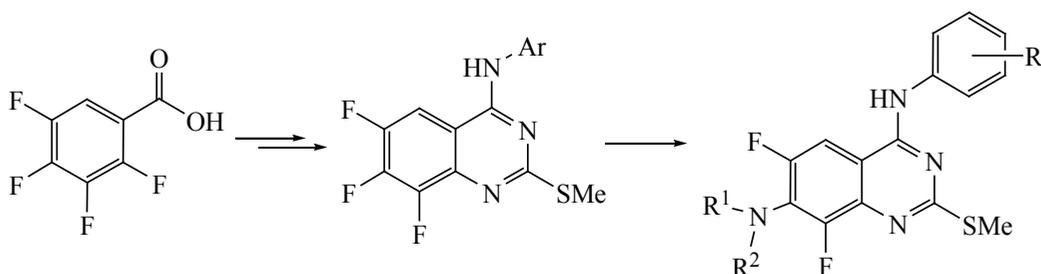
N-Фенил-*N*-(1*H*-тетразол-5-илметил)трифламид
 Толстикова Л.Л., Шаинян Б.А.

433



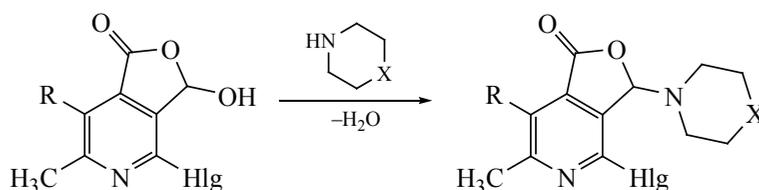
Новые фторсодержащие производные 2-метилтио-4-ариламинохиназолинов
 Носова Э.В., Пермякова Ю.В., Липунова Г.Н., Чарушин В.Н.

437



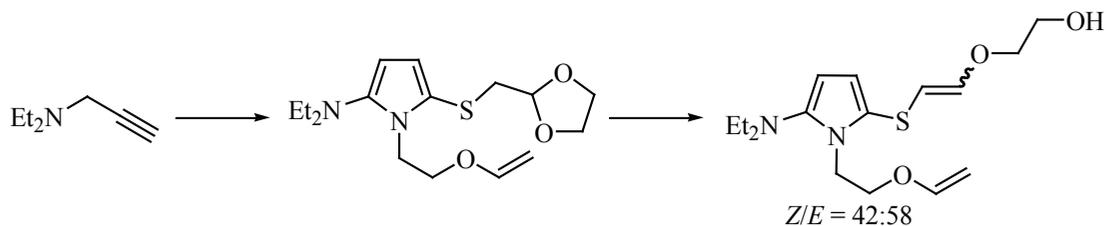
Взаимодействие 4-галоген-3-гидроксифуоро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-онов с морфолином и тиоморфолином
 Федосеев С.В., Еришов О.В.

442



Синтез и неожиданная трансформация 5-[(1,3-диоксолан-2-илметил)сульфанил]-1*H*-пиррол-2-амина в 5-{[2-(2-гидроксиэтокс)этинил]сульфанил}-1*H*-пиррол-2-амин в присутствии супероснования
 Недоля Н.А., Тарасова О.А., Албанов А.И., Трофимов Б.А.

446



АВТОРЫ ВЫПУСКА

Абдуллаев Т.Х.	391	Клыба Л.В.	363	Симурова Н.В.	384
Айвазян А.С.	410	Кузнецов Я.П.	339	Сокольникова Т.В.	400
Албанов А.И.	446	Липунова Г.Н.	437	Тарасова О.А.	363
Белоусова И.А.	352	Мавлонов Б.Г.	391	Тарасова О.А.	446
Бородкин Г.И.	307	Мамян С.С.	410	Толстикова Л.Л.	433
Бурмистров В.В.	339	Маркосян А.И.	410	Третьякова Е.В.	420
Бутов Г.М.	339	Михайлов В.А.	352	Трофимов Б.А.	446
Габриелян С.А.	410	Недоля Н.А.	363	Турдалиев М.З.	391
Гайдаш Т.С.	352	Недоля Н.А.	446	Туровская М.К.	352
Данилов Д.В.	339	Носова Э.В.	437	Федосеев С.В.	442
Джумаева М.И.	391	Панченко Б.В.	352	Харанеко А.О.	426
Дьяченко В.С.	339	Пермякова Ю.В.	437	Харанеко О.И.	426
Еланов И.Р.	307	Пехтерева Т.М.	426	Чарушин В.Н.	437
Ершов О.В.	442	Пройдаков А.Г.	400	Шаинян Б.А.	433
Зубарева Т.М.	352	Прокопьева Т.М.	352	Ширяев В.А.	373
Ивлева Е.А.	373	Пулатов Э.Х.	391	Шубин В.Г.	307
Исобаев М.Д.	391	Разумова Н.Г.	352	Шульга О.С.	384
Кижняев В.Н.	400	Рассказова Е.В.	339	Шульга С.И.	384
Климочкин Ю.Н.	373	Санжеева Е.Р.	363		

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК 547-128.4 + 544.47

КАРБОКАТИОННЫЙ КАТАЛИЗ ОРГАНИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

© 2021 г. Г. И. Бородкин^{a, b, *}, И. Р. Еланов^a, В. Г. Шубин^a

^a ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН»,
Россия, 630090 Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 9

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

^b ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»,
Россия, 630090 Новосибирск, ул. Пирогова, 2

Поступила в редакцию 14.09.2020 г.

После доработки 29.09.2020 г.

Принята к публикации 04.10.2020 г.

Обобщены и проанализированы данные по карбокатионному катализу органических реакций. Особое внимание уделено рассмотрению механизма реакций и проблеме селективности.

Ключевые слова: карбокатион, катализ, механизм реакции, селективность

DOI: 10.31857/S0514749221030010

СОДЕРЖАНИЕ

Введение

1. Стабильность карбокатионов
2. Реакции алкилирования
3. Реакции галогенирования
4. Реакции спиртов и диолов
5. Образование и трансформация циклов
 - 5.1. Реакция Дильса–Альдера
 - 5.2. Реакция Аза–Дильса–Альдера
 - 5.3. Реакция Окса–Дильса–Альдера
 - 5.4. Многокомпонентные реакции образования циклов
 - 5.5. Трансформация цикла
6. Реакции метатезиса
7. Молекулярные перегруппировки
8. Фотокатализ

Выводы

ВВЕДЕНИЕ

Разработка новых высокоселективных каталитических органических реакций имеет важное значение для создания новых лекарств, полимеров и других материалов. Один из самых универсальных способов катализа – использование кислот Льюиса. По определению кислота Льюиса имеет низко расположенную нижнюю вакантную молекулярную орбиталь (НВМО), которая может принимать электронную пару. Самые распространенные кислоты Льюиса, используемые в катализе, имеют в своем составе металлы (Al, Ti, Fe, Mg, Cu и т.д.) или металлоиды (B, Si и др.) [1]. Однако одними из слабо изученных кислот Льюиса в области катализа выступают карбокатионы [2, 3]. Распространено мнение, что карбокатионы, как правило, нестабильны и неизолируемы промежуточными частицами, участвующими во многих фундаментальных процессах органической химии. Это верно лишь отчасти, поскольку карбокатионы, в которых положительный заряд делокализован, могут быть достаточно стабильными, чтобы их можно было изолировать и использовать без применения инертных условий и даже в водной среде. Льюисовская кислотность карбокатионов может быть изменена путем варьирования их структуры, и каталитическая активность карбокатиона может прямо определяться степенью стабилизации нижней вакантной орбитали. Отсюда возникает интригующая задача открытия новых экобезопасных и селективных реакций с участием карбокатионов, что не доступно при использовании традиционных кислот Льюиса в качестве катализаторов. В последнее время карбокатионы интенсивно используются в качестве катализаторов в области фотокатализа [4]. К настоящему времени опубликовано несколько обзоров, касающихся использования карбокатионов в катализе органических реакций [2–6]. Однако в них рассмотрены лишь отдельные аспекты карбокатионного катализа. Цель данного обзора – систематизация и анализ литературных данных, опубликованных за последние 5–10 лет по применению карбокатионов в катализе широкого круга органических реакций. Более ранние работы цитируются лишь в той степени, насколько они необходимы для понимания существа проблем и для выявления новых тенденций в рассматриваемой области. Особое внимание будет уделено рас-

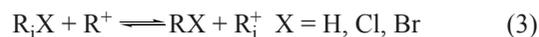
смотрению механизма реакций и проблеме селективности.

1. СТАБИЛЬНОСТЬ КАРБОКАТИОНОВ

Стабильность карбокатионов – важный фактор, определяющий их использование в качестве катализаторов органических реакций. Для определения относительной устойчивости карбокатионов используются как экспериментальные, так и теоретические методы [7]. Измерение потенциалов ионизации или потенциалов появления при электронном ударе или фотоионизации дает сведения о теплотах образования катионов в газовой фазе.



Масс-спектрометрия высокого давления и ион-циклотронный резонанс позволяют определить константы равновесия и оценить относительную устойчивость карбокатионов в газовой фазе.



Этими методами были получены многочисленные данные об относительной устойчивости карбокатионов в газовой фазе.

Большинство каталитических реакций с участием карбокатионов осуществлены в растворе. Одной из характеристик стабильности карбокатионов в растворе служат значения pK_R^+ , численно равные pH водного раствора, в котором данный катион на 50% превращается в соответствующий карбиол [8, 9] (рис. 1).

Ряд карбокатионов достаточно стабильны, имеют высокие значения pK_R^+ , что предоставляет уникальную возможность использования их в качестве катализаторов органических реакций. Соотношения между константами скорости и равновесия могут быть использованы для определения относительной стабильности карбокатионов. В ряде работ Г. Майра с сотрудниками на основе кинетических данных определены шкалы электрофильности карбокатионов [10–14]. Они могут служить ориентиром для определения относительной устойчивости карбокатионов при использовании их в качестве катализаторов органических реакций.



$$K_R = \frac{[ROH][H_3O^+]}{[R^+]}$$

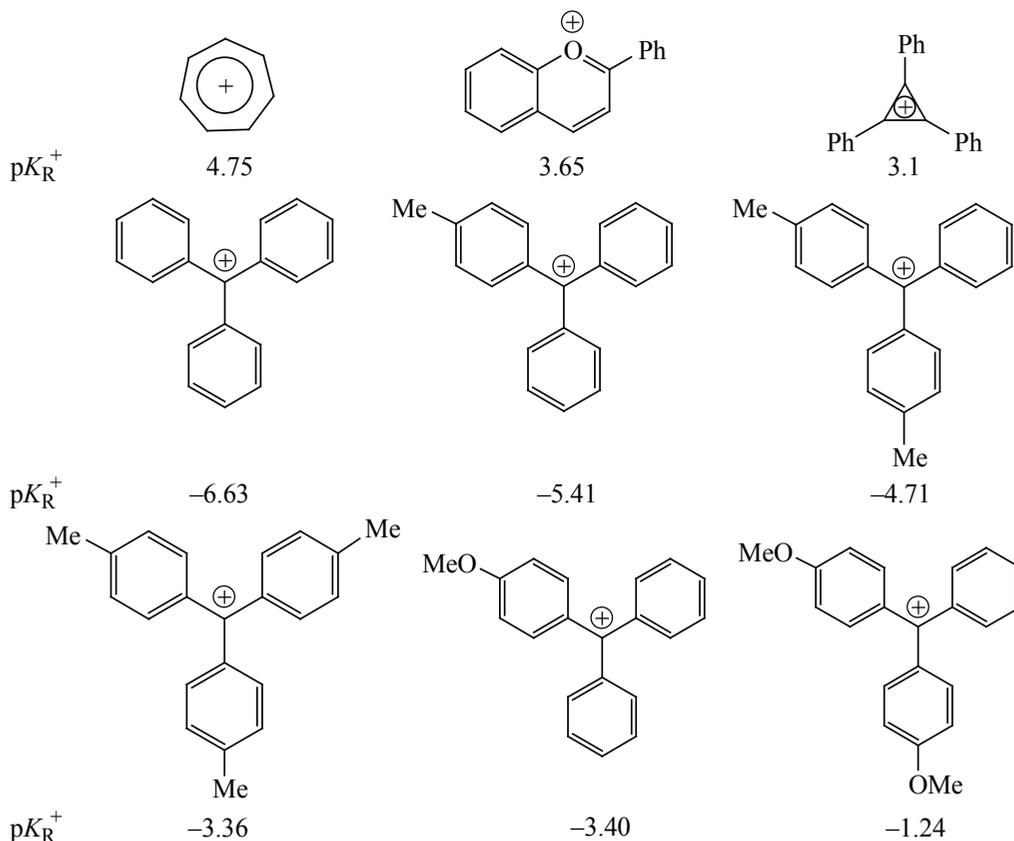


Рис. 1. Относительная устойчивость карбокатионов, используемых в катализе

2. РЕАКЦИИ АЛКИЛИРОВАНИЯ

По аналогии с кислотами Льюиса карбокатион имеет низколежащую вакантную орбиталь и способен принимать электроны и тем самым активировать электрофил для атаки на нуклеофил (рис. 2).

Первая реакция алкилирования, катализируемая трифенилметильным катионом, была открыта Мукаяма с сотр. более 30 лет назад [15]. Они показали, что в присутствии тритилперхлората 1-О-бромацетил- β -D-глюкоза стереоселективно реагирует со спиртами, давая соответствующие α -глюкозиды с хорошими выходами. Впоследствии тритильные катионы широко использовались для катализа реакции алкилирования. Проведено эффективное алкилирование *N*-метилиндола с использованием проточной системы, катализируе-

мое тритилтетрафторборатом, в различных растворителях (CH_2Cl_2 , EtOAc, PhMe, MeCN, ТГФ, ДМФ, 1,4-диоксан) [16] (схема 1). Наибольший выход (86%) и конверсия (92%) достигнуты при использовании в качестве растворителя толуола.

Предполагается, что тритильный катион атакует кетон с образованием промежуточного оксониевого катиона **A**, что приводит к понижению НВМО и увеличивает его электрофильность (схема 2).

По аналогичному механизму осуществляется алкилирование производных индола альде-

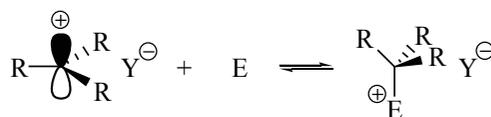
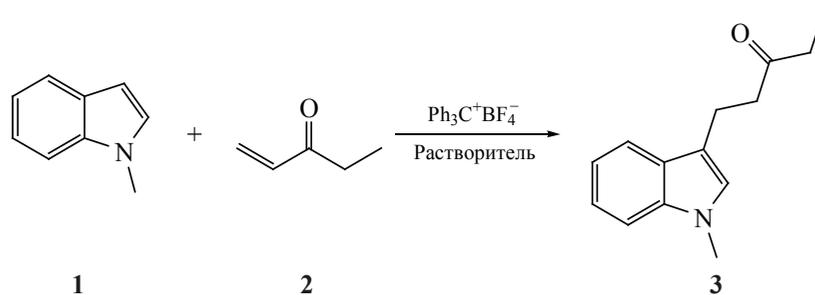


Рис. 2. Карбокатионная активация электрофила

Схема 1



гидами и кетонами, катализируемое катионами $(\text{XC}_6\text{H}_4)_3\text{C}^+$, включая получаемые *in situ* из соответствующих хлоридов [17] (схема 3). В большинстве случаев выходы продуктов превышают 90%.

Предложена новая концепция для асимметричного карбокатионного катализа при получении оптически активного производного индола **9**, в которой хиральный фосфат **10** используется для образования оптически активного аддукта с тритильным катионом, с последующим участием его в активации карбонильного производного **8** [18] (схема 4, рис. 3).

Тритилхлорид выступает эффективным катализатором алкилирования 3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-5(4*H*)-она **11** ароматическими альдегидами **12** в условиях без использования растворителя, при

этом образуются 4,4'-(арилметил)бис(3-метил-1-фенил-1*H*-5-гидрокси)пиразолы **13** с высокими выходами [19] (схема 5). Участие тритил-катиона подтверждено методами ИК-, ЯМР-спектроскопии и ЭСП.

Мультикомпонентное превращение фенолов **14**, ароматических альдегидов **15** и амидов **16** в присутствии каталитических количеств тритилхлорида дает амидо-алкилфенолы **17** с выходами 64–92% [20] (схема 6). Реакции проведены в отсутствии растворителя. Предполагается, что тритильный катион образуется *in situ* из тритилхлорида и далее активирует альдегид (схема 7).

Разработан метод алкилирования по Фриделю–Крафтсу аренов, включая неактивные, первичными и вторичными бензиловыми спиртами с ис-

Схема 2

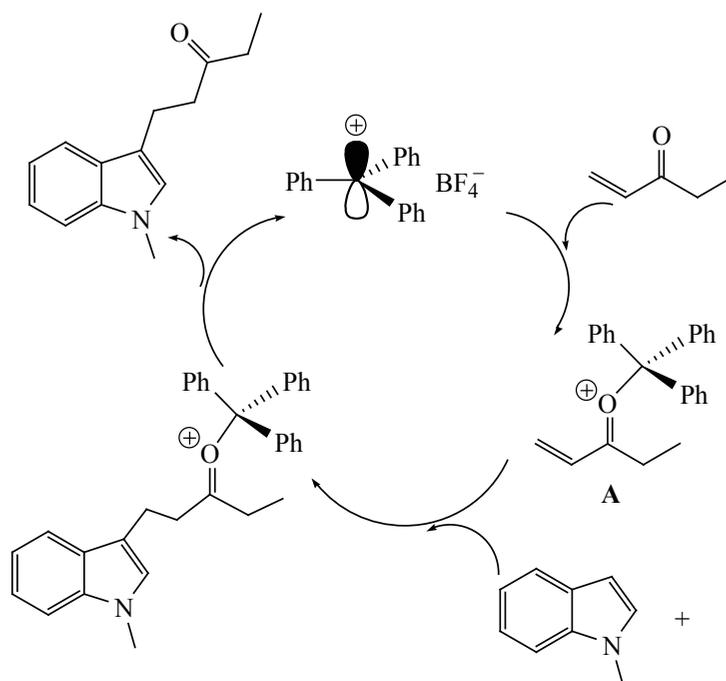
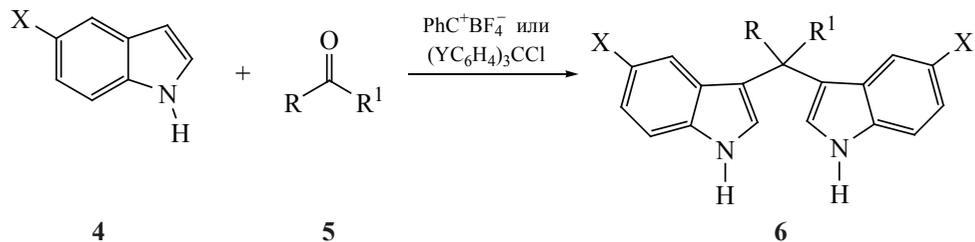
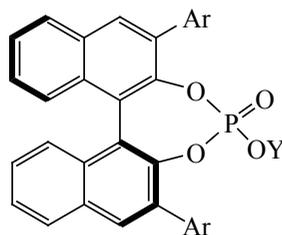
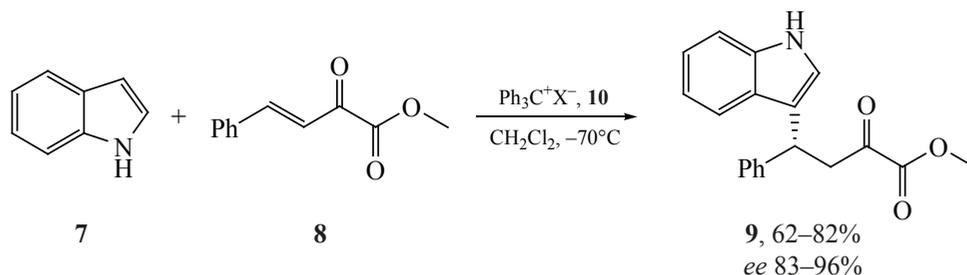


Схема 3



X = Br, MeO, MeCO₂; R = H, R¹ = ZC₆H₄, Z = H, 2-Me, 3-Me, 4-Me, 4-CN, 4-MeO, 4-MeS, 4-OH, 2-CF₃, 4-CF₃, 4-Cl, 4-NHAc; R = H, R¹ = *i*-Pr, R-R¹ = цикло-гексил.
(YC₆H₄)₃CCl, Y = 4-NMe₂, 4-MeO, 3-F, 3,5-F₂.

Схема 4



10

Ar = 4-PhC₆H₄; Y = H, Na, Ag; X = BF₄, ClO₄, Br, OH.

пользованием соли ферроценилбороновой кислоты [21] (схема 8). По сравнению с классическими катализаторами – кислотами Льюиса эта методология позволяет в мягких условиях синтезировать широкий спектр несимметричных диарилалкановых производных с высокими выходами (до 96%) и региоселективностью.

Эффективность нового катализатора подтверждена его способностью активировать пер-

вичные бензиловые спирты с акцепторными группами в ароматическом кольце.

Соли замещенных 3-бензилиден-2-метил-3*H*-индолия использованы в качестве катализаторов в реакции индолов **21** с кетонами **22** [22] (схема 9).

Соли тритилия [Ph₃C][BAr_F], генерируемые из Ph₃CBr и NaBAr_F *in situ*, проявляют высокую каталитическую активность в реакциях *N*-бензи-

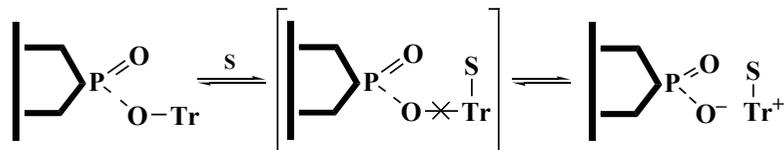
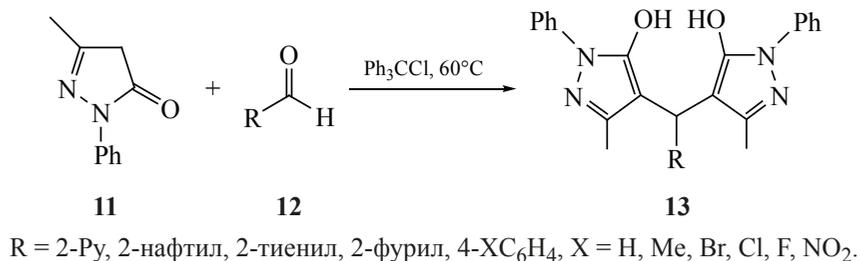


Рис. 3. Катализ алкилирования индола тритильным катионом с участием хирального фосфата

Схема 5



лирования и арилирования тетрагидроизохинолина **24** [23] (схема 10).

Предполагается, что тритильный катион взаимодействует с альдегидом с образованием катиона **B**, который атакует индол (схема 11).

Межмолекулярная реакция Раухута–Курье циклопентенона **28** с *n*-хинонометидами **29** катализируется бис(дипропиламино)циклопропенильным катионом **30** с образованием производных винилдиарилметанов **31** [24] (схема 12).

7,7-Дихлорциклогептатриен использован в качестве источника тропилий катиона в катализе реакции этерификации кислот RCOOH (R = Pr, PhCH₂ и др.) спиртами и фенолами R¹OH (R¹ = Et, Ph, XC₆H₄CH₂, X = H, MeO, CN и др.) [25].

3. РЕАКЦИИ ГАЛОГЕНИРОВАНИЯ

Алкилзамещенные ароматические соединения подвергаются каталитическому бромированию *N*-бромсукцинимидом (NBS) с участием тритильного катиона как по ароматическому кольцу, так и по алкильной группе [26] (схема 13).

Предполагается, что активация NBS тритильным катионом в реакции электрофильного ароматического бромирования осуществляется через

его взаимодействие по атому кислорода (схема 14), тогда как при бромировании по алкильному фрагменту роль тритильного катиона менее очевидна. Возможно, в последнем случае тритильный катион содействует генерации брома из HBr и NBS, что ускоряет процесс радикального фотобромирования (схема 15).

Аналогично осуществляется каталитическое бромирование метилзамещенных нафталина и флуорена.

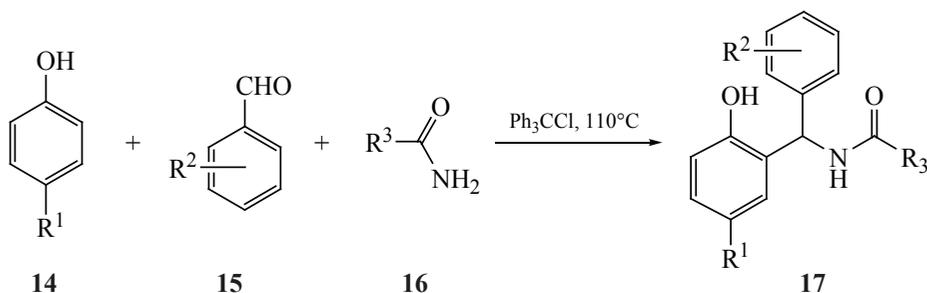
Тритильный катион катализирует галогенирование 1,3-дикетонов *N*-галоидсукцинимидом в мягких условиях и с высокими выходами [6] (схема 16).

Разработан метод нуклеофильного замещения группы OH в спиртах на галоген с использованием (COCl)₂ и 2,3-бис(4-метоксифенил)циклопроп-2-енон в качестве катализатора [27] (схема 17).

Предполагается, что в каталитическом цикле участвует циклопропенильные катионы **C**, **D** (схема 18).

Подобное каталитическое превращение спиртов в хлориды или бромиды осуществлено с участием тропилий катиона [28] (схема 19).

Схема 6



R¹ = H, Bn, Br; R² = H, 4-Me, 3,6-MeO, 2-Br, 2-Cl, 2-NO₂, 3-NO₂; R³ = Me, Ph.

Схема 7

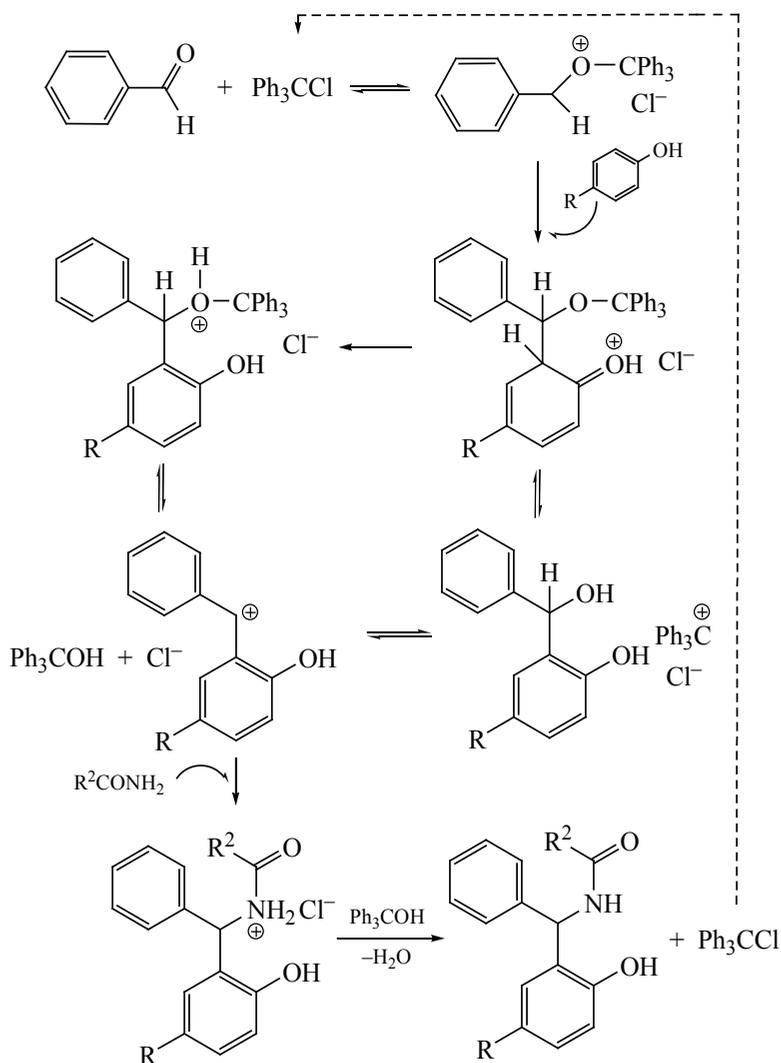
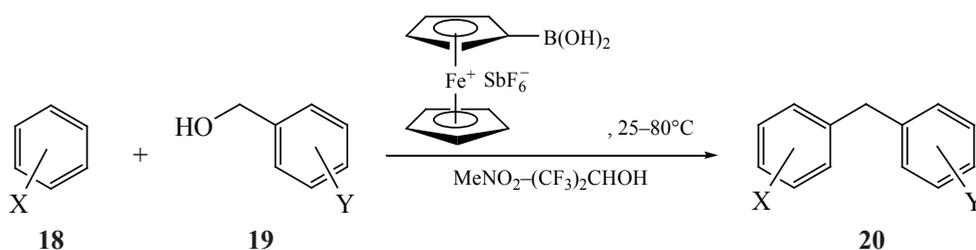


Схема 8



X = Me, 2,4-Me₂, 2,5-Me₂, 3,4-Me₂, CF₃, MeO, PhO, Cl, 1-нафтил;
Y = Me, CF₃, Br, F, MeS, NMe₂, CN, NO₂, 2-нафтил.

Использование стехиометрических количеств ионных жидкостей имидазолиевого типа в качестве добавки приводит к ускорению фторирования 6-метилурацила, 1,3,6-триметилурацила, а также фенола, 1-нафтола и резорцина реагентом бис(тетрафторборат) 4-фтор-1-хлорметил-бицик-

ло[2.2.2]октан-1,4-диазония [29, 30]. Однако механизм влияния ионной жидкости пока не изучен.

4. РЕАКЦИИ СПИРТОВ И ДИОЛОВ

Разработан эффективный метод замещения группы OH в спиртах на мезилатную группу (Ms)

Схема 9

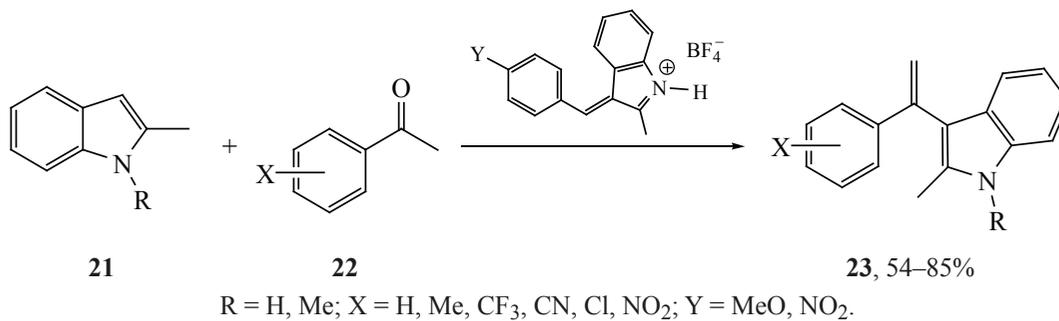


Схема 10

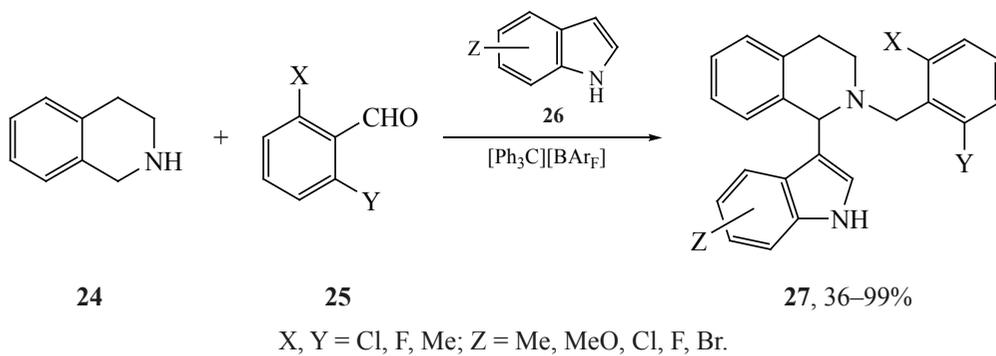


Схема 11

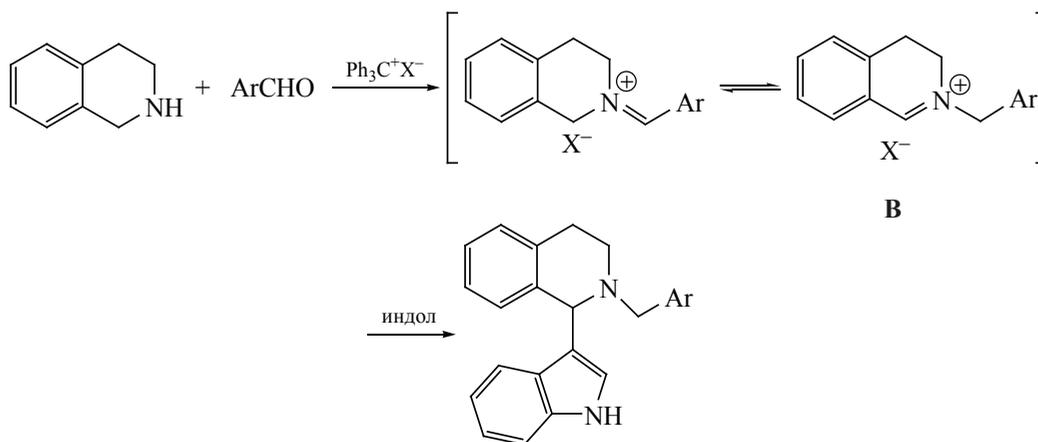


Схема 12

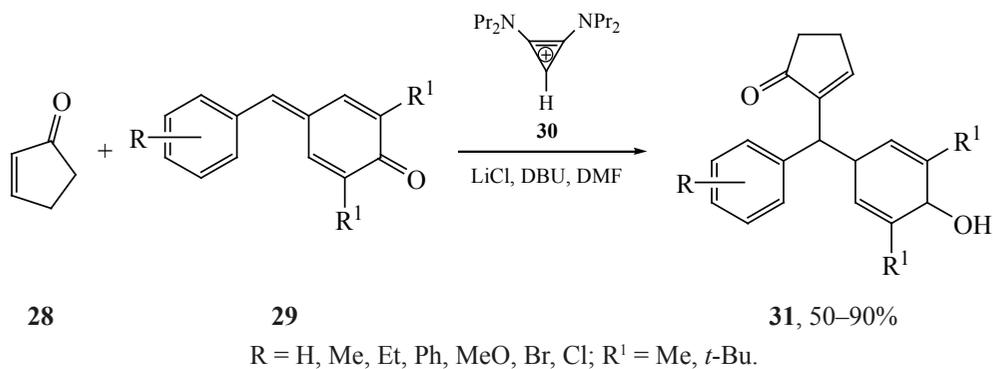


Схема 18

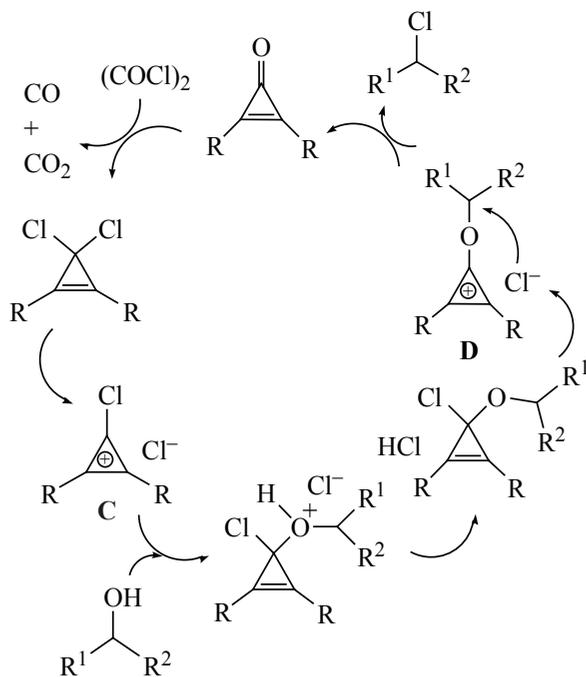


Схема 19

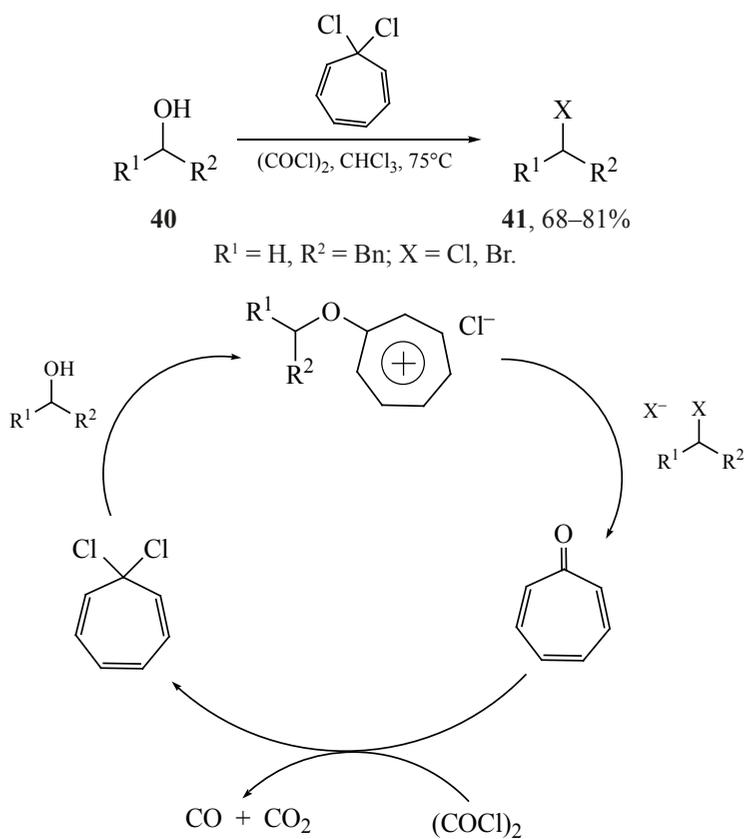
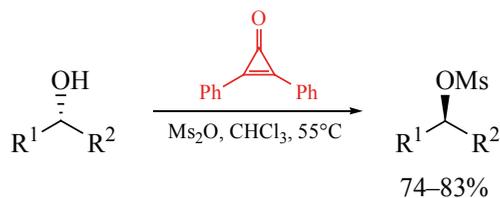


Схема 20



$R^1 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2, \text{BnO}(\text{CH}_2)_6, \text{Cl}(\text{CH}_2)_4, \text{PhS}(\text{CH}_2)_4, \text{PhthN}; R^2 = \text{Me}, i\text{-Pr}.$

Схема 21

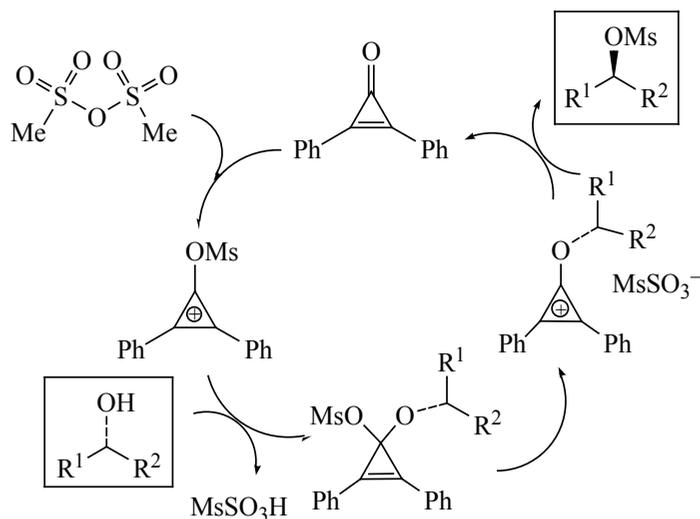
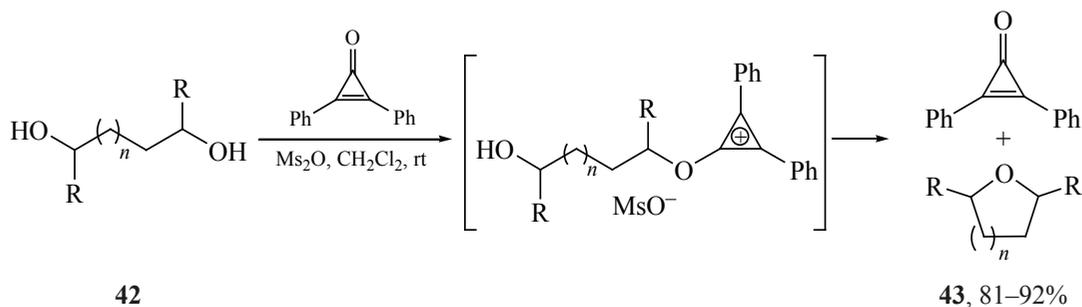


Схема 22



Ж. Франзен с сотр. показали, что степень конверсии (η) в реакции акролеина с 1,3-циклогексадиеном уменьшается при увеличении значений pK_R^+ в ряду тритильных катионов **49–53** при введении донорных групп в фенильные кольца [34] (рис. 4).

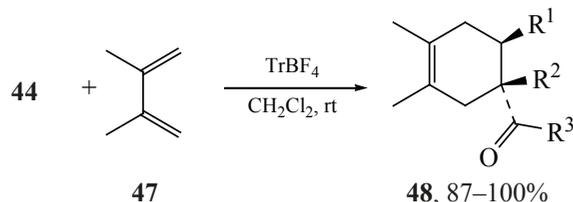
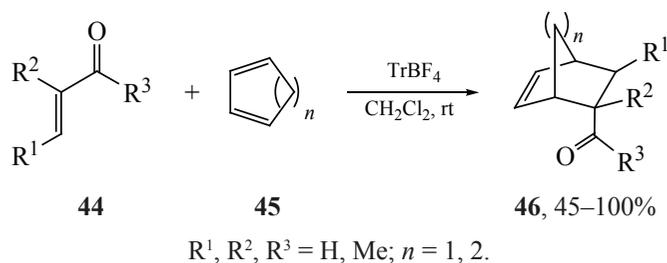
Подобная картина наблюдается для реакции акролеина с 2,3-диметилбутадиеном.

Хиральные соли **54** тритильного катиона (рис. 5) использовали в качестве катализатора в реакции Дильса–Альдера замещенных акролеинов

44 ($R^1 = R^3 = \text{Ph}, R^2 = \text{H}; R^1 = R^3 = \text{H}, R^2 = \text{Me}$) с 1,3-циклогексадиеном и 2,3-диметилбутадиеном, однако оптически активные аддукты получить не удалось [35].

В отличие от этого, соль **55** бис(сульфурил)амида (4-метоксифенил)дифенилметильного катиона катализирует реакцию Дильса–Альдера диенофила **44** ($R^1 = R^3, R^2 = \text{Me}$) с 2,3-диметилбутадиеном, давая аддукт с энантиомерным избытком 53% [36]. Использование соли **56** тритильного катиона с анионом, содержащим фосфор, в реакции антрацена

Схема 23



с диенофилом **44** ($R^1 = Ph, R^2 = H, R^3 = CO_2Me$) приводит к более высокой стереоселективности (*ee* 97%), однако выход аддукта мал (9%) [37].

Соль $[Ph_3C^+][(3,5-(CF_3)_2C_6H_3)_4B^-]$ – эффективный катализатор реакции Дильса–Альдера между производными антрацена **57** и ненасыщенными карбонильными соединениями **58**, при этом образуются аддукты с высоким выходом и хорошей селективностью [38] (схема 24).

Установлено, что активность тритильного катиона, как катализатора реакции Дильса–Альдера акролеина с 1,3-циклогексадиеном, резко падает при образовании комплекса **59** [39] (рис. 6). Однако вовлечение аниона B^- из Ph_3CB^- в полость бипиридиниевого кластера типа **60** позволяет провести эту реакцию с высоким выходом (82%) [40].

Среди металлоорганических катализаторов **61–63** наибольшую активность и селективность в

реакции Дильса–Альдера метакролеина **44** ($R^1 = R^3 = H, R^2 = Me$) с циклопентадиеном **45** ($n = 1$) проявил катализатор **62** (схема 25) (конверсия 100%, соотношение *экзо/эндо* равно 9:1) [41].

Высокая селективность (*эндо/экзо* 99:1) достигнута в реакции производных акролеина **44** ($R^1 = R^2 = H, R^3 = Me; R^3 = Et; R^1 = Ph, R^2 = H, R^3 = Me; R^1 = R^3 = Ph, R^2 = H$) с 1,3-циклогексадиеном **45** ($n = 2$) при использовании ферrocенильного катализатора **66** и низких температур ($-40, -78^\circ C$) [42]. Аналогично использование низкой температуры и кремниевого катализатора **67** в реакции диенофила **68** с 1,3-циклогексадиеном **45** ($n = 2$) дает аддукт с преобладанием *эндо*-изомера **69** ($> 95\%$) [43] (схема 26).

5.2. РЕАКЦИЯ АЗА-ДИЛЬСА–АЛЬДЕРА

В реакции аза-Дильса–Альдера имины и диены превращаются в пиперидиновые блоки, имеющие

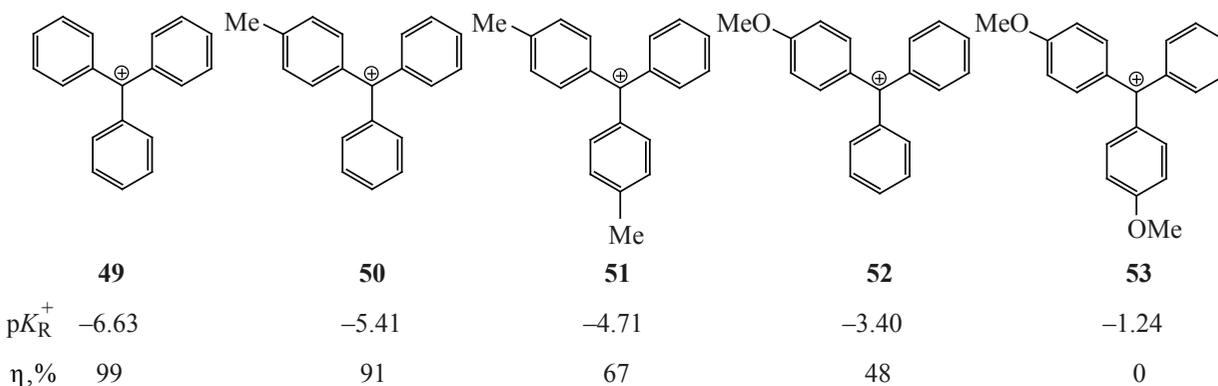


Рис. 4. Влияние устойчивости карбокатионов на степень конверсии в реакции акролеина с 1,3-циклогексадиеном

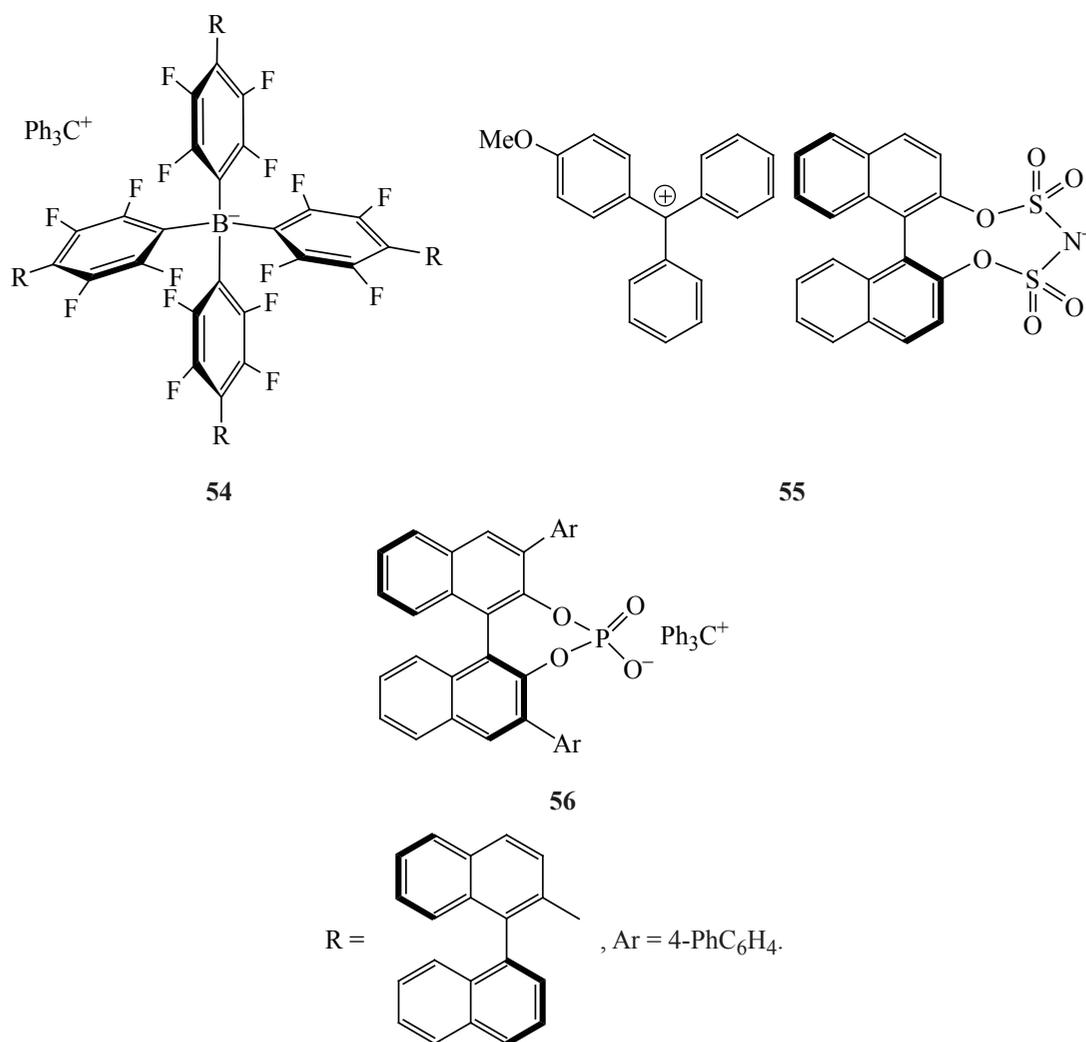


Рис. 5. Хиральные соли тритильных катионов

несколько потенциальных применений в синтезе природных продуктов и фармацевтических препаратов [44, 45]. Имины относятся к электроно-обедненным диенофилам, и большинство ранее описанных реакций аза-Дильса–Альдера катализируются кислотами Льюиса и требуют использования высоко реакционноспособных диенов типа диена Данишевского, что ограничивает их применение в органическом синтезе. Соль **67** использована в качестве катализатора аза-Дильса–Альдера реакции, представленной на схеме 27 [2]. Бензилиден-2-метоксианилин и диен Данишевского в присутствии 10 мол % катализатора **67** при температуре -40°C дают рацемический аддукт с выходом 74% всего за 2 ч.

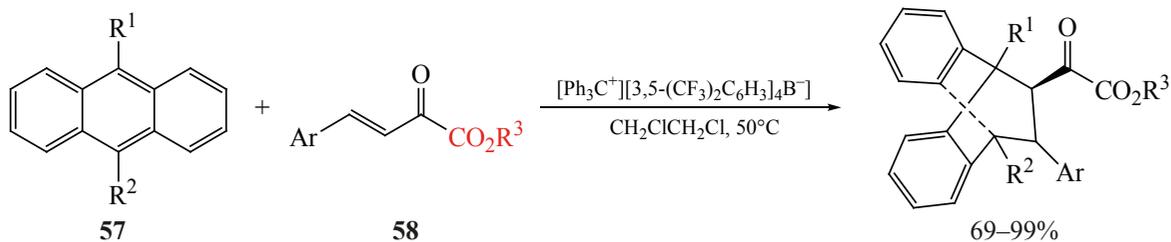
Тритилтетрафторборат в количестве 0.2 мол % эффективно катализирует реакцию аза-Дильса–

Альдера *N*-тозилимина **73** и 2,3-диметилбутадие-на, количественно приводя к аддукту **74** с соотношением *экзо/эндо* 5:1 [34] (схема 28).

Менее реакционноспособный 1,3-циклогексадиен в присутствии TrBF_4 не дал желаемый аддукт. Чтобы преодолеть низкую реакционную способность 1,3-циклогексадиена использовали более устойчивый катализатор тетрафторборат (4-метоксифенил)дифенилметильного катиона **52** и за счет повышения температуры реакции до 40°C и увеличения загрузки катализатора до 2.0 мол % получен аддукт **75** с хорошим выходом и соотношением *экзо/эндо* равным 5:1.

Аза-Дильса–Альдера реакция электронодефицитных 1,3-диенов **76** с неактивированными ими-нами **77** в присутствии катионного порфиринового

Схема 24



$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}; \text{R}^3 = \text{Me}, \text{Et}, i\text{-Pr}; \text{Ar} = 3,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3, 2\text{-нафтил}, 4\text{-XC}_6\text{H}_4, \text{X} = \text{H}, \text{Me}, \text{CF}_3, \text{Br}, \text{Cl}, \text{F}, \text{Ph}.$

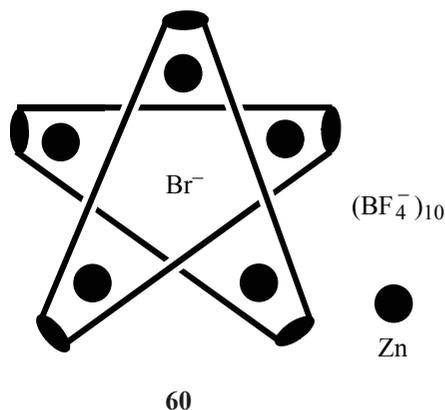
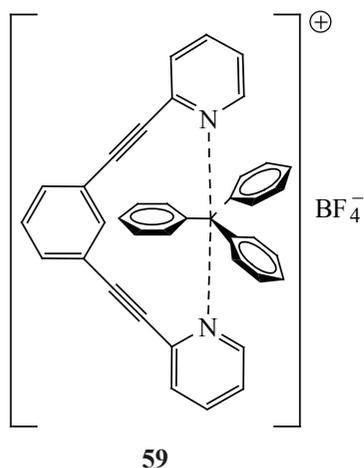


Рис. 6. Вовлечение тритильного катиона и аниона Br^- в комплексы

комплекса кобальта **78** осуществлена в мягких условиях, давая продукты **79** с хорошими выходами и высокой хемоселективностью [46] (схема 29).

Имидазолониевые, имидазолиниевые и пиримидиниевые соли **80–82** проявили высокую каталитическую эффективность в реакции аза-Дильса

са-Альдера диена Данишевского **71** с имином **83** [47, 48] (схема 30).

Экспериментальные данные по титрованию [47] и квантово-химические расчеты модельной реакции $\text{H}_2\text{C}=\text{NH}$ с *цис*-1,3-бутадиеном [49] указывают на то, что активация аза-Дильса-Альдера

Схема 25

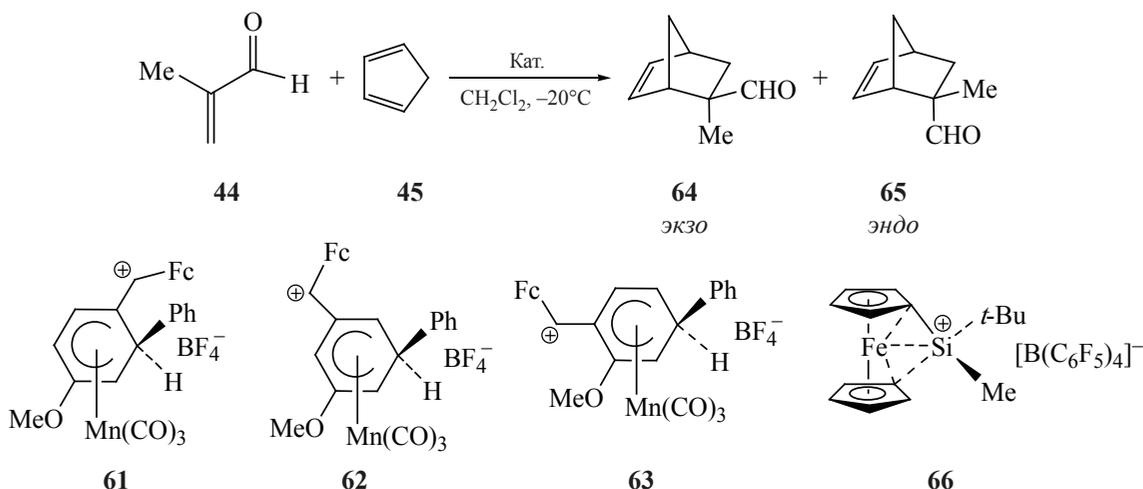


Схема 26

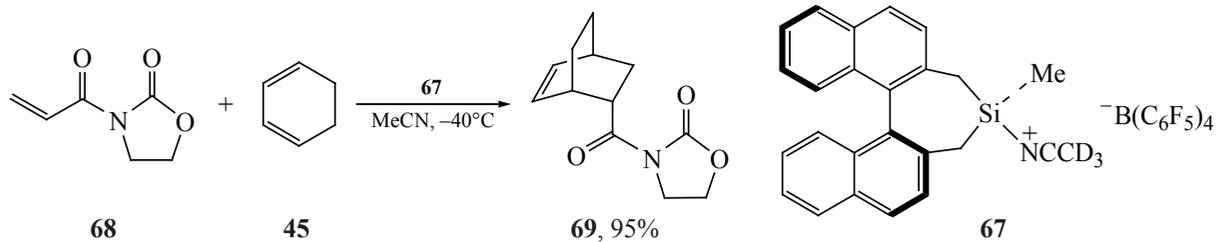


Схема 27

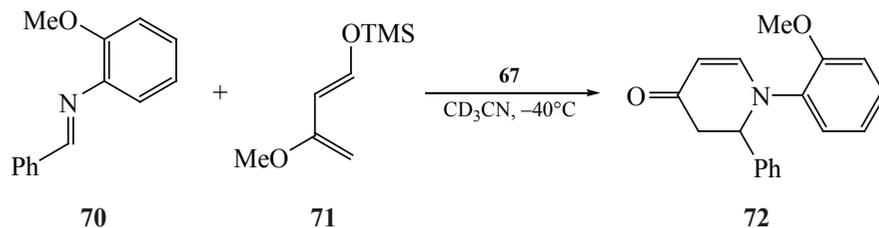


Схема 28

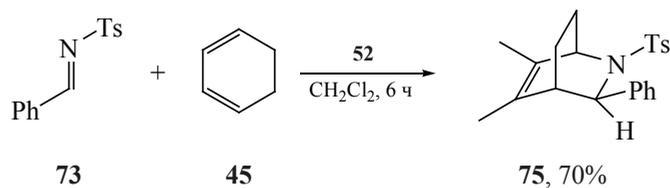
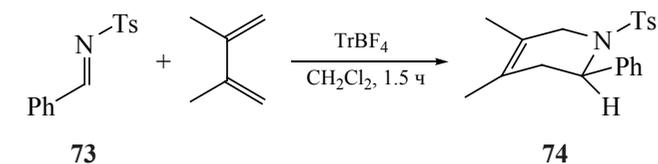
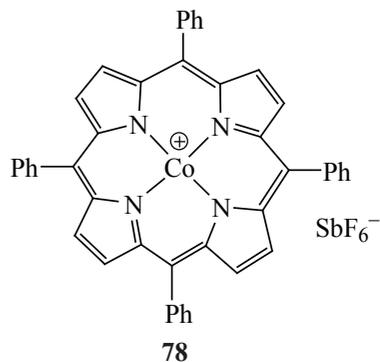
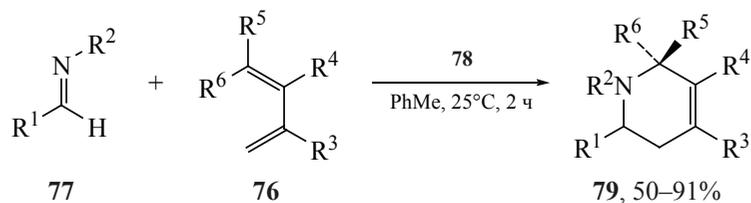
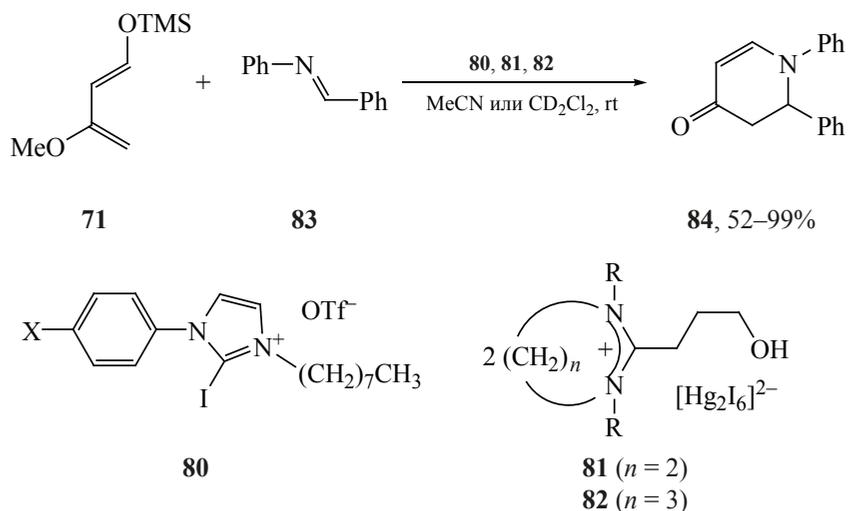


Схема 29



$R^1 = \text{XC}_6\text{H}_4$, X = H, 4-MeO, 4-CF₃, 4-Cl, 4-NO₂; *t*-Bu, цикло-гексил, 1-нафтил, 2-нафтил;
 $R^2 = \text{Ts, Ns}$; $R^3 = \text{Me, Ph, 4-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2\text{-нафтил}$; $R^4 = \text{H, Ph}$; $R^5 = \text{H, Me}$; $R^6 = \text{H}$.

Схема 30



$X = \text{H, CF}_3$; $R = \text{Me, Et, } t\text{-Bu, 4-}\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, $Y = \text{H, 4-Me, 4-CN, 4-OH, 4-MeO}$.

реакции достигается благодаря образованию водородной связи между имином и галогеном имидазольного катализатора типа **80**.

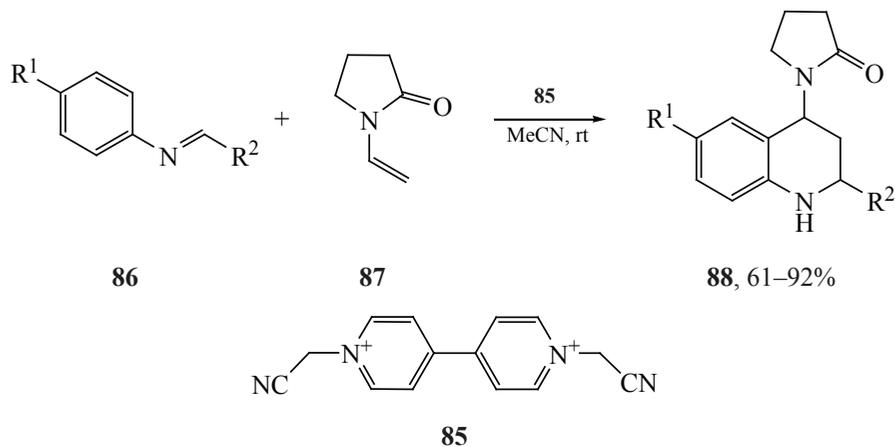
N,N-дицианометил-4,4'-бипиридиний **85** индуцирует аза-Дильса–Альдера реакцию *N*-арил-иминов **86** с *N*-винилпирролидином **87** с образованием тетрагидрохинолинов **88** с высокой *cis/trans* селективностью (> 93:7) и хорошими выходами [50] (схема 31).

5.3. РЕАКЦИЯ ОКСА-ДИЛЬСА–АЛЬДЕРА

В последние годы появилось множество синтетических методов синтеза функционализированных пиранов, и среди них реакция окса-Дильса–

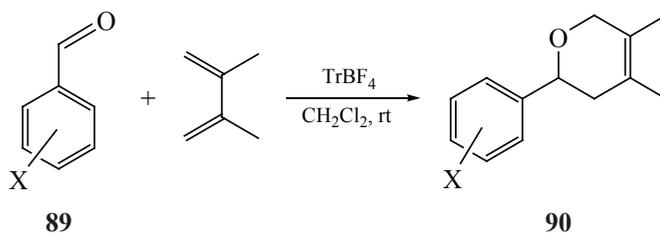
са–Альдера – наиболее важна. Обычно в этой реакции из-за высокого уровня НВМО связи C=O необходимо использовать высоко активированные диены, например, такие как диен Данишевского, а также альдегиды, содержащие электроноакцепторные группы. Разработаны методы карбокатионного катализа реакции окса-Дильса–Альдера и с неактивированными диенами. Так, при взаимодействии 2,3-диметилбутадиена с бензальдегидом **89** ($X = \text{H}$) при использовании малого количества катализатора TtBF₄ (1 и 5 мол %) в мягких условиях образуется пираны **90** с выходами более 80% (схема 32) [51]. Введение акцепторных заместителей в фенильное кольцо альдегида **89** ($X = \text{Cl, Br}$,

Схема 31



$R^1 = \text{H, MeO, Br}$; $R^2 = \text{Ph, 4-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, \text{CO}_2\text{Et}$.

Схема 32



$X = \text{H, Cl, Br, F, NO}_2, \text{Me, CN, MeO.}$

NO_2) обычно повышает выход продукта, тогда как в случае донорных заместителей X выход падает.

Предполагается, что тритильный катион активирует альдегид по схеме 33.

Возможен также вариант карбокатионного катализа путем активации карбокатионом имина. Примером может служить синтез бензодигидропиранов **91** с участием тетрафторбората тритильного катиона [52, 53] (схема 34).

Подтверждением предложенного механизма служат данные ЯМР ^1H , показывающие смещение сигнала протона CH имина в слабое поле при последовательном увеличении количества TrBF_4 в растворе.

Катионные комплексы железа порфинов **93** и корролов **94** оказались эффективными катализаторами окса-Дильса–Альдера реакции альдегидов **95** с относительно неактивными диенами **96** [54, 55] (схема 35).

Реакции протекают селективно и во многих случаях с высокими выходами (> 80%).

5.4. МНОГОКОМПОНЕНТНЫЕ РЕАКЦИИ ОБРАЗОВАНИЯ ЦИКЛОВ

Многокомпонентные реакции играют важную роль в комбинаторной химии, поскольку позволяют синтезировать сложные молекулы в одну стадию из большого числа компонент с высокой эффективностью в варианте атом-экономии.

Симметричные и несимметричные фураны **97** синтезированы путем окислительного [2+2+1] аннелирования двух молекул инамидов **98**, **99** окисью 2,3-дихлорхиноксалина **100** с использованием в качестве катализатора соли $\text{Ph}_3\text{C}^+\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4^-$ [56] (схема 36). Спектры ЯМР ^{13}C смеси инамида **98** ($\text{R}^1 = \text{Ts}$, $\text{Ar}^1 = 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$), N -оксида **100** и соли $\text{Ph}_3\text{C}^+\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4^-$ указывают на образование енолониевого интермедиата **E**, что предполагает участие подобных интермедиатов в аннелировании.

Разработан эффективный метод синтеза 12-арил-8,9,10,12-тетрагидробензо[*a*]ксантен-11-онов путем трехкомпонентной конденсации 2-нафтола **101** с арилальдегидами **102** и димедо-

Схема 33

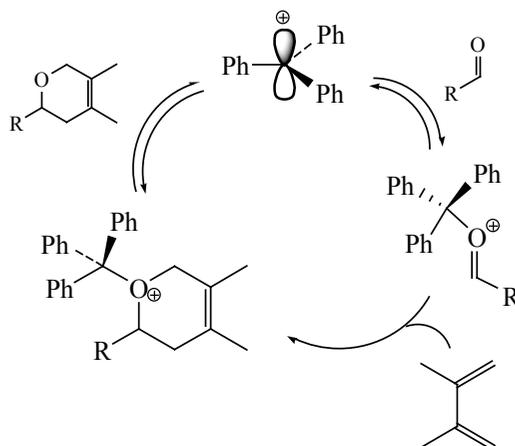
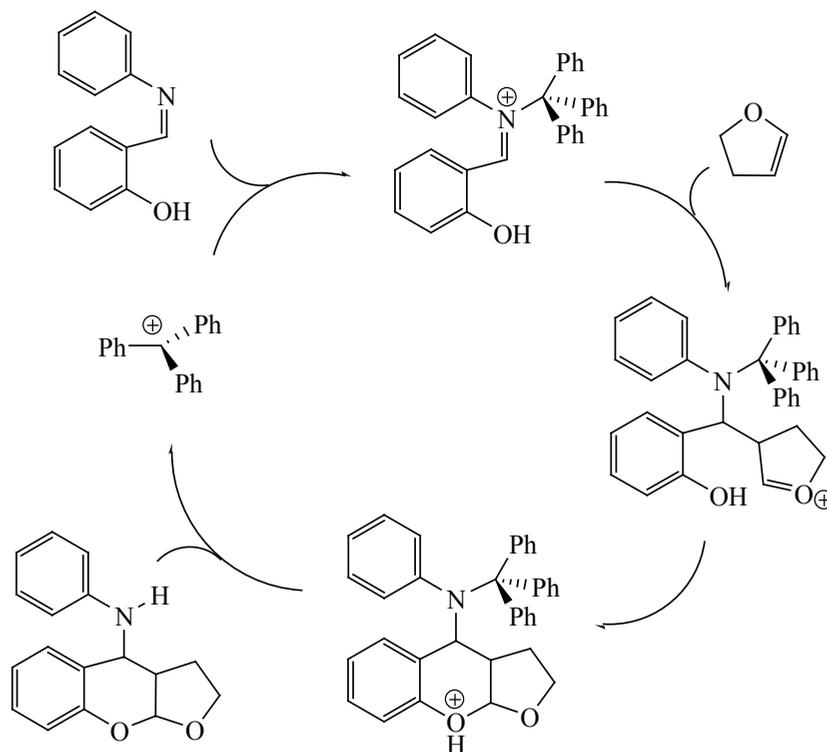
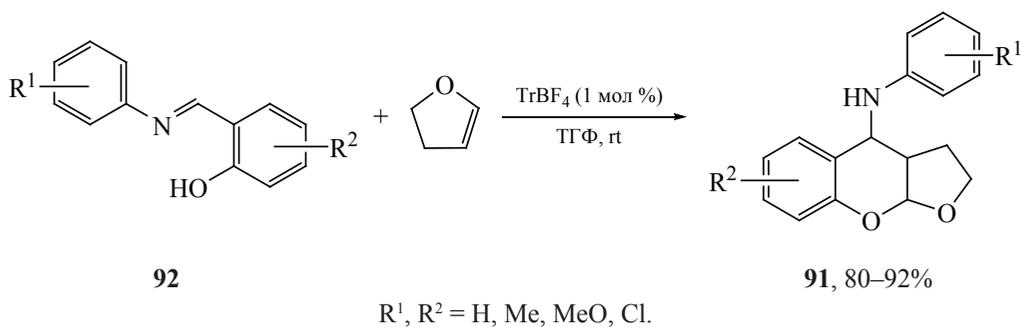


Схема 34



ном **103** в присутствии каталитических количеств триэтилхлорида [57] (схема 37).

Реакции проведены без использования растворителя (solvent free) по механизму активации альдегида тритильным катионом, образующимся из триэтилхлорида *in situ* (схема 38).

Предложен четырехкомпонентный метод синтеза 2,4,6-триарилпиридинов **105** и 3-(2,6-диарилпиридин-4-ил)-1*H*-индолов **106** через взаимодействие альдегидов **107**, **108** в условиях без растворителя и в присутствии каталитических количеств Ph_3CCl (схема 39). Механизм реакции включает участие *in situ* тритильного катиона [58].

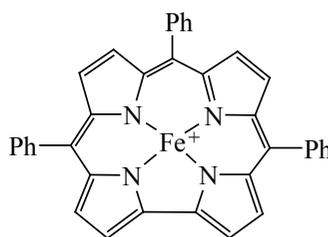
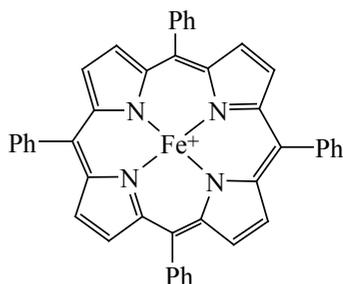
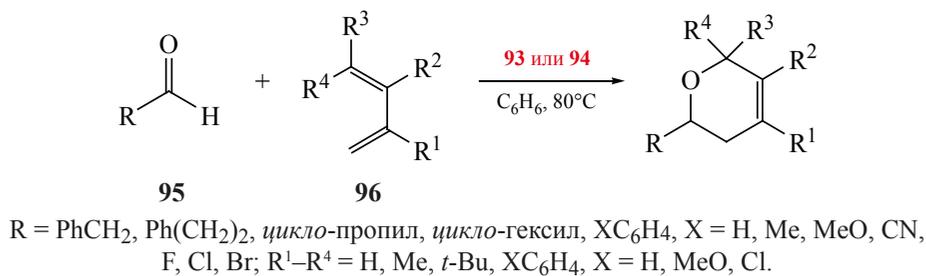
Производные пиранопиразолов **110** синтезированы в условиях без использования раствори-

теля путем четырехкомпонентной конденсации ариальдегидов **111**, этилацетоацетата **112**, малонового нитрила **113** и гидразингидрата **114** в присутствии катализатора Ph_3CCl , из которого *in situ* генерируется тритильный катион [59] (схема 40).

Аналогично тритильный катион, генерируемый *in situ* из Ph_3CBr , выступает эффективным катализатором трехкомпонентной конденсации 2-гидроксиафталин-1,4-диона **115** и бензальдегидов **111** с образованием ксантенов **116** в условиях без использования растворителя [60] (схема 41).

Хлорангидрид щавелевой кислоты выступает активатором диарилциклопропенонов **117**, используемых в качестве катализатора реакции альдими-

Схема 35



нов **118** с производными уксусной кислоты **119** с образованием β-лактамов **120** [61] (схема 42).

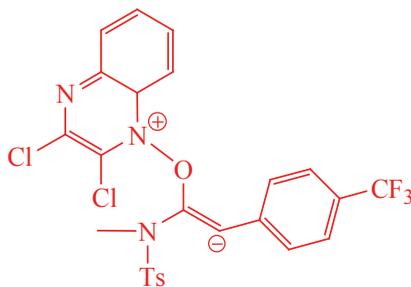
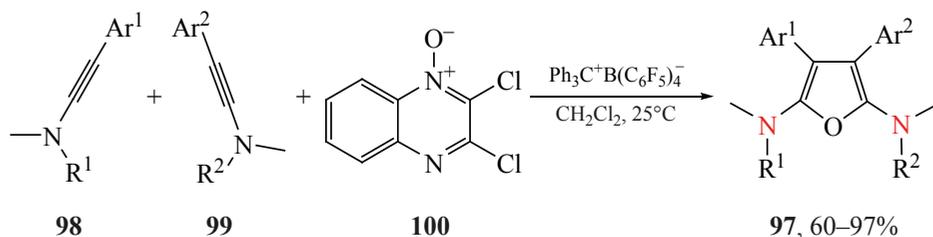
Трехкомпонентная реакция анилина, бензальдегида и диенофилов, таких как 2,3-дигидрофуран, 2,3-дигидропиран, циклопентадиен, катализируемая [Bmim][BF₄], приводит к образованию

полициклов **121**, **122** [62] (рис. 7). Выходы и диастереоселективность существенно зависят от количества ионной жидкости и температуры.

5.5. ТРАНСФОРМАЦИЯ ЦИКЛА

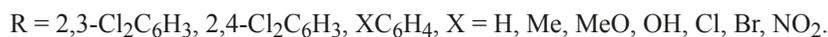
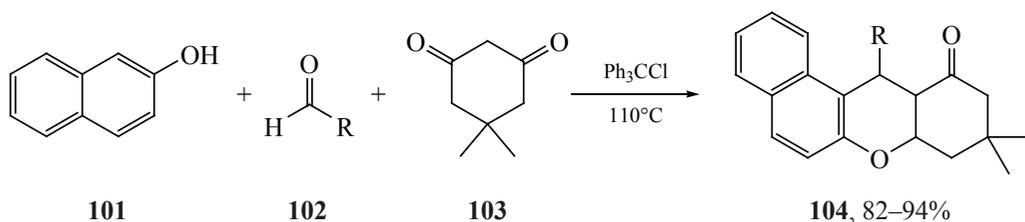
Осуществлено внедрение CO₂ под давлением в эпокисы **123** при каталитическом содей-

Схема 36



R¹, R² = Ts, Ms; Ar¹, Ar² = 4-XC₆H₄, 3,5-(CF₃)₂C₆H₃, Mes, 3-тиенил, 2-(6-метоксинафтил); X = H, Me, MeO, *t*-Bu, Ph, F, Cl.

Схема 37



ствии солей циклопропенильных катионов или замещенных тритильных катионов в сочетании с 1,1'-бис-2-нафтолом (БИНОЛ) [63, 64] (схема 43).

Тритилтетра(пентафторфенил)борат катализирует реакцию трансформации восьмичленного цикла трифлатов **125** в бициклические производные **126** (схема 44) [65].

6. РЕАКЦИИ МЕТАТЕЗИСА

Реакция метатезиса – один из наиболее эффективных и экологически приемлемых мето-

дов образования новых углерод–углеродных связей в органическом синтезе [66]. Обычно в качестве катализатора метатезиса используют традиционные кислоты Льюиса, содержащие металлы, а применение карбокатионов в качестве катализаторов весьма ограничено. Ж. Франзен с сотр. разработали карбонил/олефин оксометатезис между ариальдегидами и неактивированными олефинами с использованием в качестве катализатора тритилтетрафторбората [67] (схема 45).

Схема 38

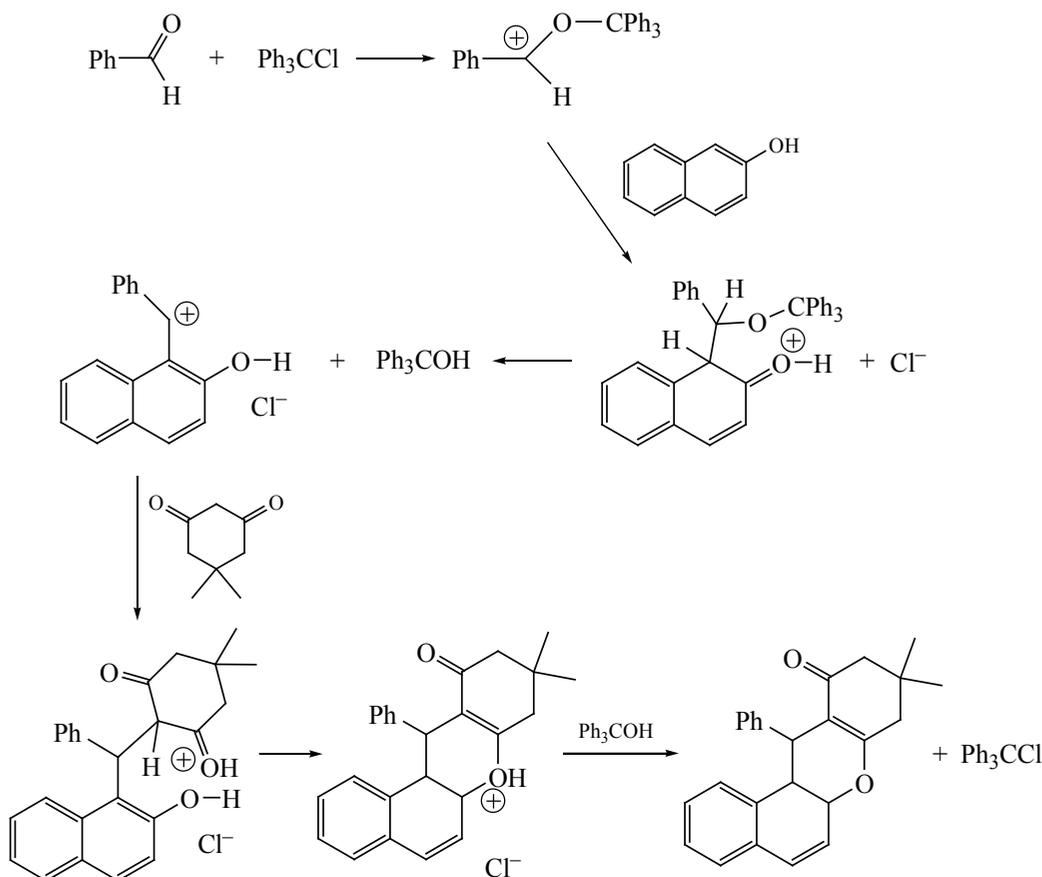
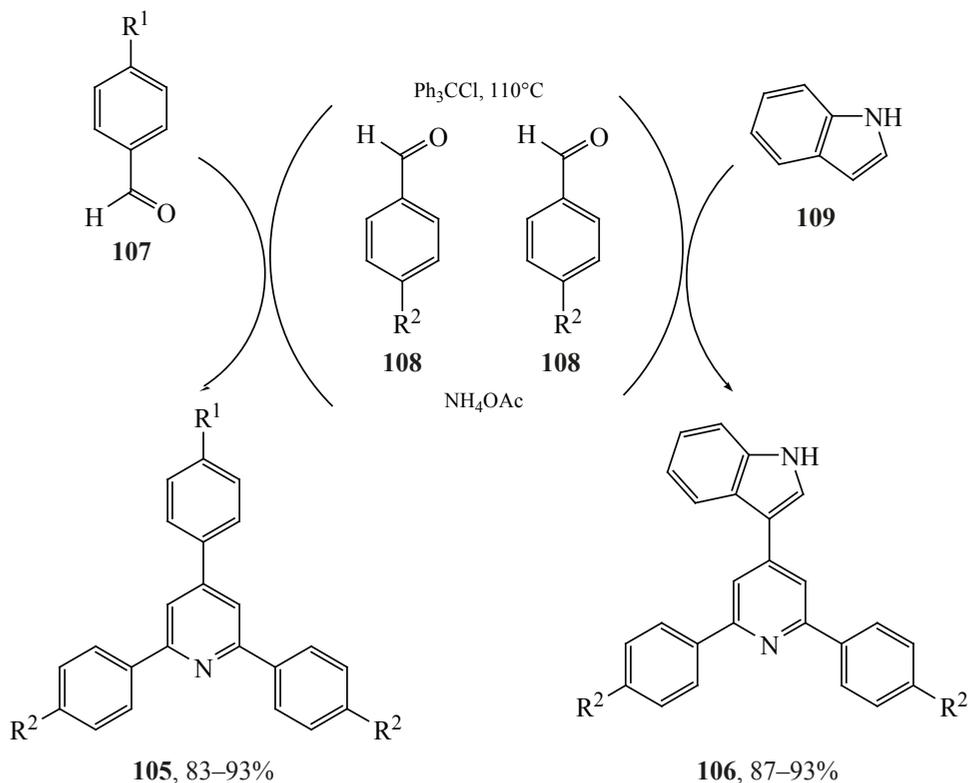


Схема 39



$\text{R}^1 = \text{OH}, \text{Cl}, \text{PhCH}_2\text{O}, \text{PhCH}=\text{CHCH}_2, 3\text{-индолил}$; $\text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{MeO}, \text{Cl}$.

Предполагается, что активация оксметатезиса достигается взаимодействием тритильного катиона с ариальдегидом (схема 46).

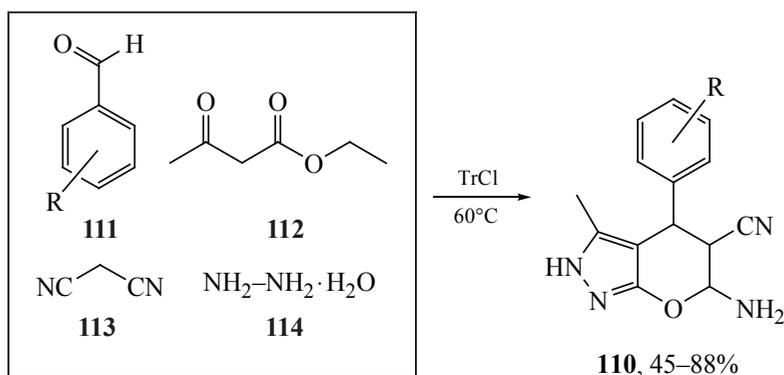
Тетрафторборат (4-бифенил)дифенилметильного катиона оказался эффективным катализатором альдегид/олефин метатезиса с замыканием цикла [68] (схема 47).

Подобная реакция метатезиса с образованием цикла осуществлена с использованием в качестве катализатора тропилий тетрафторбората [69] (схема 48).

7. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПЕРЕГРУППИРОВКИ

Тритиий тетрафторборат катализирует 1,2-миграцию атома водорода в α -алкилдиазоацетатах

Схема 40



$\text{R} = \text{H}, \text{MeO}, \text{OH}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{NO}_2$.

Схема 41

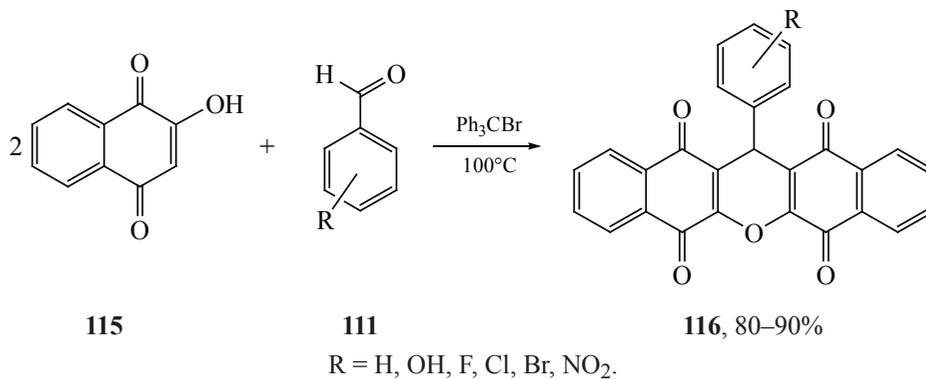
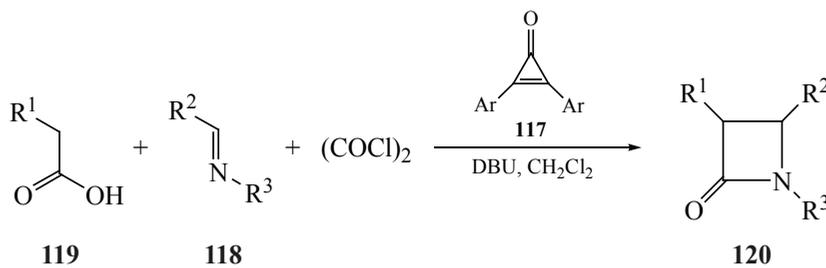
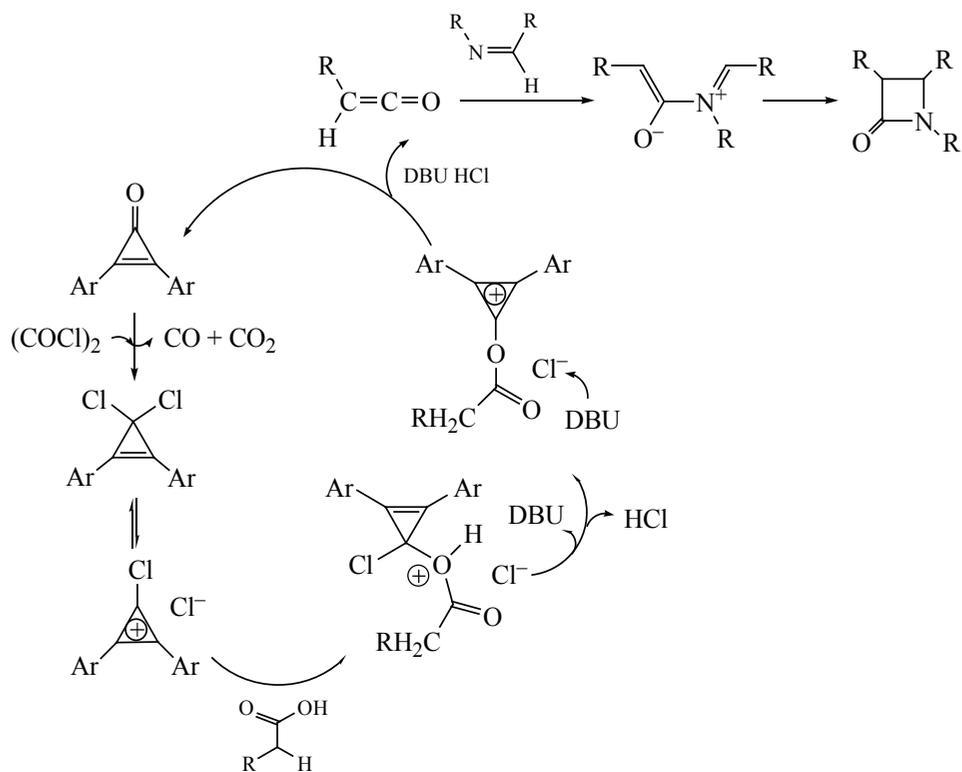


Схема 42



R¹ = MeO, CH₂=CH, Ph, Cl, N₃, 2,4-Cl₂C₆H₃O, 2-нафтилокси;
 R², R³, Ar = XC₆H₄, X = H, Me, CF₃, MeO, EtO, Cl, NO₂.



131 или получаемых *in situ* аддуктах альдегидов **132** с α -алкилдиазоацетатами **131** с образованием соответственно α,β -ненасыщенных эфиров **133** или 1,3-дикетонов **134** [70] (схема 49). Перегруппировка осуществляется в мягких условиях, с высокими выходами и региоселективностью.

Высокая региоселективность достигается благодаря взаимодействию тритильного катиона с диазосоединением по диазогруппе (схема 50).

Показано, что 1-хлор-2,3-дифенилциклопропенилий катион, генерируемый *in situ* из 1,2-дифенил-3,3-дихлорциклопропена **135**, является эффективным катализатором (< 3 мол %) перегруппировки Бекмана кетоксимов **136** в амиды **137** [71] (схема 51).

Возможный каталитический цикл перегруппировки представлен на схеме 52.

Квантово-химические расчеты методом DFT [M06-2X/6-31+G(d,p)] согласуются с механизмом участия 1-хлор-2,3-дифенилциклопропенилий катиона в перегруппировке Бекмана [72]. Для проведения подобной перегруппировки использован также 1,2-R-циклопропенон (R = Ph, Mes) **138** в

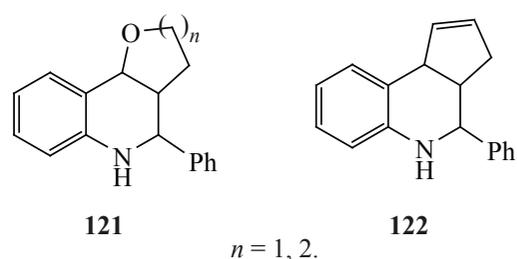


Рис. 7. Продукты трехкомпонентной реакции анилина, бензальдегида и диенофилов

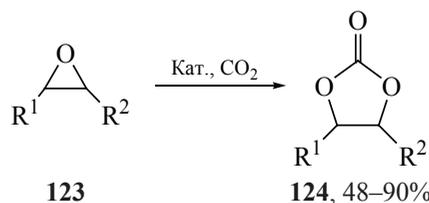
сочетании с хлорангидридом щавелевой кислоты **139** [73].

Перегруппировка Мейнвальда (превращение эпоксидов в альдегиды) обычно осуществляется под действием кислоты. В работе [74] показано, что для этого типа перегруппировок можно использовать порфины. Монозамещенные эпоксиды **140** превращаются в кетоны **141** в присутствии катионного алюминиевого комплекса порфина **142** в мягких условиях и с высокими выходами (схема 53).

8. ФОТОКАТАЛИЗ

Карбокатионный фотокатализ – «зеленый метод» функционализации органических соедине-

Схема 43



R¹ = Me, Bu, *t*-Bu, CH₂OH, CH₂Cl, CH₃(CH₂)₇, CH₃(CH₂)₉, CH₂OPh, CH₃-CH=CHO, XC₆H₄, X = H, Cl, Br; R² = H.

Кар. = (X-C₆H₄)₃C⁺Y⁻, БИНОЛ;

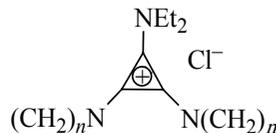
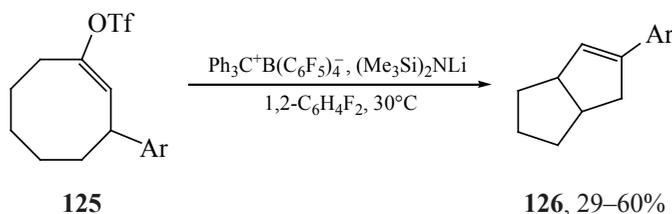
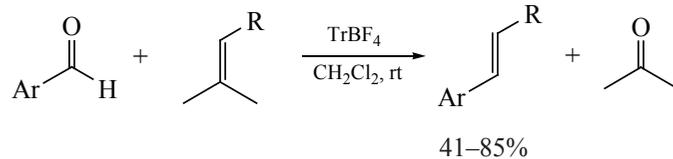


Схема 44



Ar = 4-XC₆H₄, X = H, MeO, CF₃, *t*-BuSCH₂, *t*-BuMe₂SiOCH₂, O(CH₂)₄NCH₂.

Схема 45



Ar = 2-нафтил, XC_6H_4 , X = H, Me, F, Cl, Br, NO_2 ;
R = Me, Pr, $(\text{CH}_2)_2\text{CHMe}(\text{CH}_2)_2\text{OAc}$.

Схема 46

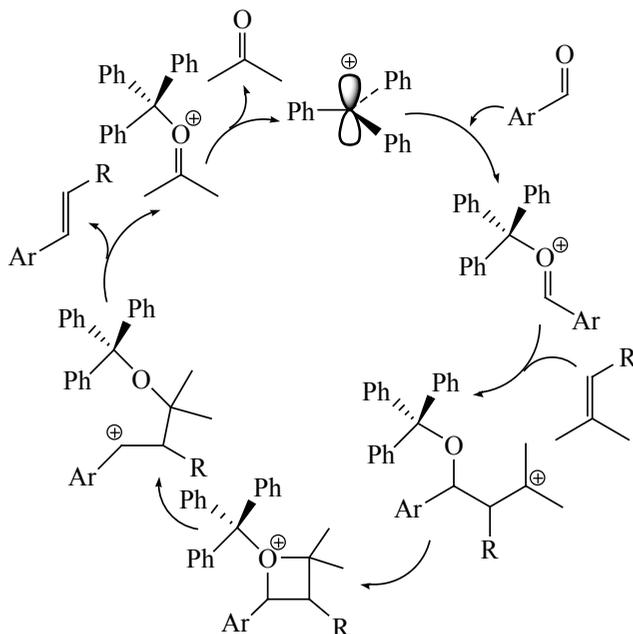


Схема 47

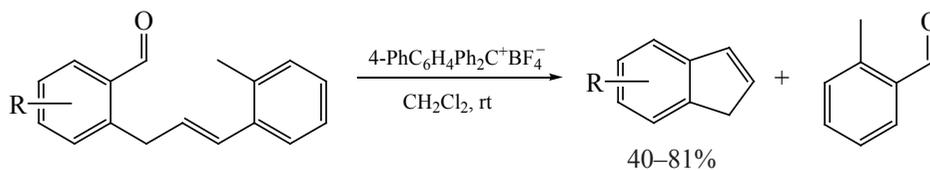
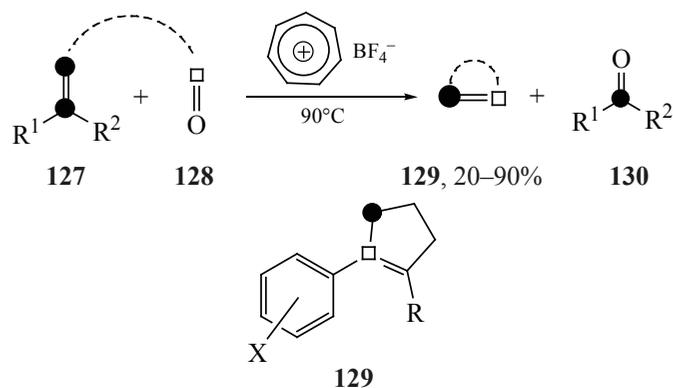
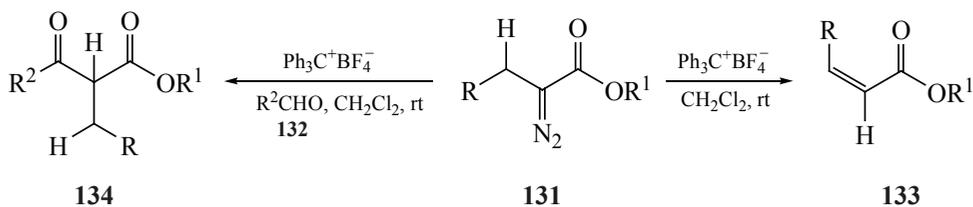


Схема 48



$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}$; X = H, MeO, EtO, 2-нафтил; R = Me, Ph, COPh, CO_2Et , $\text{CO}_2(i\text{-Pr})$, CO_2Bn .

Схема 49



R, R² = 3-тиенил, 3-индолил, XC₆H₄, X = H, Me, MeO, Cl, Br; R¹ = Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu, Bn.

Схема 50

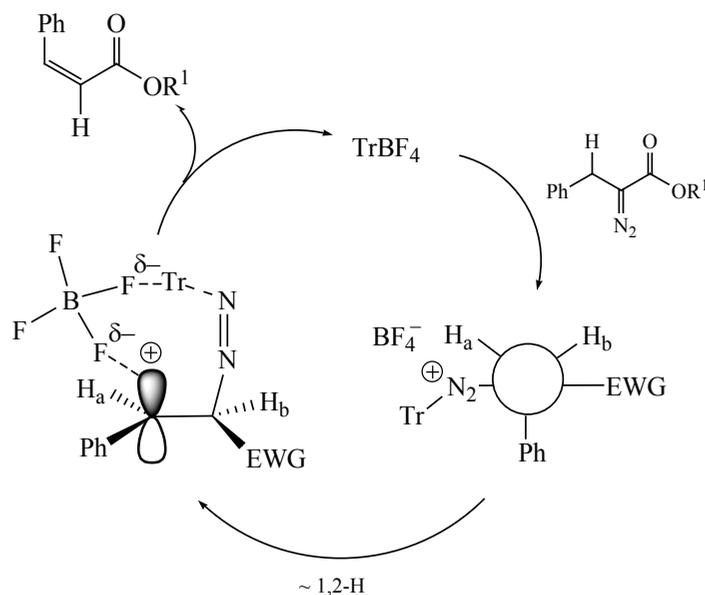
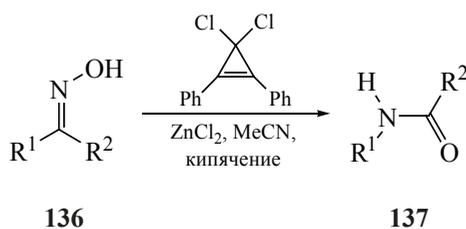


Схема 51



ний, поскольку активация достигается действием фотона на карбокатион и в отличие от других каталитических методов не приводит к образованию вредных для окружающей среды отходов. В последнее время область фотокатализа весьма интенсивно развивается, свидетельством чему служит появление многочисленных обзоров [4, 75–89]. В качестве карбокатионных фотокатализаторов наиболее широко использовали азотсодержащие, рутениевые и иридиевые соли **143–147**.

С использованием N -хлорсукцинимиды **148** в качестве источника хлора и акридиниевого фото-

катализатора **143** ($X = \text{ClO}_4$) проведено хлорирование бензильных производных в мягких условиях и, как правило, с высокими выходами [90] (схема 54). Механизм хлорирования основан на способности радикала As^{\cdot} к окислению.

Разработан эффективный метод разрезания C–C связи в циклических спиртах **151** с участием в качестве фотокатализатора акридиниевой соли **143** ($X = \text{ClO}_4$), приводящий к образованию арилкетонов **152** [91] (схема 55).

Акридиниевый фотокатализатор **154** использован для арилирования гетероароматических соеди-

Схема 52

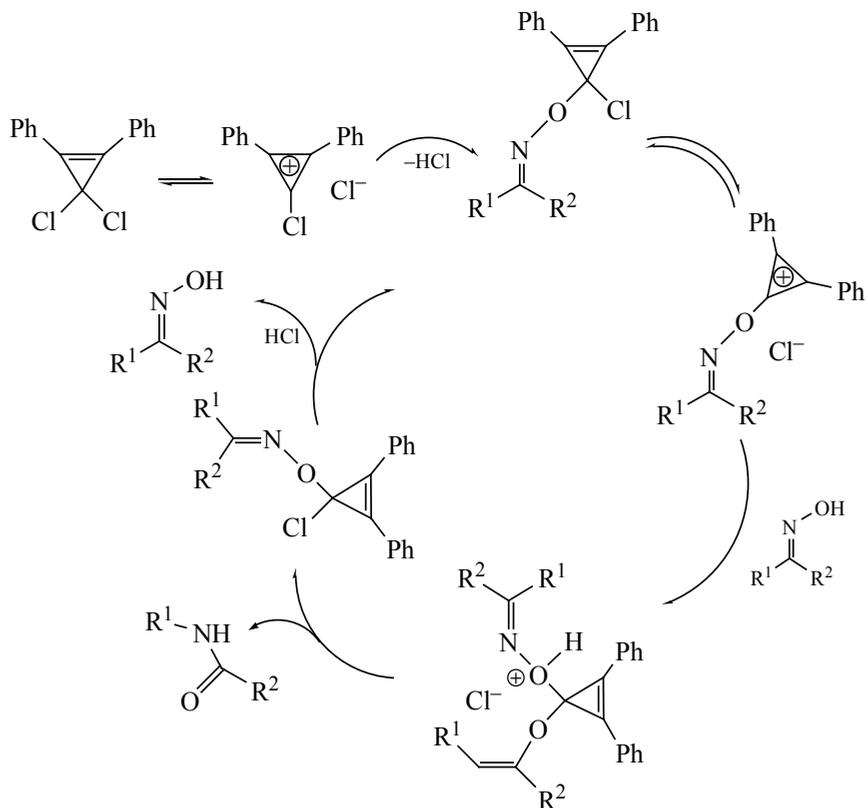
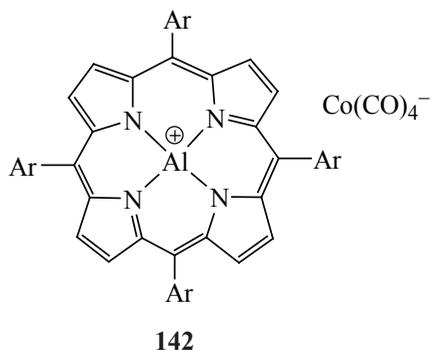
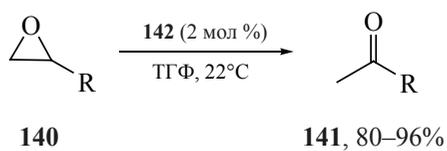
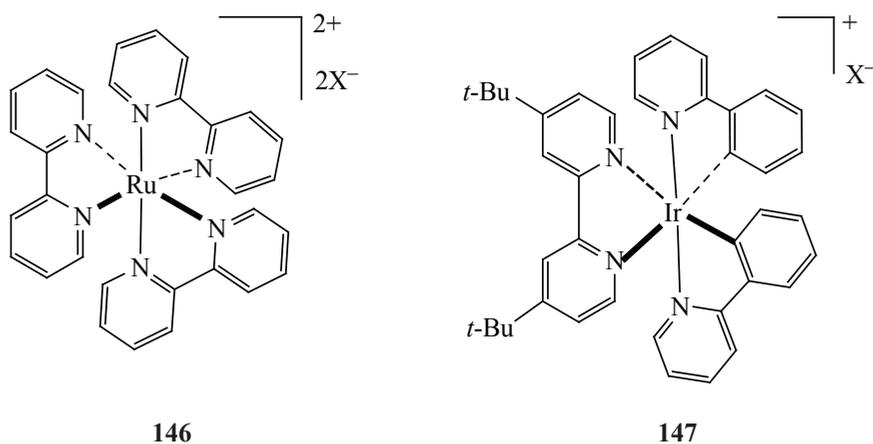
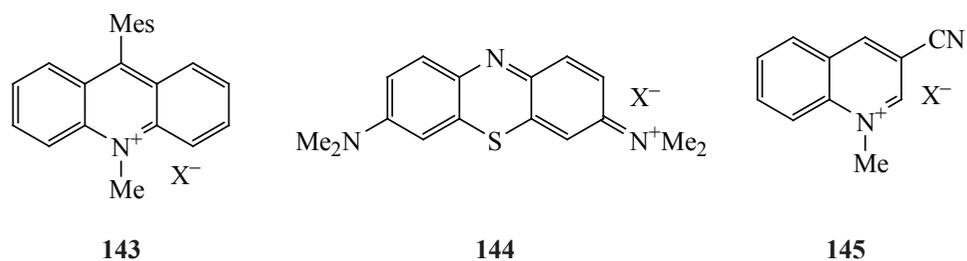


Схема 53



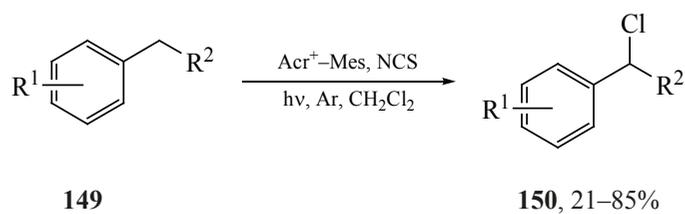
Ar = 4-ClC₆H₄; R = Me, Et, Pr, Bu, *i*-Pr, *t*-Bu, *цикло*-гексил, BuOCH₂,
 CH₂=CH-CH₂CH₂, CH₂C₆H₄X, X = H, MeO.



X = Cl, BF₄, PF₆, ClO₄.

Рис. 8. Структуры катионных фотокатализаторов

Схема 54



R¹ = H, Ph, CN, CO₂Me, PhCO, NO₂; R² = H, Me, Ph, CH₂CO₂Me.

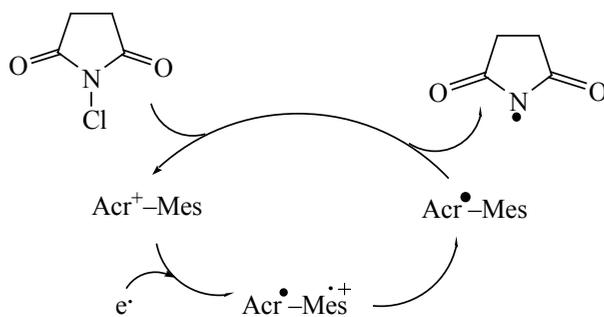
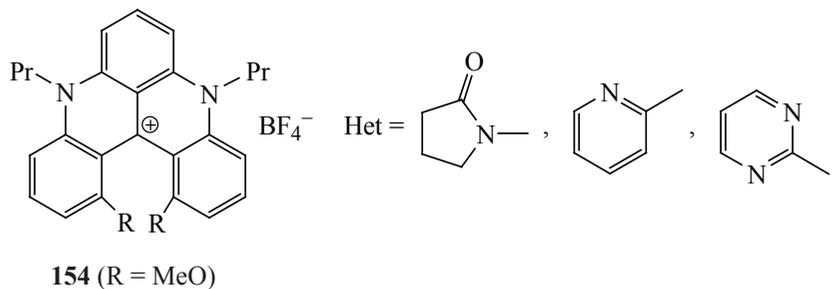
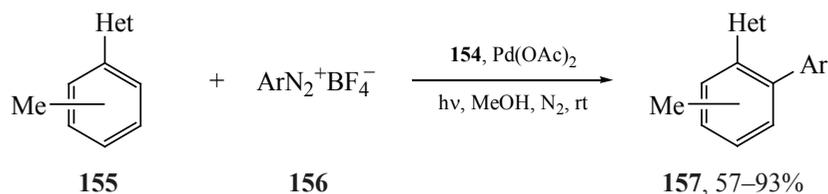


Схема 55



R = 4-бипиридил, 2-нафтил, 9-фенантрин, 3-F,4-MeOC₆H₃, 2-бензофурил, 2-бензотиофенил, XC₆H₄, X = *t*-Bu, *t*-BuO, PhO, *t*-BuMe₂SiO.

Схема 56



Ar = XC₆H₄, X = H, MeO, Cl.

нений **155** тетрафторборатами арилдиазония **156** [92] (схема 56).

ВЫВОДЫ

Карбокатионный катализ стремительно развивается и охватывает все более широкий круг органических реакций: окисление органических соединений [93–95], дегидрогенизация [96], гидроарилрование [97], ацетализация [98], гидратация алкинов [99], гидротиирование алкенов [100], многокомпонентная конденсация нафтаола с альдегидами и амидами [101]. Недавно получены данные о каталитическом эффекте ионных жидкостей имидазолиевого и тиазолиевого типов в синтезе ксантенов [102], имидазолов [103] и парабензенов [104]. Использование карбокатионов вместо неорганических кислот Льюиса и Бренстеда дает ряд преимуществ: 1) льюисовская кислотность карбокатионов может быть тонко настроена путем варьирования их структуры; 2) возможность прове-

дения реакций с субстратами, чувствительными к кислотам; 3) проведение реакций в мягких условиях и с высокой селективностью; 4) катализатор не затрагивает основные и электронодонорные функциональные группы субстрата. Использование карбокатионного катализа открывает возможность развития новых направлений органического синтеза сложных органических молекул.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Lewis Acids in Organic Synthesis*. Ed. H. Yamamoto. Weinheim: Wiley-VCH, **2000**.
2. Sereda O., Tabassum S., Wilhelm R. *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 349–393. doi 10.1007/978-3-642-02815-1_17
3. Bah J., Franzén J. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1066–1072. doi 10.1002/chem.201304160

4. Borodkin G.I., Shubin V.G. *Усп. хим.* **2019**, *88*, 160–203. [Borodkin G.I., Shubin V.G. *Russ. Chem. Rev.* **2019**, *88*, 160–203.] doi 10.1070/RCR4833?locatt
5. Bandar J.S., Lambert T.H. *Synthesis*. **2013**, *45*, 2485–2498. doi 10.1055/s-0033-1338516
6. Naidu V.R., Ni S., Franzén J. *ChemCatChem*. **2015**, *7*, 1896–1905. doi 10.1002/cctc.201500225
7. Aue D.H. *Wiley Interdisciplinary Reviews Computational Molecular Science*. **2011**, *1*, 487–508. doi 10.1002/wcms.12
8. O’Ferrall R.M. *Adv. Phys. Org. Chem.* **2010**, *44*, 19–122. doi 10.1016/S0065-3160(08)44002-9
9. Horn M., Mayr H. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7478–7487. doi 10.1002/chem.200902670
10. Mayer R.J., Hampel N., Mayer P., Ofial A.R., Mayr H. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 412–421. doi 10.1002/ejoc.201800835
11. Jangra H., Chen Q., Fuks E., Zenz I., Mayer P., Ofial A.R., Zipse H., Mayr H. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 16758–16772. doi 10.1021/jacs.8b09995
12. Mayr H., Ofial A.R. *Pure Appl. Chem.* **2017**, *89*, 729–744. doi 10.1515/pac-2017-0107
13. Mayr H., Ofial A.R. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 952–965. doi 10.1021/acs.accounts.6b00071
14. Mayr H., Ammer J., Baidya M., Maji B., Nigst T.A., Ofial A.R., Singer T. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2580–2599. doi 10.1021/ja511639b
15. Mukaiyama T., Kobayashi S., Shoda S.-i. *Chem. Lett.* **1984**, *13*, 907–910. doi 10.1246/cl.1984.907
16. Wan L., Zhu W., Qiao K., Sun X., Fang Z., Guo K. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 920–926. doi 10.1002/ajoc.201600193
17. Boeckell N.G., Cerone D.J., Boucher M.M., Quach P.K., Tentchou W.B.N., Reavis C.G., Okoh I.I., Reid J.O.A., Berg H.E., Chang B.A., Brindle C.S. *SynOpen*. **2017**, *1*, 97–102. doi 10.1055/s-0036-1588559
18. Lv J., Zhang Q., Zhong X., Luo S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15576–15583. doi 10.1021/jacs.5b11085
19. Zare A., Merajoddin M., Moosavi-Zare A.R.M., Zarei M. *Chin. J. Cat.* **2014**, *35*, 85–89. doi 10.1016/S1872-2067(12)60728-1
20. Moosavi-Zare A.R., Zolfigol M.A., Derakhshan-Pannah F., Daraei M. *Canad. J. Chem.* **2015**, *93*, 1245–1248. doi 10.1139/cjc-2015-0230
21. Mo X., Yakiwchuk J., Dansereau J., McCubbin J.A., Hall D.G. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9694–9703. doi 10.1021/jacs.5b05076
22. Barbero M., Dughera S., Alberti S., Ghigo G. *Tetrahedron*. **2019**, *75*, 363–373. doi 10.1016/j.tet.2018.11.073
23. Zhang Q., Lü J., Luo S. *Acta Chim. Sinica*. **2016**, *74*, 61–66. doi 10.6023/A15090587
24. Goswami P., Sharma S., Singh G., Anand R.V. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4213–4220. doi 10.1021/acs.joc.8b00225
25. Nguyen T.V., Lyons D.J.M. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3131–3134. doi 10.1039/c4cc09539a
26. Ni S., El-Remaily M.A.A., Franzén J. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4197–4204. doi 10.1002/adsc.201800788
27. Vanos C.M., Lambert T.H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 12222–12226. doi 10.1002/anie.201104638
28. Nguyen T.V., Bekensir A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1720–1723. doi 10.1021/ol5003972
29. Borodkin G.I., Elanov I.R., Gatilov Y.V., Shubin V.G. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 60556–60564. doi 10.1039/c6ra10850d
30. Borodkin G.I., Elanov I.R., Shubin V.G. *Arkivoc*. **2018**, *ii*, 60–71. doi 10.24820/ark.5550190.p010.164
31. Nacsa E.D., Lambert T.H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 38–41. doi 10.1021/ol302970c
32. Kelly B.D., Lambert T.H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 740–743. doi 10.1021/ol102980t
33. Dyan O.T., Borodkin G.I., Zaikin P.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 7271–7306. doi 10.1002/ejoc.201901254
34. Bah J., Naidu V.R., Teske J., Franzén J. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 148–158. doi 10.1002/adsc.201400609
35. Pommerening P., Mohr J., Friebel J., Oestreich M. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2312–2316. doi 10.1002/ejoc.201700239
36. Ni S., Naidu V.R., Franzén J. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1708–1713. doi 10.1002/ejoc.201501621
37. Zhang Q., Lv J., Luo S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 1304–1312. doi 10.3762/bjoc.15.129
38. Zhang Q., Lv J., Li S., Luo S. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2269–2272. doi 10.1021/acs.orglett.8b00619
39. Karim A., Schulz N., Andersson H., Nekoueshahraiki B., Carlsson A.-C.C., Sarabi D., Valkonen A., Rissanen K., Gräfenstein J., Keller S., Erdélyi M. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 17571–17579. doi 10.1021/jacs.8b09367
40. Marcos V., Stephens A.J., Jaramillo-Garcia J., Nussbaumer A.L., Woltering S.L., Valero A., Lemonnier J.-F., Vitorica-Yrezabal I.J., Leigh D.A. *Science*. **2016**, *352*, 1555–1559. doi 10.1126/science.aaf3673
41. Eloi A., Poizat M., Hautecoeur A., Panossian A., Rose-Munch F., Rose E. *Organometallics*. **2011**, *30*, 5564–5567. doi 10.1021/om200905p
42. Schmidt R.K., Müther K., Mück-Lichtenfeld C., Grimme S., Oestreich M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4421–4428. doi 10.1021/ja211856m

43. Garcia-Garcia P. *Science of Synthesis: Asymmetric Organocatalysis 1. Lewis Base and Acid Catalysts*. Ed. B. List. Stuttgart: Thieme, **2012**, 831–869. doi 10.1055/sos-SD-204-00432
44. Masson G., Lalli C., Benohoud M., Dagousset G. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 902–923. doi 10.1039/c2cs35370a
45. Memeo M.G., Quadrelli P. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12554–12582. doi 10.1002/chem.201201894
46. Wakabayashi R., Kurahashi T., Matsubara S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4794–4797. doi 10.1021/ol3020946
47. Takeda Y., Hisakuni D., Lin C.-H., Minakata S. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 318–321. doi 10.1021/ol503426f
48. Huang Y.-Q., Zhao Y., Wang P., Okamura T.-a., Laforteza B.N., Lu Y., Sun W.-Y., Yu J.-Q. *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 12430–12433. doi 10.1039/c7dt02883k
49. Nziko V.P.N., Scheiner S. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2589–2597. doi 10.1021/acs.joc.6b00344
50. Xue Z., Samanta A., Whittlesey B.R., Mayer M.F. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6064–6067. doi 10.1016/j.tetlet.2009.08.058
51. El-Remaily M.A.A., Naidu V.R., Ni S., Franzén J. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6610–6614. doi 10.1002/ejoc.201501112
52. Liu J., Xu J., Li Z., Huang Y., Wang H., Gao Y., Guo T., Ouyang P., Guo K. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3996–4003. doi 10.1002/ejoc.201700634
53. Huang Y., Qiu C., Li Z., Feng W., Gan H., Liu J., Guo K. *Sustainable Chem. Eng.* **2016**, *4*, 47–52. doi 10.1021/acssuschemeng.5b01379
54. Fujiwara K., Kurahashi T., Matsubara S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5512–5515. doi 10.1021/ja300790x
55. Kuwano T., Kurahashi T., Matsubara S. *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 1241–1243. doi 10.1246/cl.130672
56. Jin H., Rudolph M., Rominger F., Hashmi A.S.K. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 11663–11668. doi 10.1021/acscatal.9b03911
57. Khazaei A., Zolfigol M.A., Moosavi-Zare A.R., Zare A., Khojasteh M., Asgari Z., Khakyzadeh V., Khalafi-Nezhad A. *Cat. Comm.* **2012**, *20*, 54–57. doi 10.1016/j.catcom.2012.01.001
58. Moosavi-Zare A.R., Zolfigol M.A., Rezanejad Z. *Can. J. Chem.* **2016**, *94*, 626–630. doi 10.1139/cjc-2015-0629
59. Moosavi-Zare A.R., Zolfigol M.A., Mousavi-Tashar A. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, *42*, 7305–7312. doi 10.1007/s11164-016-2537-4
60. Zarei M., Zolfigol M.A., Moosavi-Zare A.R., Noroozizadeh E. *J. Iran Chem. Soc.* **2017**, *14*, 2187–2198. doi 10.1007/s13738-017-1155-4
61. Rai A., Singh P.K., Shukla P., Rai V.K. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5084–5088. doi 10.1016/j.tetlet.2016.10.012
62. Mert-Balci F., Imrich H.-G., Conrad J., Beifuss U. *Helv. Chim. Acta.* **2013**, *96*, 1681–1692. doi 10.1002/hlca.201200655
63. Bandar J.S., Tanaset A., Lambert T.H. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7365–7368. doi 10.1002/chem.201500124
64. Rulev Y.A., Gugkaeva Z.T., Lokutova A.V., Maleev V.I., Peregudov A.S., Wu X., North M., Belokon Y.N. *ChemSusChem.* **2017**, *10*, 1152–1159. doi 10.1002/cssc.201601246
65. Wigman B., Popov S., Bagdasarian A.L., Shao B., Benton T.R., Williams C.G., Fisher S.P., Lavallo V., Houk K.N., Nelson H.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9140–9144. doi 10.1021/jacs.9b02110
66. Das A., Sarkar S., Chakraborty B., Kar A., Jana U. *Curr. Green Chem.* **2020**, *7*, 5–39. doi 10.2174/2213346106666191105144019
67. Naidu V.R., Bah J., Franzén J. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1834–1839. doi 10.1002/ejoc.201403651
68. Ni S., Franzén J. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 12982–12985. doi 10.1039/c8cc06734a
69. Tran U.P.N., Oss G., Pace D.P., Ho J., Nguyen T.V. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 5145–5151. doi 10.1039/c8sc00907d
70. Shang W., Duan D., Liu Y., Lv J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8013–8017. doi 10.1021/acs.orglett.9b03005
71. Srivastava V.P., Patel R., Yadav G.L.D.S. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5808–5810. doi 10.1039/c0cc00815j
72. Tian B.X., An N., Deng W.-P., Eriksson L.A. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6782–6785. doi 10.1021/jo4008817
73. Vanos C.M., Lambert T.H. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 705–708. doi 10.1039/c0sc00421a
74. Lamb J.R., Jung Y., Coates G.W. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 346–349. doi 10.1039/c4qo00324a
75. Belhomme M.-C., Besset T., Poisson T., Pannecoucke X. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12836–12865. doi 10.1002/chem.201501475
76. Wang S.-M., Han J.-B., Zhang C.-P., Qin H.-L., Xiao J.-C. *Tetrahedron.* **2015**, *71*, 7949–7976. doi 10.1016/j.tet.2015.06.056
77. Barata-Vallejo S., Bonesi S.M., Postigo A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 11153–11183. doi 10.1039/C5OB01486G
78. Akita M., Koike T. *Compt. Rend. Chim.* **2015**, *18*, 742–751. doi 10.1016/j.crci.2015.01.013
79. Ghosh I., Marzo L., Das A., Shaikh R., König B. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1566–1577. doi 10.1021/acs.accounts.6b00229

80. Jamison C.R., Overman L.E. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1578–1586. doi 10.1021/acs.accounts.6b00284
81. Chen J., Cen J., Xu X., Li X. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 349–362. doi 10.1039/C5CY01289A
82. Hernandez-Perez A.C., Collins S.K. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1557–1565. doi 10.1021/acs.accounts.6b00250
83. Ciriminna R., Delisi R., Xu Y.-J., Pagliaro M. *Org. Proc. Res. Devel.* **2016**, *20*, 403–408. doi 10.1021/acs.oprd.5b00424
84. Buzzetti L., Crisenza G.E.M., Melchiorre P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 3730–3747. doi 10.1002/anie.201809984
85. Cho E.J. *Chem. Rec.* **2016**, *16*, 47–63. doi 10.1002/tcr.201500215
86. Wei G., Basheer C., Tan C.-H., Jiang Z. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3801–3809. doi 10.1016/j.tetlet.2016.07.032
87. Pan X., Xia H., Wu J. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1163–1185. doi 10.1039/C6QO00153J
88. Roslin S., Odell L.R. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1993–2007. doi 10.1002/ejoc.201601479
89. Zhang C. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 372–383. doi 10.1002/adsc.201601011
90. Xiang M., Zhou C., Yang X.-L., Chen B., Tung C.-H., Wu L.-Z. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 9080–9087. doi 10.1021/acs.joc.0c01000
91. Huang L., Ji T., Rueping M. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 3532–3539. doi 10.1021/jacs.9b12490
92. Mei L., Veleta J.M., Gianetti T.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 12056–12061. doi 10.1021/jacs.0c05507
93. Nguyen T.V., Hall M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6895–6898. doi 10.1016/j.tetlet.2014.10.100
94. Oss G., de Vos S.D., Luc K.N.H., Harper J.B., Nguyen T.V. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1000–1010. doi 10.1021/acs.joc.7b02584
95. McManus J.B., Griffin J.D., White A.R., Nicewicz D.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 10325–10330. doi 10.1021/jacs.0c04422
96. Fraser C., Young R.D. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 505–509. doi 10.1021/acs.joc.7b02668
97. Zhu W., Sun Q., Wang Y., Yuan D., Yao Y. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3101–3104. doi 10.1021/acs.orglett.8b01158
98. Lyons D.J.M., Crocker R.D., Enders D., Nguyen T.V. *Green Chem.* **2017**, *19*, 3993–3996. doi 10.1039/c7gc01519d
99. Oss G., Ho J., Nguyen T.V. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 3974–3981. doi 10.1002/ejoc.201800579
100. Mosafari E., Ripsman D., Stephan D.W. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 8291–8293. doi 10.1039/c6cc03970g
101. Khazaei A., Zolfigol M.A., Moosavi-Zare A.R., Abi F., Zare A., Kaveh H., Khakyzadeh V., Kazem-Rostami M., Parhami A., Torabi-Monfared H. *Tetrahedron.* **2013**, *69*, 212–218. doi 10.1016/j.tet.2012.10.042
102. Huynh C.C., Tran P.H., Le T.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 504–508. doi 10.1134/S1070428020030215
103. Shekarchi M., Behbahani F.K. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 894–900. doi 10.1134/S1070428020050243
104. Yin D., Sun J., Liu Y.B. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1476–1483. doi 10.1134/S1070428020050205

Carbocation Catalysis of Organic Reactions

G. I. Borodkin^{a, b, *}, I. R. Elanov^a, and V. G. Shubin^a

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

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

^b *Novosibirsk State University, ul. Pirogova, 2, Novosibirsk, 630090 Russia*

Received September 14, 2020; revised September 29, 2020; accepted October 4, 2020

The data on carbocation catalysis of organic reactions have been summarized and analyzed. A special attention has been paid to the consideration of reaction mechanisms and the problem of selectivity.

Keywords: carbocation, catalysis, reaction mechanism, selectivity

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

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

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

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

*e-mail: butov@volpi.ru

Поступила в редакцию 20.11.2020 г.

После доработки 26.11.2020 г.

Принята к публикации 28.11.2020 г.

Описан новый способ синтеза адамантилсодержащих изоцианатов с атомом хлора в узловом положении адамантана. Реакцией (3-хлорадамантан-1-ил)метилизоцианата с фтор- и хлорзамещенными анилинами и алифатическими диаминами синтезированы две серии 1,3-дизамещенных мочевины, содержащих в своей структуре 3-хлорадамантан-1-ильный радикал. Выходы целевых продуктов составили 53–94%. Синтезированные мочевины – перспективные ингибиторы растворимой эпоксидгидролазы человека.

Ключевые слова: адамантан, изоцианат, мочевины, фтор, хлор, растворимая эпоксидгидролаза, sEH

DOI: 10.31857/S0514749221030022

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы перспективной мишенью для лечения нейропатической боли у человека и млекопитающих служит растворимая эпоксидгидролаза (sEH) [2, 3]. Ингибирование sEH высокоактивными ингибиторами ($IC_{50} \leq 1$ нмоль/л) позволяет сохранять высокую концентрацию эпоксижирных кислот – метаболитов арахидоновой кислоты, что оказывает положительное влияние при терапии заболеваний почек и гипертонической болезни [4, 5], а также в терапии болевых состояний [6].

Быстрый метаболизм *in vivo*, наряду с неудовлетворительными физическими свойствами (низ-

кая водорастворимость и высокая температура плавления), – ключевой недостаток адамантилсодержащих ингибиторов sEH [7] уреидного типа и их структурных аналогов [8], которые мешают выходу таких соединений на фармацевтический рынок. В этой связи, модификация адамантильной части молекулы – перспективное направление для устранения существующих недостатков ингибиторов sEH [9], а создание эффективных ингибиторов фермента, участвующего в медиации нейропатической боли – актуальное направление в современной медицинской химии.

Основное направление метаболизма адамантилсодержащих ингибиторов *in vivo* и *in vitro* (под действием микросом печени) – гидроксирование

¹ Сообщение VII см. [1].

мостиковых и узловых положений в адамантане [10, 11], а скорость метаболизма пропорциональна липофильности [9]. Ранее нами было показано, что введение метильных групп в узловое положение адамантильного радикала [9] не защищает адамантильный фрагмент от действия цитохромов P450, а напротив, приводит к возрастанию скорости метаболизма. Ингибирующая активность метаболитов по адамантильной группе существенно снижается (в ~50 раз), по сравнению с исходными соединениями [10]. В этой связи перспективным направлением модификации липофильной группы каркасной природы выступает введение акцепторных групп, например, галогенов. По-видимому, введение атомов хлора в узловое положение адамантильного фрагмента, позволит изменить метаболизм известных ингибиторов sEH.

Сведения о адамантилсодержащих мочевилах с фрагментами адамантана замещенными атомами хлора в научной литературе практически отсутствуют. Так, известен синтез 1-(3-хлорадамантан-1-ил)-3-{2-[(5-[(диметиламино)метил]фуран-2-ил)метил]тио}этил} мочевины и испытания ее, в числе других 1,3-дизамещенных мочевины, в качестве ингибиторов сборки капсида вируса ВИЧ-1 [12]. (S)-3-{3-[(3-Хлорадамантан-1-ил)метил]уреидо}-2-(2,6-дихлорбензамидо)пропионовая кислота запатентована в качестве ингибитора интегрин $\alpha 2 \beta 1$ для лечения астмы [13]. Также нами ранее были получены 4-({4-[3-(3-хлорадамантан-1-ил)-уреидо]циклогексил}окси)бензойная кислота [14] и симметричная N,N'-бис(3-хлорадамантан-1-ил)-мочевина [15]. Введение атома хлора в адамантильную группу способствовало увеличению ингибирующей активности в ~1.5–2 раза и увеличению водорастворимости в ~3.1 и 20 раз [9].

Находят применение в медицинской химии и некоторые другие соединения, содержащие 3-хлорадамантан-1-ильный фрагмент. Например, у 3-(4-{[(3-хлорадамантан-1-ил)амино]метил}фенил)-N-гидроксиакриламида обнаружена ингибирующая активность ($IC_{50} = 40$ нмоль/л) в отношении гистон деацетилазы [16]. N-(3-Хлорадамантан-1-ил)-2-{5-[(S)-2-цианопирролидин-1-карбонил]-2H-тетразол-2-ил}ацетамид исследовался в качестве ингибитора дипептидил пептидазы-IV [17]. Аналогичной активностью обладает 3-{4-[N-(3-

хлорадамантан-1-ил)сульфамоил]фенил}-N-гидроксиакриламид и некоторые его производные [18]. В последней работе 3-хлорадамантан-1-ильный фрагмент вводили с целью преодоления резистентности некоторых видов рака легких (NSCLC) к цисплатину.

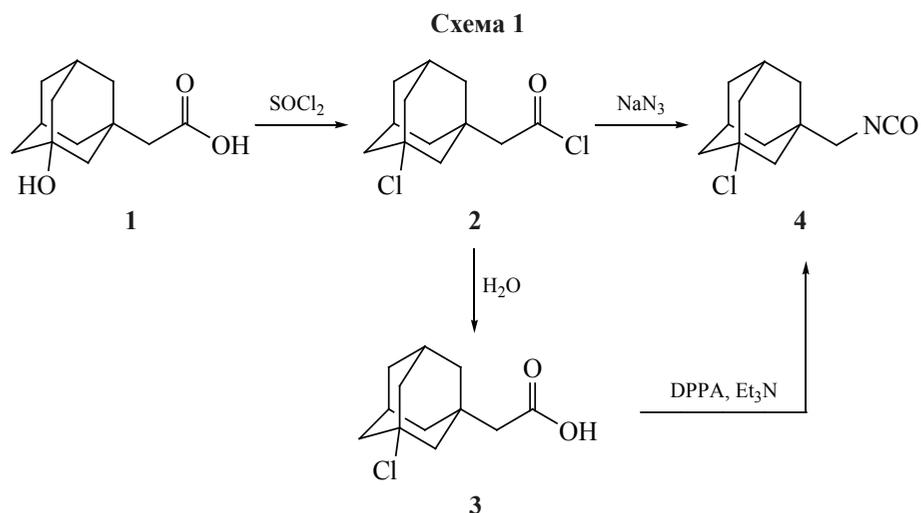
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В этой связи нами впервые осуществлен синтез мочевины и симметричных димочевин, содержащих (3-хлорадамантан-1-ил) радикал и метиленовый мостик, отделяющий его от уреидной группы. Введение метиленового мостика, как было показано ранее, способствует повышению активности ингибирования, из-за лучшей подстройки в активном эпоксидгидролазном центре sEH и некоторому увеличению растворимости [9]. Синтез мочевины и димочевин осуществлен из (3-хлорадамантан-1-ил)метилизотиоцианата (**4**), сведения о котором в литературе отсутствуют.

В литературе описаны методы синтеза 3-хлорадамантилуксусной кислоты (**3**), которая может выступить в качестве прекурсора для получения изоцианата **4**: из 3-нитроксиадамантилуксусной кислоты с выходом 40% [19] и 3-ацетидаадамантилуксусной кислоты с выходом 22–76% [20], или непосредственно из адамантилуксусной кислоты с выходом 74% [21, 22]. Описанные методы отличаются многостадийностью и использованием концентрированных минеральных кислот.

Нами предложен новый способ синтеза кислоты **3** из 3-гидроксиадамантилуксусной кислоты (**1**) [23]. Обработкой кислоты **1** хлористым тионилем получали хлорангидрид 3-хлорадамантилуксусной кислоты (**2**), который затем гидролизом в нейтральной среде, превращали в 3-хлорадамантилуксусную кислоту (**3**) с выходом 45%. Действием на кислоту **3** эквимолярных количеств дифенилфосфорил азида (DPPA) и триэтиламина был синтезирован (3-хлорадамантан-1-ил)метилизотиоцианат (**4**) с выходом 80% (схема 1). Данный изоцианат **4** был также получен *one pot* реакцией Курциуса из хлорангидрида **2** в гетерофазной реакции с азидом натрия в толуоле с выходом 72%.

Практическое применение имеют оба способа. Так кислота **3**, в отличие от хлорангидрида **2** может храниться продолжительное время и по не-



обходимости использоваться для одностадийного синтеза изоцианата **4**. С другой стороны, синтез напрямую из хлорангирида сокращает количество стадий синтеза и выделения.

Для синтеза 1,3-дизамещенных мочевины **6a–r** из изоцианата **4** были выбраны фтор- и (или) хлорзамещенные анилины **5a–h** (схема 2), алифатические диамины **5i–p** (схема 3), а также амин, на основе которого ранее были получены наиболее активные ингибиторы растворимой эпоксидгидролазы (сЕН) [7] – *транс*-4-амино-(циклогексилокси)бензойная кислота (**5q**, схема 4). Мочевины, содержащие 2-фторфенильный фрагмент, ранее уже показали высокую активность при ингибировании растворимой эпоксидгидролазы человека [24], активность димочевин также была неоднократно подтверждена [25].

Свойства синтезированных 1,3-дизамещенных мочевины **6a–r** представлены в таблице.

Структуру полученных соединений подтверждали методом ЯМР-спектроскопии ^1H , ^{13}C и ^{19}F , а также масс-спектрометрией. В спектрах ЯМР ^1H соединений **6a–h** присутствует два характерных сигнала протонов NH мочевиновой группы. Сигнал в области 6.20–6.45 м.д. соответствуют протону NH-группы ближней к адамантильному фрагменту. В отличие от аналогичных соединений, в которых мочевиновая группа связана непосредственно с адамантильным радикалом (5.79–6.50), наличие метиленового мостика снижает влияние ароматического фрагмента на данные протоны. Сигнал в области 7.75–8.92 м.д. соответствуют протону NH-группы, связанной с ароматическим кольцом.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **6i–p** химический сдвиг протонов NH, расположенных ближе к

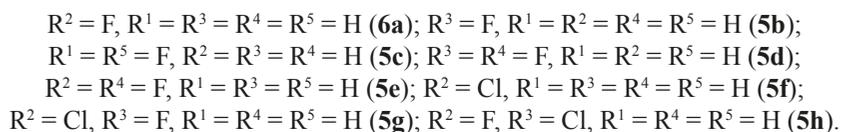
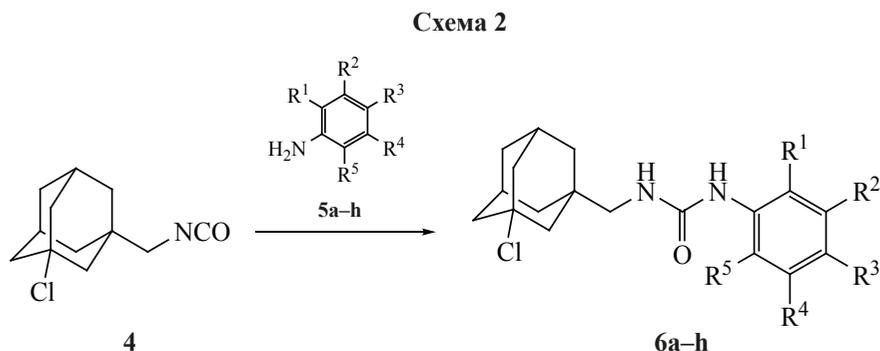


Схема 3

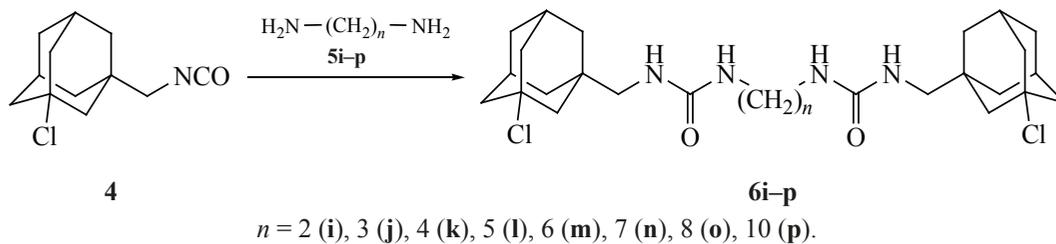
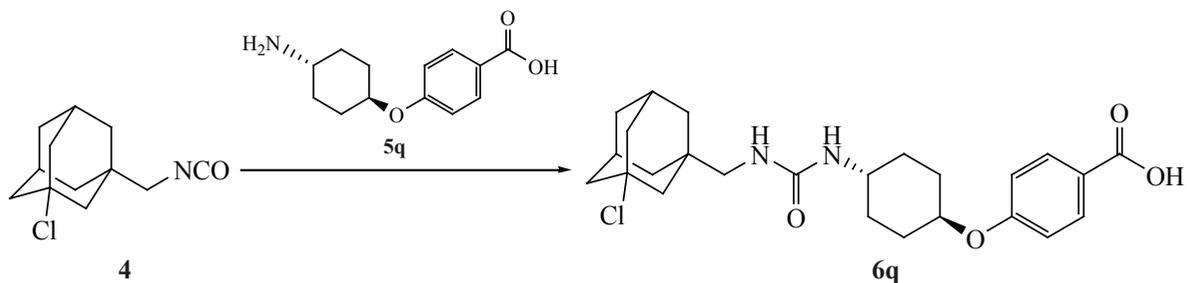


Схема 4



адамантильному фрагменту, находится в области 5.81–5.96. Сигнал протонов NH связанных с метиленовыми мостиками $-(\text{CH}_2)_n-$ между мочевиными группами уходит в более сильное поле по мере увеличения n (с 5.80 для $n = 2$ до 5.70 для $n = 10$). В спектрах ЯМР ^1H соединений **6i** и **6j** сигнал протонов NH связанных с метиленовым мостиком линкера $-(\text{CH}_2)_n-$ ($n = 2$ и $n = 3$ соответственно) представляет собой уширенный синглет. В спектрах соединений **6k–p** ($n = 4–10$) данный сигнал расщепляется до триплета с КССВ 6.0 Гц. Эти изменения в характерах сигналов протонов NH при различных значениях n вероятно связаны с преобладанием одной из граничных таутомерных форм (А, схема 5) для соединений **6i** и **6j** и заторможенным вращением вокруг соответствующей связи C=N. Преобладание одной из форм связано с взаимным влиянием двух мочевиновых групп друг на друга через связывающий их метиленовый мостик. С ростом числа метиленовых звеньев электроноакцепторное влияние атомов азота компенсируется электронодонорным эффектом этих дополнительных звеньев.

В спектрах ЯМР ^{19}F атомы фтора в положении 2 ароматического кольца характеризуются сигналами в области -119.10 м.д., в положении 3 $-109.98\div-137.72$ м.д. и в положении 4 в области $-122.73\div-148.42$ м.д. Сдвиги сигналов атомов фтора зависят от наличия других атомов фтора и хлора в ароматическом кольце.

Рассчитанный коэффициент липофильности $\text{Log}P$ для соединений **6a–h** находится в пределах 4.63–5.26. Значения липофильности практически идентичны аналогичным соединениям, полученным на основе незамещенного 1-изоцианатоадамантиана (4.49–5.14), однако ранее нами было показано, что введение метиленового мостика между адамантильным фрагментом и мочевиной группой повышает водорастворимость соответствующих соединений [9]. В сравнении с соединениями, содержащими метиленовый мостик, но не имеющих заместителей в адамтане [25] введение двух атомов хлора незначительно увеличивает липофильность (повышение $\text{Log}P$ на 0.22 единицы с 6.83 для **6m** против 6.61 для незамещенного аналога [25]). При этом введение каждой дополнительной метиленовой группы повышает коэффициент липофильности на ~ 0.5 единиц.

Температуры плавления мочевины **6a–h** находятся в пределах 124–180°C. При наличии в кольце двух атомов галогенов температура плавления практически не зависит от положения атома хлора, а от положения атома фтора возрастает в ряду *орто*- < *мета*- < *пара*-. Температура плавления полученных соединений на 13–57°C ниже, чем у аналогичных соединений, но полученных на основе незамещенного 1-изоцианатоадамантиана и на $\sim 10^\circ\text{C}$ выше чем у аналогичных мочевины полученных из 1-изоцианатометиладамантиана.

Коэффициенты липофильности, температуры плавления и выходы синтезированных соединений **6a–g** и их аналогов

Соединение	Структура	Mr	LogP ^a	t _{пл} , °C	Выход, %
6a		336	4.63	136–137	60
6b		336	4.66	180–181	86
6c		354	4.72	149–150	63
6d		354	4.75	167–168	81
6e		354	4.75	138–139	70
6f		353	5.15	171–172	84
6g		371	5.26	169–170	82
6h		371	5.26	124–125	85
6i		511	5.28	223–224	98

Таблица. (продолжение).

Соединение	Структура	Мг	LogP ^a	t _{пл} , °C	Выход, %
6j		525	5.55	195–196	83
6k		539	5.82	214–215	98
6l		553	6.33	158–159	99
6m		567	6.83	149–150	89
6n		581	7.33	165–166	92
6o		595	7.84	188–189	94
6p		623	8.62	190–191	77
6q		461	5.31	192–193	53

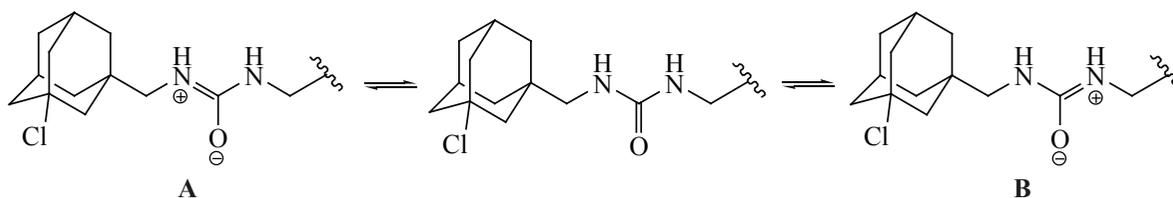
^a Рассчитан с помощью программы Molinspiration (<http://www.molinspiration.com>) © Molinspiration Cheminformatics

Для серии димочевин **6i–p** был обнаружен интересный эффект зависимости температуры плавления от длины метиленового мостика, при котором, температура плавления мочевины с нечетным числом атомов углерода в метиленовом мостике

между мочевиными группами ниже, чем температура плавления соседних мочевины с четным числом углеродных атомов в мостике (рис. 1). Ранее нами наблюдалось подобное явление для серии аналогичных димочевин, полученных на основе

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 3 2021

Схема 5



ве незамещенного 1-изоцианатоадамнтана [26]. Однако в том случае наблюдался обратный эффект и ниже была температура плавления димочевин с четными мостиками.

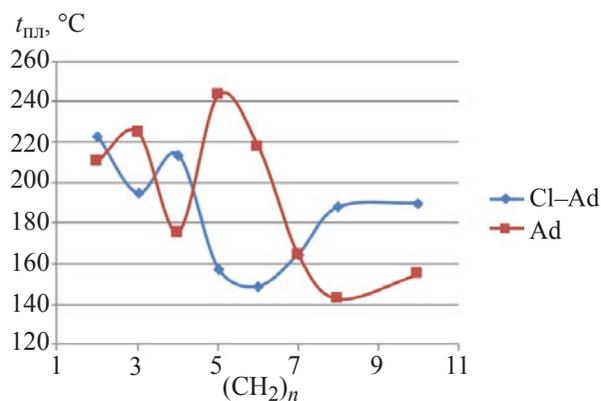
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные 3-хлоранилин (99%, CAS 108-42-9), 3-хлор-4-фторанилин (98%, CAS 367-21-5), триэтиламин (BioUltra $\geq 99.5\%$, CAS 121-44-8), ДМФА (Anhydrous 99.8%, CAS 68-12-2), 1,2-диаминоэтан ($\geq 99\%$, CAS 107-15-3), 1,3-диаминопропан ($\geq 99\%$, CAS 109-76-2), 1,4-диаминобутан (99%, CAS 110-60-1), 1,5-диаминопентан ($\geq 97\%$, CAS 462-94-2), 1,6-диаминогексан (98%, CAS 124-09-4), 1,7-диаминогептан (98%, CAS 646-19-5), 1,8-диаминооктан (98%, CAS 373-44-4), 1,10-диаминодекан (97%, CAS 646-25-3) производства фирмы «Sigma-Aldrich»; 4-фторанилин (99%, CAS 371-40-4), 2,6-дифторанилин (98%, CAS 5509-65-9), 3,4-дифторанилин (98+%, CAS 3863-11-4), 3-фторанилин (98%, CAS 372-19-0) производства фирмы «abcg»; 4-хлор-3-фторанилин (98%, CAS 367-22-6) производства фирмы «J&K»; 3,5-дифторанилин (98%, CAS 372-39-4) производства фирмы «Fluogochem» использовали без очистки.

Строение полученных соединений подтверждали с помощью ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и элементного анализа. Масс-спектры регистрировали на хромато-масс-спектрометре «Agilent GC 7820A/MSD 5975» (Agilent Technologies, США) и «Advion expression» (Advion Inc., США) в режиме full scan (ESI). Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F выполнены на Bruker Avance 600 (Bruker Corporation, США) в растворителе $\text{DMSO}-d_6$; химические сдвиги ^1H приведены относительно SiMe_4 . Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400» (Perkin-Elmer, США). Температуры плавления определены на приборе OptiMelt MPA100 (Stanford Research Systems, США).

3-Хлор-1-адамантилуксусная кислота (3). К 1 г (4.8 ммоль) 3-гидрокси-1-адамантилуксусной кислоты (1) прибавляли 1.25 г (10.5 ммоль) хлористого тионила и выдерживали реакционную смесь при комнатной температуре 3 ч, а затем при температуре его кипения в течение 1.5 ч. Избыток хлористого тионила отгоняли и остаток вакуумировали. К полученному хлорангидриду прилили 10 мл воды и перемешивали при комнатной температуре 8 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Выход 0.5 г (45%), т.пл. 182–183°C (лит. 183°C [18]; 182–183.5°C [20]). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 228 (6.0) $[M]^+$, 193 (100) $[M - \text{Cl}]^+$, 169 (100) $[\text{Ad} - \text{Cl}]^+$, 147 (10.0) $[\text{Ad} - \text{CH}_2]^+$, 133 (80.0) $[\text{Ad}]^+$. Найдено, %: C 63.05; H 7.50. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClO}_2$. Вычислено, %: C 63.02; H 7.49. M 228.72.

(3-Хлорадамнтан-1-ил)метилизотиоцианат (4). а. К 10 г (0.048 моль) 3-гидрокси-1-адамантилуксусной кислоты (1) прибавляли 12.5 г (0.105 моль) хлористого тионила и выдерживали реакционную смесь при комнатной температуре 3 ч, а затем при температуре его кипения в течение 1.5 ч. Избыток хлористого тионила отгоняли и остаток вакуумировали. Полученный хлорангидрид взвешивали и



Зависимость температуры плавления димочевин **6i-p** и их аналогов, содержащих незамещенный адамантический фрагмент, от длины метиленового мостика между мочевиными группами

растворяли в безводном толуоле. Полученный раствор хлорангидрида 3-хлор-1-адамантилуксусной кислоты (**2**) прикапывали в течение 1 ч к суспензии 3.4 г (0.052 моль) азида натрия в 125 мл безводного толуола и 25 мл ацетонитрила. Затем реакционную смесь выдерживали в течение 1 ч при температуре кипения растворителя до полного прекращения выделения азота. Реакционную смесь фильтровали, отгоняли растворитель. Продукт перегоняли в вакууме. Выход 7.75 г (72%), маслянистая жидкость.

б. К смеси 0.5 г (2.18 ммоль) 3-хлор-1-адамантилуксусной кислоты (**3**) и 0.22 г (2.18 ммоль) триэтиламина в 10 мл безводного толуола прикапывали в течение 10 мин 0.6 г (2.18 ммоль) дифенилфосфорилазида при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали до кипения и выдерживали 30 мин до полного прекращения выделения азота. Толуол упаривали, продукт из реакционной массы извлекали безводным диэтиловым эфиром. Выход 0.395 г (80%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.47–1.51 м (2H, Ad), 1.51–1.55 м (2H, Ad), 1.58–1.62 м (1H, Ad), 1.67–1.72 м (1H, Ad), 1.91–1.94 м (2H, Ad), 2.04–2.09 м (2H, Ad), 2.12–2.16 м (2H, Ad), 2.25–2.30 м (2H, Ad), 3.08 с (2H, $\text{CH}_2\text{-NCO}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 225 (6.5) [M] $^+$, 183 (1.0) [Cl-Ad-CH_2] $^+$, 169 (100) [AdCl] $^+$, 147 (5.0) [Ad-CH_2] $^+$, 133 (87.0) [Ad] $^+$. Найдено, %: C 63.90; H 7.18; N 6.17. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClNO}$. Вычислено, %: C 63.86; H 7.15; N 6.21. M 225.72.

1-[(3-Хлорадамантан-1-ил)метил]-3-(3-фторфенил)мочевина (6a). К 0.2 г (0.88 ммоль) 3-хлор-1-(изоцианатометил)адамантила (**4**) в 5 мл диметилформамида прибавляли 0.1 г (0.90 ммоль) 3-фторанилина (**5a**) и 0.14 мл триэтиламина. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 12 ч. После добавления 5 мл 1 н HCl , смесь перемешивали в течение 1 ч. Выпавший белый осадок отфильтровывали и промывали водой. Продукт очищали перекристаллизацией из этанола. Выход 0.18 г (60%), т.пл. 136–137°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 1.37–1.41 м (2H, Ad), 1.43–1.47 м (2H, Ad), 1.50–1.55 м (1H, Ad), 1.59–1.64 м (1H, Ad), 1.84–1.86 м (2H, Ad), 1.98–2.02 м (2H, Ad), 2.04–2.08 м (2H, Ad), 2.16–2.18 м (2H, Ad), 2.90 д (2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$, J 6.0 Гц), 6.33 т (1H, NH-CH_2 , J 6.6 Гц), 6.69 д.д.д.

(1H, 4-H Ph, J_1 0.9, J_2 2.7, J_3 8.5, J_4 9.3 Гц), 7.00 д.д.д (1H, 6-H Ph, J_1 0.9, J_2 2.1, J_3 9.3 Гц), 7.24 т.д (1H, 5-H Ph, J_1 7.2, J_2 8.5 Гц), 7.45 д.т (1H, 2-H Ph, J_1 2.4, J_2 12.0 Гц), 8.67 с (1H, NH-Ph). Спектр ЯМР ^{19}F ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: -112.46. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 371 (100) [$M + \text{Cl}$] $^+$, 335 (1.7) [$M - 1$] $^+$. Найдено, %: C 64.23; H 6.57; N 8.29; F 5.68. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 64.19; H 6.58; N 8.32; F 5.64. M 336.84.

1-[(3-Хлорадамантан-1-ил)метил]-3-(4-фторфенил)мочевина (6b). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г соединения **4** и 0.1 г 3-фторанилина (**5b**). Выход 0.258 г (86%), т.пл. 180–181°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 1.36–1.41 м (2H, Ad), 1.43–1.47 м (2H, Ad), 1.50–1.54 м (1H, Ad), 1.60–1.64 м (1H, Ad), 1.84–1.86 м (2H, Ad), 1.98–2.02 м (2H, Ad), 2.04–2.08 м (2H, Ad), 2.16–2.18 м (2H, Ad), 2.89 д (2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$, J 6.2 Гц), 6.20 т (1H, NH-CH_2 , J 6.6 Гц), 7.03–7.07 м (2H, 2,6-H Ph), 7.37–7.40 м (2H, 3,5-H Ph), 8.40 с (1H, NH-Ph). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 31.40 (2C, Ad), 34.85 (Ad), 38.23 (2C, Ad), 38.89 ($\text{CH}_2\text{-Ad}$), 47.21 (2C, Ad), 49.85 (Ad), 50.19 (Ad), 70.51 (C-Cl), 115.55 д (2C, 3,5-C аром., J 85 Гц), 119.50 (2C, 2,6-C аром.), 137.37 (1-C аром.), 154.72 (C=O), 155.93 (C-F). Спектр ЯМР ^{19}F ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: -122.73. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 371 (100) [$M + \text{Cl}$] $^+$. Найдено, %: C 64.18; H 6.60; N 8.28; F 5.60. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 64.19; H 6.58; N 8.32; F 5.64. M 336.84.

1-[(3-Хлорадамантан-1-ил)метил]-3-(2,6-дифторфенил)мочевина (6c). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г соединения **4** и 0.12 г 2,6-дифторанилина (**5c**). Выход 0.198 г (63%), т.пл. 149–150°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 1.36–1.41 м (2H, Ad), 1.43–1.47 м (2H, Ad), 1.50–1.54 м (1H, Ad), 1.60–1.64 м (1H, Ad), 1.84–1.86 м (2H, Ad), 1.98–2.02 м (2H, Ad), 2.04–2.08 м (2H, Ad), 2.16–2.18 м (2H, Ad), 2.89 д (2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$, J 6.2 Гц), 6.40 т (1H, NH-CH_2 , J 6.6 Гц), 7.09 т (2H, 3,5-H Ph, J 8.4 Гц), 7.21–7.26 м (1H, 4-H Ph), 7.75 с (1H, NH-Ph). Спектр ЯМР ^{19}F ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: -119.10 (2F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 396 (100) [$M + \text{CH}_3\text{CN}$] $^+$. Найдено, %: C 60.95; H 5.99; N 7.87; F 10.75. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 60.93; H 5.97; N 7.90; F 10.71. M 354.83.

1-[(3-Хлорадамантан-1-ил)метил]-3-(3,4-дифторфенил)мочевина (6d). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г соединения **4** и 0.12 г 3,4-дифторанилина (**5d**). Выход 0.253 г (81%), т.пл. 167–168°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1.36–1.41 м (2H, Ad), 1.43–1.47 м (2H, Ad), 1.50–1.54 м (1H, Ad), 1.60–1.64 м (1H, Ad), 1.84–1.86 м (2H, Ad), 1.98–2.02 м (2H, Ad), 2.04–2.08 м (2H, Ad), 2.16–2.18 м (2H, Ad), 2.89 д (2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$, J 6.2 Гц), 6.30 т (1H, NH-CH_2 , J 6.6 Гц), 6.99–7.02 м (1H, 6-Н Ph), 7.24–7.29 м (1H, 5-Н Ph), 7.63 д.д.д (1H, 2-Н Ph, J_1 2.5, J_2 7.5, J_3 13.4 Гц), 8.61 с (1H, NH-Ph). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: –148.42, –137.72. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 389 (100) $[M + \text{Cl}]^+$, 353 (2.5) $[M - 1]^+$. Найдено, %: С 60.97; Н 5.95; N 7.93; F 10.70. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 60.93; Н 5.97; N 7.90; F 10.71. M 354.83.

1-[(3-Хлорадамантан-1-ил)метил]-3-(3,5-дифторфенил)мочевина (6e). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г соединения **4** и 0.12 г 3,5-дифторанилина (**5e**). Выход 0.219 г (70%), т.пл. 138–139°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1.36–1.41 м (2H, Ad), 1.43–1.47 м (2H, Ad), 1.50–1.54 м (1H, Ad), 1.60–1.64 м (1H, Ad), 1.84–1.86 м (2H, Ad), 1.98–2.02 м (2H, Ad), 2.04–2.08 м (2H, Ad), 2.16–2.18 м (2H, Ad), 2.89 д (2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$, J 6.2 Гц), 6.43 т (1H, NH-CH_2 , J 6.6 Гц), 6.67 т.т (1H, 4-Н Ph, J_1 2.4, J_2 9.4 Гц), 7.08–7.13 м (2H, 2,6-Н Ph), 8.87 с (1H, NH-Ph). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: –109.98. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 389 (100) $[M + \text{Cl}]^+$, 353 (6.4) $[M - 1]^+$. Найдено, %: С 60.90; Н 5.95; N 7.95; F 10.70. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 60.93; Н 5.97; N 7.90; F 10.71. M 354.83.

1-[(3-Хлорадамантан-1-ил)метил]-3-(3-хлорфенил)мочевина (6f). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г соединения **4** и 0.12 г 3-хлоранилина (**5f**). Выход 0.263 г (84%), т.пл. 171–172°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1.37–1.41 м (2H, Ad), 1.43–1.47 м (2H, Ad), 1.50–1.55 м (1H, Ad), 1.59–1.64 м (1H, Ad), 1.84–1.86 м (2H, Ad), 1.98–2.02 м (2H, Ad), 2.04–2.08 м (2H, Ad), 2.16–2.18 м (2H, Ad), 2.90 д (2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$, J 6.0 Гц), 6.30 т (1H, NH-CH_2 , J 6.6 Гц), 6.93 д.д.д (1H, 4-Н Ph, J_1 1.0, J_2 2.2, J_3 7.8 Гц), 7.15 д.д.д (1H, 6-Н Ph, J_1 0.9, J_2 2.0, J_3 8.3 Гц), 7.23 т (1H, 5-Н Ph, J 7.8 Гц), 7.68 т (1H, 2-Н Ph, J 2.0 Гц), 8.58 с (1H, NH-Ph).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 387 (100) $[M + \text{Cl}]^+$, 353 (1.2) $[M]^+$. Найдено, %: С 61.22; Н 6.31; N 7.90. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 61.20; Н 6.28; N 7.93. M 353.29.

1-[(3-Хлорадамантан-1-ил)метил]-3-(3-хлор-4-фторфенил)мочевина (6g). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г соединения **4** и 0.13 г 3-хлор-4-фторанилина (**5g**). Выход 0.272 г (82%), т.пл. 169–170°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1.36–1.41 м (2H, Ad), 1.43–1.47 м (2H, Ad), 1.50–1.54 м (1H, Ad), 1.60–1.64 м (1H, Ad), 1.84–1.86 м (2H, Ad), 1.98–2.02 м (2H, Ad), 2.04–2.08 м (2H, Ad), 2.16–2.18 м (2H, Ad), 2.89 д (2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$, J 6.2 Гц), 6.32 т (1H, NH-CH_2 , J 6.6 Гц), 7.19 д.д.д (1H, 5-Н Ph, J_1 2.7, J_2 4.3, J_3 9.0 Гц), 7.26 т (1H, 6-Н Ph, J 9.0 Гц), 7.77 д.д (1H, 2-Н Ph, J_1 2.6, J_2 6.9 Гц), 8.60 с (1H, NH-Ph). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: –126.31. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 407 (100) $[M + \text{Cl}]^+$, 369 (2.1) $[M - 2]^+$. Найдено, %: С 58.25; Н 5.67; N 7.51; F 5.15. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 58.23; Н 5.70; N 7.55; F 5.12. M 371.28.

1-[(3-Хлорадамантан-1-ил)метил]-3-(4-хлор-3-фторфенил)мочевина (6h). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г соединения **4** и 0.13 г 4-хлор-3-фторанилина (**5h**). Выход 0.280 г (85%), т.пл. 124–125°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1.36–1.41 м (2H, Ad), 1.43–1.47 м (2H, Ad), 1.50–1.54 м (1H, Ad), 1.60–1.64 м (1H, Ad), 1.84–1.86 м (2H, Ad), 1.98–2.02 м (2H, Ad), 2.04–2.08 м (2H, Ad), 2.16–2.18 м (2H, Ad), 2.89 д (2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$, J 6.2 Гц), 6.45 т (1H, NH-CH_2 , J 6.6 Гц), 7.07 д.д.д (1H, 5-Н Ph, J_1 0.9, J_2 2.4, J_3 8.8 Гц), 7.38 т (1H, 6-Н Ph, J 8.8 Гц), 7.64 д.д (1H, 2-Н Ph, J_1 2.4, J_2 12.5 Гц), 8.92 с (1H, NH-Ph). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: –115.43. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 407 (100) $[M + \text{Cl}]^+$, 369 (7.4) $[M - 2]^+$. Найдено, %: С 58.26; Н 5.66; N 7.50; F 5.16. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 58.23; Н 5.70; N 7.55; F 5.12. M 371.28.

1,1'-(Этан-1,2-диил)бис{3-[(3-хлорадамантан-1-ил)метил]мочевина} (6i). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г соединения **4** и 0.03 г 1,2-диаминоэтана (**5i**). Выход 0.224 г (98%), т.пл. 223–224°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1.31–1.35 м (4H, Ad), 1.37–1.42 м (4H, Ad), 1.48–1.53 м (2H, Ad), 1.58–1.63 м (2H, Ad), 1.78–1.82 м (4H, Ad), 1.95–2.00 м (4H, Ad), 2.02–2.07 м (4H, Ad), 2.13–2.17 м (4H, Ad), 2.79 д (4H, $\text{CH}_2\text{-}$

1,1'-(Октан-1,8-диил)бис{3-[(3-хлорадамантан-1-ил)метил]мочевина} (6о). Получена аналогично соединению **5а** из 0.2 г соединения **4** и 0.065 г 1,8-диаминооктана (**5о**). Выход 0.248 г (94%), т.пл. 188–189°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 1.22–1.27 м (8H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 1.31–1.35 м (4H, Ad), 1.34 квинтет (4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$, J 7.5 Гц), 1.38–1.42 м (4H, Ad), 1.48–1.53 м (2H, Ad), 1.58–1.63 м (2H, Ad), 1.78–1.81 м (4H, Ad), 1.95–2.00 м (4H, Ad), 2.03–2.07 м (4H, Ad), 2.13–2.17 м (4H, Ad), 2.78 д (4H, $2\text{CH}_2\text{-NH}$, J 6.2 Гц), 2.97 к (4H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$, J 6.2 Гц), 5.70 т (2H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$, J 5.8 Гц), 5.82 т (1H, NH-CH_2 , J 6.0 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 630 (100) [$M + \text{Cl}$] $^+$. Найдено, %: С 64.55; Н 8.83; N 9.44. $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 64.52; Н 8.80; N 9.41. M 595.69.

1,1'-(Декан-1,10-диил)бис{3-[(3-хлорадамантан-1-ил)метил]мочевина} (6р). Получена аналогично соединению **5а** из 0.2 г соединения **4** и 0.08 г 1,10-диаминодекана (**5р**). Выход 0.213 г (77%), т.пл. 190–191°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 1.22–1.27 м (12H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 1.31–1.35 м (4H, Ad), 1.34 квинтет (4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$, J 7.5 Гц), 1.38–1.42 м (4H, Ad), 1.48–1.53 м (2H, Ad), 1.58–1.63 м (2H, Ad), 1.78–1.81 м (4H, Ad), 1.95–2.00 м (4H, Ad), 2.03–2.07 м (4H, Ad), 2.13–2.17 м (4H, Ad), 2.78 д (4H, $2\text{CH}_2\text{-NH}$, J 6.2 Гц), 2.97 к (4H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$, J 6.2 Гц), 5.70 т (2H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$, J 5.8 Гц), 5.82 т (1H, NH-CH_2 , J 6.0 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 658 (100) [$M + \text{Cl}$] $^+$. Найдено, %: С 65.50; Н 9.02; N 9.00. $\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 65.47; Н 9.05; N 8.98. M 623.75.

4-[(4-{3-[(3-Хлорадамантан-1-ил)метил]уреидо}циклогексил)окси]бензойная кислота (6q). Получена аналогично соединению **5а** из 0.2 г соединения **4** и 0.21 г *транс*-4-(циклогексил)окси-бензойной кислоты (**5q**). Выход 0.217 г (53%), т.пл. 192–193°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 1.26–1.30 м (2H, CH_2 циклогекс.), 1.31–1.35 м (2H, Ad), 1.38–1.42 м (2H, Ad), 1.44–1.47 м (2H,

CH_2 циклогекс.), 1.48–1.53 м (1H, Ad), 1.58–1.63 м (1H, Ad), 1.78–1.81 м (2H, Ad), 1.86–1.90 м (2H, CH_2 циклогекс.), 1.95–2.00 м (2H, Ad), 2.01–2.04 м (2H, CH_2 циклогекс.), 2.03–2.07 м (2H, Ad), 2.13–2.17 м (2H, Ad), 2.79 д (2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$, J 6.2 Гц), 3.39–3.46 м (1H, CH-NH), 4.40–4.46 м (1H, CH-O), 5.73 д (1H, NH-CH , J 7.8 Гц), 5.78 т (1H, NH-CH_2 , J 6.0 Гц), 7.02 д (2H, 2CH аром., J 8.9 Гц), 7.86 д (2H, 2CH аром., J 8.9 Гц), 12.55 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 30.17 (2C, циклогекс.), 30.76 (2C, циклогекс.), 31.42 (2C, Ad), 34.90 (Ad), 38.27 (2C, Ad), 38.92 ($\text{CH}_2\text{-Ad}$), 47.26 (2C, Ad), 50.12 (Ad), 50.25 (Ad), 70.61 (C-Cl), 74.93 (CH-O), 115.56 (2C, 3,5-C аром.), 131.83 (2C, 2,6-C аром.), 123.11 (C-COOH), 137.37 (1-C аром.), 158.16 (NH-C=O), 161.64 (C-O), 167.36 (COOH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 495 (41.3) [$M + \text{Cl}$] $^+$, 561 (100) [M] $^+$. Найдено, %: С 65.16; Н 7.25; N 6.12. $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 65.14; Н 7.22; N 6.08. M 461.00.

ВЫВОДЫ

Таким образом, в мягких условиях получена серия 1,3-дизамещенных мочевины и димочевины, содержащих (3-хлорадамантан-1-ил)метильный фрагмент. Коэффициент липофильности синтезированных соединений находится на уровне их аналогов с незамещенным адамантаном, несмотря на наличие атомов хлора в узловых положениях адамантального фрагмента. Полученные соединения будут исследованы в качестве ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы человека.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Данилов Д.В., Дьяченко В.С., Кузнецов Я.П., Бурмистров В.В., Бутов Г.М. *ЖОрХ*. **2021**, *57*, 167–176. [Danilov D.V., D'yachenko V.S., Kuznetsov Y.P., Burmistrov V.V., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*.] doi 10.1134/S1070428021020020

2. Wagner K.M., McReynolds C.B., Schmidt W.K., Hammock B.D. *Pharmacol. Ther.* **2017**, *180*, 62–76. doi 10.1016/j.pharmthera.2017.06.006
3. Inceoglu B., Jinks S.L., Ulu A., Hegedus C.M., Georgi K., Schmelzer K.R., Wagner K., Jones P.D., Morisseau C., Hammock B.D. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2008**, *105*, 18901–18906. doi 10.1073/pnas.0809765105
4. Fleming I., Rueben A., Popp R., Fisslthaler B., Schrodt S., Sander A., Haendeler J., Falck J.R., Morisseau C., Hammock B.D., Busse R. *Arterioscler. Thromb Vasc. Biol.* **2007**, *27*, 2612–2618. doi 10.1161/ATVBAHA.107.152074
5. Imig J.D. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2008**, *4*, 165–174. doi 10.1517/17425255.4.2.165
6. Lee K.S.S., Ng J.C., Yang J., Hwang S.H., Morisseau C., Wagner K., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, *22*, 115735. doi 10.1016/j.bmc.2020.115735
7. Hwang S.H., Weeksler A.T., Zhang G., Morisseau C., Nguyen L.V., Fu S.H., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 3732–3737. doi 10.1016/j.bmcl.2013.05.011
8. Codony S., Valverde E., Leiva R., Brea J., Loza M.I., Morisseau C., Hammock B.D., Vázquez S. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 115078. doi 10.1016/j.bmc.2019.115078
9. Burmistrov V., Morisseau C., Harris T.R., Butov G., Hammock B.D. *Bioorg. Chem.* **2018**, *76*, 510–527. doi 10.1016/j.bioorg.2017.12.024
10. Liu J.Y., Tsai H.J., Morisseau C., Lango J., Hwang S.H., Watanabe T., Kim I.H., Hammock B.D. *Biochem. Pharmacol.* **2015**, *98*, 718–731. doi 10.1016/j.bcp.2015.10.013
11. Honrao C., Ma X., Kulkarni S., Joshi V., Malamas M., Zvonok A., Wood J., Strand D., Guo J.J., Makriyannis A. *Front. Pharmacol.* **2020**, *11*, 575691. doi 10.3389/fphar.2020.575691
12. Romashov L.V., Ananikov V.P. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10593–10598. doi 10.1039/C6OB01731B
13. Sheppard D., Sundaram A., Degrado W.F., Jo H. Междунар. заявка WO2019178248 С.А. **2019**.
14. Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Данилов Д.В. *Изв. АН Сер. хим.* **2017**, *66*, 1876–1880. [Butov G.M., Burmistrov V.V., Danilov D.V. *Russ. Chem. Bull.* **2017**, *66*, 1876–1880.] doi 10.1007/s11172-017-1961-y
15. Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Дьяченко В.С. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 965–968. [Butov G.M., Burmistrov V.V., D'yachenko V.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 977–980.] doi 10.1134/S107042801707003X
16. Gopalan B., Ponpandian T., Kachhadia V., Bharathimohan K., Vignesh R., Sivasudar V., Narayanan S., Mandar B., Praveen R., Saranya N., Rajagopal S., Rajagopal S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 2532–2537. doi 10.1016/j.bmcl.2013.03.002
17. Ziyang C. Китайская заявка CN104530009 С.А. **2015**.
18. Bao X., Sun Y., Bao C., Zhang J., Zou S., Yang J., Wu C., Wang L., Chen G. *Bioorg. Chem.* **2019**, *86*, 696–704. doi 10.1016/j.bioorg.2019.02.047
19. Юрченко Р.И., Пересыпкина Л.П., Мирошниченко В.В., Юрченко А.Г. *ЖОХ.* **1993**, *63*, 1535–1539. [Yurchenko R.I., Peresyapkina L.P., Miroshnichenko V.V., Yurchenko A.G. *Russ. J. Gen. Chem.* **1993**, *63*, 1072–1076.]
20. Новиков С.С., Хардин А.П., Бутенко Л.Н., Кулев И.А., Новаков И.А., Радченко С.С., Бурденко С.С. *ЖОрХ.* **1980**, *16*, 1433–1435. [Novikov S.S., Khardin A.P., Butenko L.N., Kulev I.A., Novakov I.A., Radchenko S.S., Burdenko S.S. *J. Org. Chem.* **1980**, *16*, 1231–1232.]
21. Šilhár P., Silvaggi N.R., Pellett S., Čapková K., Johnson E.A., Allen K.N., Janda K.D. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 1344–1348. doi 10.1016/j.bmc.2012.12.001
22. Aigami K., Inamoto Y., Takaishi N., Hattori K., Takatsuki A., Tamura G. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 713–721. doi 10.1021/jm00241a015
23. Ивлева Е.А., Гаврилова В.С., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2016**, *52*, 800–805. [Ivleva E.A., Gavrilova V.S., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 785–790.] doi 10.1134/S1070428016060051
24. Burmistrov V., Morisseau C., D'yachenko V., Rybakov V.B., Butov G.M., Hammock B.D. *J. Fluor. Chem.* **2019**, *220*, 48–53. doi 10.1016/j.jfluchem.2019.02.005
25. Burmistrov V., Morisseau C., Lee K.S.S., Shihadih D.S., Harris T.R., Butov G.M., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2193–2197. doi 10.1016/j.bmcl.2014.03.016
26. Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Данилов Д.В., Питушкин Д.А., Морисье К., Хэммок Б.Д. *Изв. АН Сер. хим.* **2015**, *64*, 1569–1575. [Butov G.M., Burmistrov V.V., Danilov D.V., Pitushkin D.A., Morisseau C., Hammock B.D. *Russ. Chem. Bull.* **2015**, *64*, 1569–1575.] doi 10.1007/s11172-015-1043-y

Synthesis and Properties of 1,3-Disubstituted Ureas and its Isosteric Analogs Containing Polycyclic Fragments: VIII. Synthesis and Properties of 1-[(3-Chloroadamantan-1-yl)-methyl]-3-(fluoro, chlorophenyl) Ureas and Symmetric Diureas

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

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

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

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

Received November 20, 2020; revised November 26, 2020; accepted November 28, 2020

Describes a new method for the synthesis of adamantylcontaining isocyanates substituted with chlorine at the nodal position of adamantane. Reaction of (3-chloroadamantan-1-yl)methylisocyanate with fluoro- and chlorosubstituted anilines and aliphatic diamines was used to synthesize two series of 1,3-disubstituted ureas, containing (3-chloroadamantan-1-yl)methyl fragment with 53–94% yield. Synthesized ureas are promising as human soluble epoxide hydrolase inhibitors.

Keywords: adamantane, isocyanate, urea, fluorine, chlorine, soluble epoxide hydrolase, sEH

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ НЕОРГАНИЧЕСКИХ α -НУКЛЕОФИЛОВ В ПРОЦЕССАХ ПЕРЕНОСА АЦИЛЬНОЙ ГРУППЫ В ВОДЕ И МИЦЕЛЛАХ ПАВ: III.¹ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ КАТИОННЫХ ДИМЕРНЫХ ИМИДАЗОЛИЕВЫХ ПАВ В РЕАКЦИЯХ ЩЕЛОЧНОГО ГИДРОЛИЗА 4-НИТРОФЕНИЛДИЭТИЛФОСФОНАТА

© 2021 г. И. А. Белоусова, Т. М. Зубарева, Т. С. Гайдаш, Н. Г. Разумова*, М. К. Туровская, Б. В. Панченко, Т. М. Прокопьева, В. А. Михайлов

ГУ «Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко»,
Украина, 283114 Донецк, ул. Р. Люксембург, 70
*e-mail: nrzum@ukr.net

Поступила в редакцию 15.12.2020 г.
После доработки 27.12.2020 г.
Принята к публикации 30.12.2020 г.

Исследованы кинетические закономерности щелочного гидролиза 4-нитрофенилдиэтилфосфоната в мицеллах катионных димерных имидазолиевых ПАВ $[\text{AlkIm}^+(\text{CH}_2)_m\text{Im}^+\text{Alk}] \cdot 2\text{Br}^-$, где $\text{Alk} = \text{C}_{16}\text{H}_{33}-\text{C}_{10}\text{H}_{21}$, $m = 2, 3, 4$. Скорость реакций в мицеллярной псевдофазе зависит от эффективности солубилизации участников реакции, при этом эффект концентрирования реагентов возрастает с увеличением длины алкильного «хвоста». Важную роль в нуклеофильности гидроксид-иона играет мицеллярное микроокружение. Наблюдаемое увеличение скорости реакций щелочного гидролиза 4-нитрофенилдиэтилфосфоната (мицеллярный «катализ»), прежде всего, следствие действия двух этих факторов. Несомненное преимущество димерных ПАВ по сравнению с мономерными то, что одни и те же скорости реакции наблюдаются при концентрациях на один-два порядка меньших, чем для мономерных детергентов.

Ключевые слова: щелочной гидролиз, 4-нитрофенилдиэтилфосфонат, катионные димерные имидазолиевые ПАВ, мицеллярные эффекты, эффекты концентрирования реагентов, микроокружение

DOI: 10.31857/S0514749221030034

ВВЕДЕНИЕ

Поверхностно-активные вещества (ПАВ) широко используются в реакционных средах для проведения органических реакций [2, 3]. Мицеллы обеспечивают различное микроокружение для отдельных фрагментов реагирующих молекул, что позволяет влиять на скорость и направление химических процессов. Зачастую, наблюдаемые скорости реакций увеличиваются (от 10 до 10^4 раз), т.е. имеет место мицеллярный «катализ». При этом

следует подчеркнуть, что существует структурное сходство между сферическими мицеллами и глобулярными белками, а также отмечаются аналогии в закономерностях каталитических эффектов энзимов и функционализированных мицелл, мицеллярных и межфазных катализаторов [4–6]. Именно этими обстоятельствами объясняется неослабевающее внимание к исследованиям реакций в мицеллярных средах.

Катионные димерные ПАВ (Gemini Surfactant, GS) – новое поколение детергентов. В последнее десятилетие синтез и изучение физико-химиче-

¹ Сообщение II см. [1].

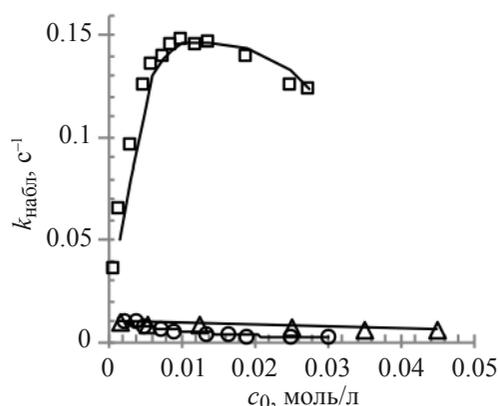


Рис. 1. Влияние ПАВ различной природы на скорость щелочного гидролиза НФДЭФС: \square – ЦТАБ, Δ – тритон X-100, \circ – додецилсульфат натрия; $[\text{OH}^-]_0 = 0.01$ моль/л, вода, 25°C.

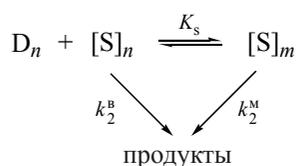
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Кинетические закономерности щелочного гидролиза 4-нитрофенилдиэтилфосфоната в присутствии ПАВ 1–3. Субстрат НФДЭФС – электронейтральное соединение и его связывание, в основном, определяется гидрофобными взаимодействиями, тогда как за перенос малого гидрофильного гидроксид-иона в поверхностный слой мицеллы ответственны электростатические. Поэтому неудивительно, что детергенты – катионные, нейтральные, анионные – по-разному влияют на скорость щелочного гидролиза [20, 21]. Так, катионные ПАВ ускоряют взаимодействие HO^- -иона с ацилсодержащими субстратами, нейтральные практически не влияют на наблюдаемые константы скорости ($k_{\text{набл}}$, c^{-1}), а анионные ингибируют процесс (рис. 1).

Щелочной гидролиз НФДЭФС в присутствии ПАВ протекает по двум параллельным маршрутам: в водной фазе (в) и в мицеллярной (м) (схема 2).

В схеме 2 $[D_n] = [D_0] - \text{ККМ} = c_0 - \text{ККМ} = c$, моль/л – концентрация мицелляризованного детергента; ККМ, моль/л – критическая концентра-

Схема 2



ция мицеллообразования; K_s , л/моль – константа связывания субстрата; k_2^B и k_2^M , л/(моль·с) – константы скорости второго порядка, характеризующие нуклеофильность OH^- -иона в воде и мицеллах GS.

Скорость взаимодействия HO^- -аниона с эфиром НФДЭФС увеличивается как с ростом концентрации GS (рис. 2, а), так и pH среды (рис. 2, б), указывая на то, что реакционной формой выступает гидроксид-ион. Рост $k_{\text{набл}}$, c^{-1} (рис. 2, а) отражает и все более полное связывание субстрата мицеллами ПАВ.

С учетом схемы в рамках псевдофазной распределительной модели [20, 22–25] наблюдаемая скорость реакции описывается выражением (1).

$$k_{\text{набл}} = \frac{k_M K_S c + k_2^B [\text{OH}^-]}{1 + K_S c}. \quad (1)$$

В уравнении k_M , c^{-1} – приведенная константа скорости первого порядка в мицеллах детергента, $k_M = k_2^M / V_M$; V_M , л/моль – парциальный мольный объем. Величина V_M полагалась равной 0.597 л/моль [26–28].

В таблице приведены основные физико-химические параметры, характеризующие поведение GS 1a–d, 2a–d, 3a–d и мономерных ПАВ 4a, b в процессах щелочного гидролиза НФДЭФС.

Критические концентрации мицеллообразования. Важнейшая характеристика процесса мицеллообразования – величина ККМ. Значения ККМ для GS определяются с использованием тех же методов, что и для мономерных ПАВ: электропроводности (для ионных GS), поверхностного натяжения, солюбилизации красителя и т.д. [1, 11, 12, 27, 28]. При анализе кинетических данных значение ККМ оценивалось кинетическим методом. На рис. 3, 4 в координатах « $k_{\text{набл}} - c_0$ » представлены анаморфозы, отражающие влияние GS на скорость расщепления НФДЭФС гидроксид-ионом. Обращает на себя внимание существование критической точки в области ККМ. Отсутствие влияния GS на скорость щелочного гидролиза наблюдается в той области концентраций катионных димерных детергентов, где образование мицелл не происходит, т.е. при

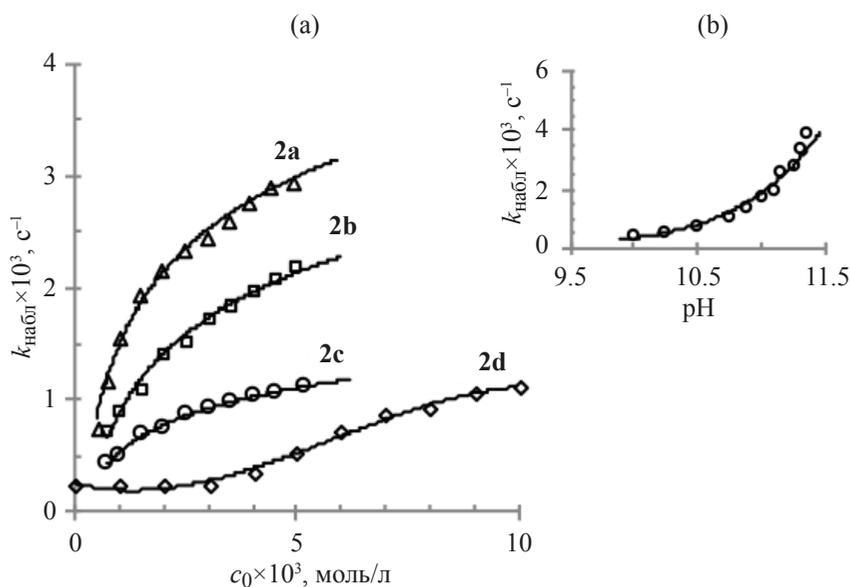


Рис. 2. (а) Зависимость наблюдаемых констант скорости $k_{\text{набл}}, \text{c}^{-1}$ от концентрации ПАВ (c_0 , моль/л) для реакции щелочного гидролиза НФДЭФС в присутствии GS **2a–d**: pH = const = 11.0; вода, 25°C; (б) зависимость наблюдаемых констант скорости ($k_{\text{набл}}, \text{c}^{-1}$) от pH среды для реакции щелочного гидролиза НФДЭФС при [GS (**2c**)] = const = 4×10^{-3} моль/л; вода, 25°C

$c_0 < \text{ККМ}$. Незначительное увеличение скорости при $c_0 < \text{ККМ}$ может иметь место: по-видимому, этот факт связан с существованием предмицеллярных агрегатов. Величина ККМ может быть найдена из пересечения линейных зависимостей (рис. 3, 4).

Следует отметить, что значения ККМ, найденные кинетическим методом, несколько отличаются от величин, определенных другими методами (см. таблицу). Существующие различия связаны с тем обстоятельством, что на величины ККМ, определенные кинетическим методом, несомненно, влияет и состав реакционной среды: наличие буферных добавок, субстрата и др. В случае обычных детергентов величины $\ln \text{ККМ}$ линейно изменяются с варьированием числа атомов углерода в алкильной цепи (n) ПАВ, график сохраняет линейность по меньшей мере до $n = 16$. Это часто не соблюдается в случае GS, поскольку имеет место образование предмицеллярных агрегатов при $c_0 < \text{ККМ}$. Для изученных в настоящей работе детергентов линейное изменение $\ln \text{ККМ}$ сохраняется вплоть до $n = 16$ и длины спейсера $m = 2, 3, 4$ (рис. 5), что согласуется с имеющимися данными для многих рядов димерных детергентов [8, 12, 27].

Структура ПАВ–свойство–мицеллярные эффекты. Модификация структуры ПАВ сопровождалась изменением числа метиленовых звеньев в алкильном «хвосте» ($\text{C}_{12} \rightarrow \text{C}_{16}$) и спейсере ($m = 2, 3, 4$). В качестве параметра, на основании которого анализировались мицеллярные эффекты GS, выступали наблюдаемые константы скорости псевдопервого порядка $k_{\text{набл}}^M$ для щелочного гидролиза НФДЭФС. Увеличение длины алкильного фрагмента в GS сопровождается и ростом $k_{\text{набл}}^M$ (см. рис. 6, 7)³.

Независимо от числа метиленовых звеньев в спейсере, увеличение значений $k_{\text{набл}}^M$ происходит в ряду: $k_{\text{набл}}^M (\text{C}_{14}\text{H}_{29}) > k_{\text{набл}}^M (\text{C}_{12}\text{H}_{25}) > k_{\text{набл}}^M (\text{C}_{10}\text{H}_{21})$. Только в мицеллах **2a** удается широко проварьировать концентрацию GS и охарактеризовать кинетические закономерности щелочного гидролиза. При этом максимальные значения $k_{\text{набл}}^M$ отмечены для **2a**, минимальные – для **2d**. Следовательно, чем длинней алкильный «хвост», тем более значительными становятся гидрофобные взаимодействия, способствующие агрегации молекул GS, мицеллообразованию и солубилиза-

³ В виду ограниченной растворимости гексадецильного производного GS **1a** в воде нам не удалось количественно оценить кинетические закономерности расщепления НФДЭФС гидроксид-ионом.

Физико-химические параметры щелочного гидролиза НФДЭФС в присутствии ПАВ **1a–d**, **2a–d**, **3a–d** и **4 a, b**, pH 11.0, 25°C

GS	Alk	<i>m</i>	ККМ, моль/л ^a	<i>K_S</i> , л/моль	<i>k_M</i> ×10 ³ , с ⁻¹	<i>k₂</i> ×10 ³ , л/(моль·с)	<i>k_{набл}^M</i> / <i>k_{набл}^B</i> ^b
1	C ₁₆ H ₃₃ (a) ^c	2	7.0×10 ⁻⁶	–	–	–	–
	C ₁₄ H ₂₉ (b)		2.3×10 ⁻⁵	480±40	5.30	3.16	18 ^d
	C ₁₂ H ₂₅ (c)		1.5×10 ⁻⁴ 5.5×10 ⁻⁴ [9]	450±30	5.02	3.00	20
	C ₁₀ H ₂₁ (d)		3.0×10 ⁻³ 4.0×10 ⁻⁵ [9]	70±10	1.83	1.09	2
2	C ₁₆ H ₃₃ (a)	3	6.0×10 ⁻⁶	490±50	4.15	2.48	18
	C ₁₄ H ₂₉ (b)		3.0×10 ⁻⁵	370±30	3.29	1.96	13
	C ₁₂ H ₂₅ (c)		1.6×10 ⁻⁴ 5.3×10 ⁻⁴ [9]	430±20	1.57	0.937	6
	C ₁₀ H ₂₁ (d)		3.6×10 ⁻³ 5.0×10 ⁻³ [9]	150±10	1.99	1.19	3
3	C ₁₆ H ₃₃ (a)	4	4.0×10 ⁻⁶	430±80	6.29	3.76	11 ^e
	C ₁₄ H ₂₉ (b)		1.2×10 ⁻⁵	650±70	6.79	4.05	29
	C ₁₂ H ₂₅ (c)		2.8×10 ⁻⁴ 6.5×10 ⁻⁴ [9]	870±60	2.95	1.76	13
	C ₁₀ H ₂₁ (d)		3.9×10 ⁻³ 4.2×10 ⁻³ [9]	210±10	2.20	1.32	2
4	C ₁₆ H ₃₃ (a)	–	2.5×10 ⁻⁴	220±20	5.87	3.51	20
	C ₁₄ H ₂₉ (b)	–	1.0×10 ⁻³	90±10	4.79	2.86	8

^a Величины ККМ оценены кинетическим методом

^b Наблюдаемые константы скорости в воде и мицеллах ПАВ определены при *c*₀ 5×10⁻³ моль/л

^c Оценить кинетические параметры щелочного гидролиза в присутствии **1a** не удается в виду ограниченной растворимости GS в воде

^d Рассчитано при *c*₀ 2.5×10⁻³ моль/л

^e Рассчитано при *c*₀ 1.0×10⁻³ моль/л

Константа скорости второго порядка для щелочного гидролиза НФДЭФС в воде – 0.18 л/(моль·с)

ции субстрата. Хотя качественная картина изменения *k_{набл}^M* остается неизменной для всех *m*, количественные закономерности несколько отличаются, если сравнить рис. 2, а и 6, 6 и 7. Величина мицеллярных эффектов охарактеризована отношением констант скорости псевдопервого порядка в мицеллярной псевдофазе и водной фазе (см. таблицу), и таковая не превышает ~ 30 раз.

Факторы, контролирующие мицеллярные эффекты димерных катионных имидазольных ПАВ. Мицеллярный «катализ» или увеличение скорости реакции нуклеофильного замещения

в микрогетерогенных системах на основе катионных димерных ПАВ – следствие реализации различных факторов, в том числе, концентрирования реагентов в мицеллярной псевдофазе, влияния микроокружения на нуклеофильные и электрофильные характеристики участников процесса, ориентации молекул субстрата, сольубилизованных мицеллами детергентов и др. [2, 11, 12, 29–31]. Значимость каждого из них во многом определяется нековалентными взаимодействиями и, прежде всего, гидрофобными. Последние напрямую связаны с гидрофобностью субстрата и

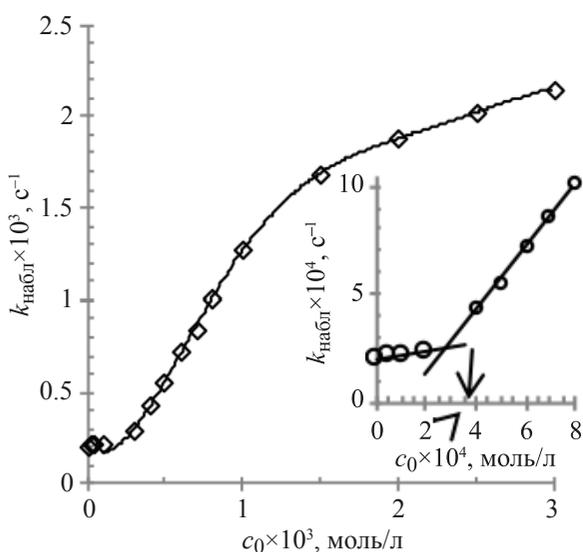


Рис. 3. Зависимость наблюдаемых констант скорости ($k_{\text{набл}}$, с^{-1}) от концентрации ПАВ (c_0 , моль/л) для реакции щелочного гидролиза НФДЭФС в присутствии GS **3c**; определение критической концентрации мицеллообразования кинетическим методом; pH 11.0, вода, 25°C.

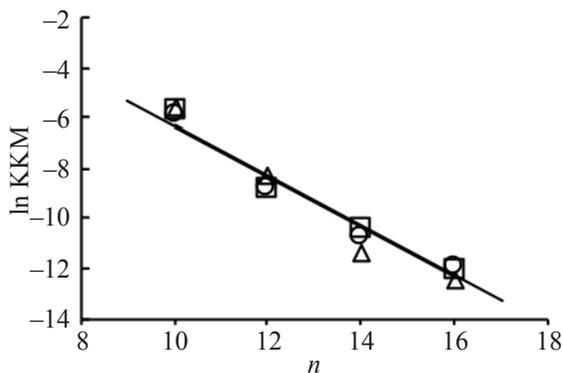


Рис. 5. Зависимость величин $\ln KKM$, определенных кинетическим методом, от числа атомов углерода в алкильной цепи (n) ПАВ ($m = 2 - \Delta$, $m = 3 - \circ$, $m = 4 - \square$, $n = C_nH_{2n+1}$).

ПАВ (рис. 2, а; 6, 7), и таковые находят свое отражение в эффектах концентрирования субстрата в мицеллярной псевдофазе. Эффективность солюбилизации субстрата охарактеризована соответствующими константами связывания (см. K_S в таблице). Величины K_S , несомненно, зависят от гидрофобности ПАВ, а эффект концентрирования субстрата минимален для децильных производных GS (см. таблицу, ПАВ **1d–3d**): по сравнению с гексадецильными уменьшение K_S достигает ~ 7 раз. Подобный характер изменения K_S соответствует

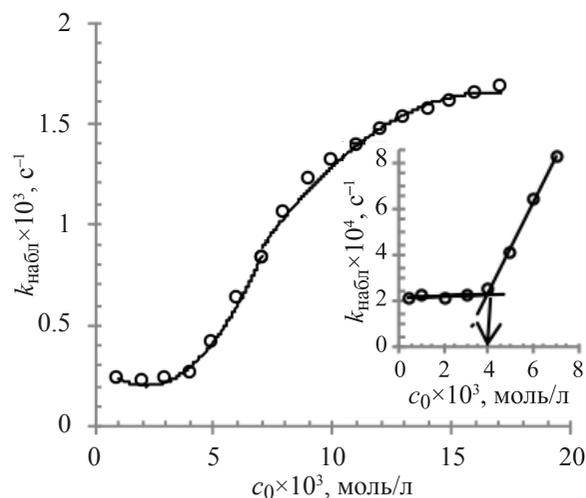


Рис. 4. Зависимость наблюдаемых констант скорости ($k_{\text{набл}}$, с^{-1}) от концентрации ПАВ (c_0 , моль/л) для реакции щелочного гидролиза НФДЭФС в присутствии GS **2d**; определение критической концентрации мицеллообразования кинетическим методом; pH 11.0, вода, 25°C.

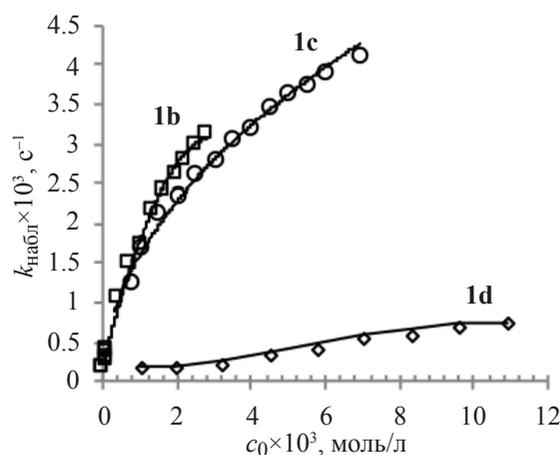


Рис. 6. Зависимость наблюдаемых констант скорости $k_{\text{набл}}$, с^{-1} от концентрации ПАВ (c_0 , моль/л) для щелочного гидролиза НФДЭФС, GS **1b–d**: \square – **1b**, \circ – **1c**, \diamond – **1d**; pH 11.0, вода, 25°C.

незначительному влиянию ПАВ **1d–3d** на скорость щелочного гидролиза НФДЭФС (увеличение $k_{\text{набл}}$ ~ 2 – 3 раза, см. таблицу).

Второй фактор, приводящий к изменению нуклеофильности гидроксид-иона и наблюдаемых констант скорости, – характер микроокружения. В случае реакций нуклеофильного замещения падение величины $k_{\text{набл}}^M$ – закономерное следствие уменьшения полярности среды. Значения $k_{\text{набл}}^M$ для щелочного гидролиза НФДЭФС относительно слабо зависят от длины алкильного «хвоста»,

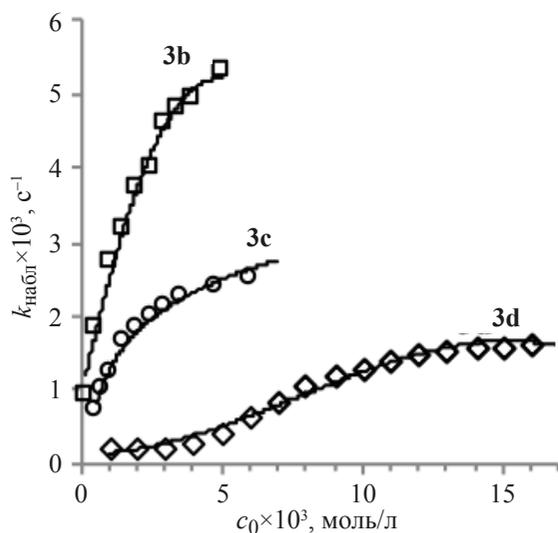


Рис. 7. Зависимость наблюдаемых констант скорости $k_{\text{набл}}$, s^{-1} от концентрации ПАВ (c_0 , моль/л) для щелочного гидролиза НФДЭФС, GS 3b–d, \square – 3b, \circ – 3c, \diamond – 3d; pH 11.0, вода, 25°C.

отличия в $k_{\text{набл}}^M$ не превышают 2–3 раза. Данная закономерность, по-видимому, свидетельствует об отсутствии кардинальных изменений свойств среды той области мицелл, где протекает химическая реакция.

Физико-химические свойства мицеллярной псевдофазы и, прежде всего, микроокружения напрямую отражают морфологию мицелл [6, 16, 19]. Эффективность мицеллярного «катализа» димерных катионных ПАВ в значительной мере зависит от строения и локализации мостикового фрагмента. В Gemini детергентах типа $C_{16-m}-C_{16}$ ⁴ две катионные полярные группы связаны ковалентной связью с помощью спейсера. При этом наиболее выгодная локализация спейсера определяется как его длиной, так и степенью отталкивания головных групп. Если спейсер длиннее «равновесного» расстояния между двумя полярными группировками ($m > 4$), то такой мостик приводит к образованию петли внутри мицеллярного остова, чтобы свести к минимуму контакт с водой, разделению субстрата и реагента в области слоя Штерна и уменьше-

⁴ Общепринятое сокращение димерных тетраалкиламмониевых ПАВ: C_n-m-C_n , n – число углеродных атомов в алкильном «хвосте», а m – число метиленовых звеньев в спейсере.

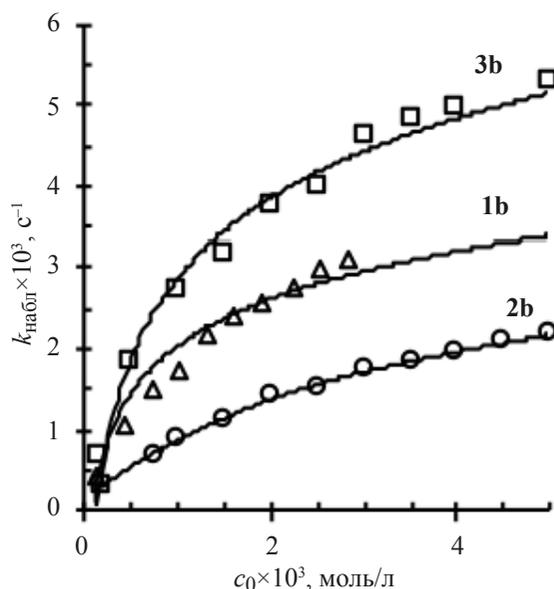


Рис. 8. Зависимость наблюдаемых констант скорости $k_{\text{набл}}$, s^{-1} от концентрации ПАВ (c_0 , моль/л) для щелочного гидролиза НФДЭФС, GS 1b–3b, $n = C_{14}H_{29}$; pH 11.0, вода, 25°C.

нию эффективности катализа [16, 19]. Иная ситуация реализуется в случае $m \leq 3$: чтобы избежать неблагоприятного контакта с водой мицеллярные агрегаты приобретают форму червеобразных нитей, но форма мицеллы не является оптимальной для обеспечения максимальной реакционной способности. По-видимому, таковая достигается при $m = 4$, когда мицеллярные структуры перестают быть нитевидными [16]. В то же время отличия в реакционной способности гидроксид-иона в водных растворах тетраалкиламмониевых ПАВ $C_{12-2}-C_{12}$ и $C_{16-2}-C_{16}$ трактуются авторами [19] с точки зрения появления нитевидных мицелл $C_{12-2}-C_{12}$, которые по мере увеличения концентрации детергента связываются друг с другом и скручиваются, образуя сетевидную структуру. С учетом выше сказанного, такая же структура постулируется и для $C_{16-2}-C_{16}$. По-видимому, для объяснения более высокой реакционной способности гексадецильного производного следует принимать во внимание и другие структурные факторы (например, гидрофобность алкильных заместителей). Не исключено, что влияние димерных имидазолиевых GS 1–3 с $m = 2-4$ на мицеллярные эффекты в реакциях щелочного гидролиза НФДЭФС следует установленным закономерностям изменения морфологии мицелл в зависимости от длины мо-

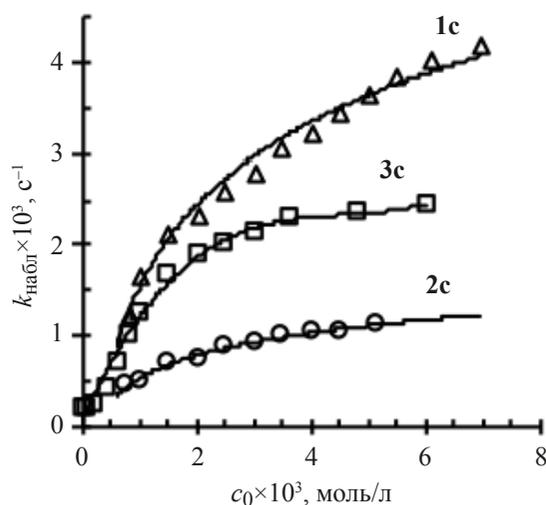


Рис. 9. Зависимость наблюдаемых констант скорости $k_{\text{набл}}$, с^{-1} от концентрации ПАВ (c_0 , моль/л) для щелочного гидролиза НФДЭФС, GS **1c–3c**, $n = \text{C}_{12}\text{H}_{25}$; pH 11.0, вода, 25°C.

стикового звена для тетраалкиламмониевых GS. Действительно, эффективность мицеллярного «катализа» максимальна для $m = 4$, хотя и существуют отдельные отклонения от общей закономерности (рис. 8–10). Необходимо еще раз подчеркнуть, что именно морфология мицелл определяет масштаб наблюдаемого увеличения скорости, роль гидрофобных свойств алкильного «хвоста», а, следовательно, эффективность сольubilизации реагентов, полярность микроокружения и т.п.

И, наконец, в реакционной фазе, образованной водными растворами мономерных ПАВ **4a, b**, тенденция к минимизации свободной энергии системы реализуется за счет образования мицеллярных агрегатов, в которых длинноцепочечные алкильные группы располагаются таким образом, чтобы свести к минимуму контакт с водой, а полярные головные фрагменты находятся на границе раздела между водной фазой и мицеллярной псевдофазой [16].

Кинетические закономерности щелочного гидролиза НФДЭФС в присутствии детергентов **4a, b** аналогичны таковым для GS **1a, b, 2a, b, 3a, b**. Константы связывания субстрата уменьшаются с уменьшением длины алкильного «хвоста». Реакционная способность гидроксид-иона также падает \sim в 100 раз (см. таблицу, рис. 11). Тем не менее, концентрирование реагентов обеспечивает

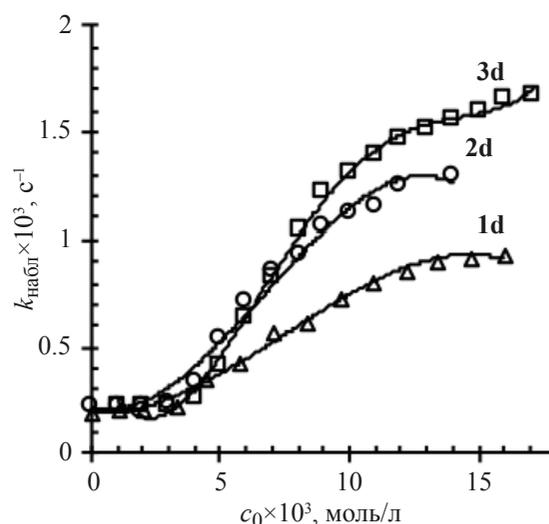


Рис. 10. Зависимость наблюдаемых констант скорости $k_{\text{набл}}$, с^{-1} от концентрации ПАВ (c_0 , моль/л) для щелочного гидролиза НФДЭФС, GS **1d–3d**, $n = \text{C}_{10}\text{H}_{21}$; pH 11.0, вода, 25°C.

рост наблюдаемой скорости реакции \sim в 10 раз. Несмотря на то, что мицеллярные эффекты в реакционных средах на основе мономерных ПАВ **4a, b** и GS **1a, b, 2a, b, 3a, b** близки, несомненным преимуществом GS выступают аномально низкие величины ККМ (см. таблицу), что дает возможность достигать одних и тех же скоростей реакций при концентрациях GS на порядок и более низких по сравнению с мономерными. Так, например, $k_{\text{набл}} \approx 0.0032 \text{ с}^{-1}$ при c_0 (**3b**) ≈ 0.0015 и c_0 (**4b**) \approx

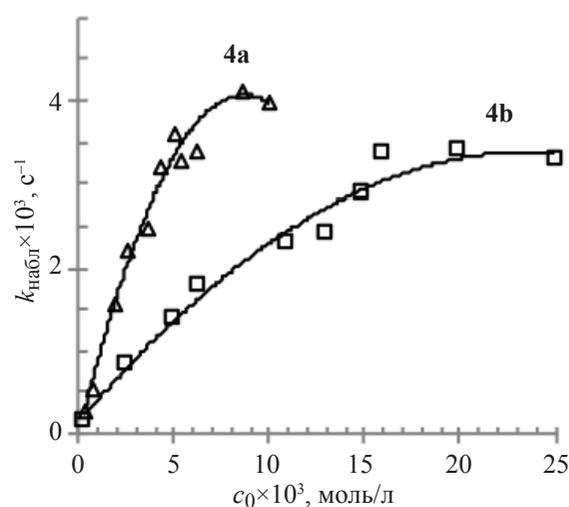


Рис. 11. Зависимость наблюдаемых констант скорости $k_{\text{набл}}$, с^{-1} от концентрации ПАВ (c_0 , моль/л) для щелочного гидролиза в присутствии мономерных ПАВ **4a, b**; pH 11.0, вода, 25°C.

0.016 моль/л; $k_{\text{набл}} \approx 0.0004 \text{ с}^{-1}$, при c_0 (**3a**) ≈ 0.0001 и c_0 (**4a**) ≈ 0.0007 моль/л.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Димерные катионные имидазолиевые ПАВ синтезированы и очищены согласно методам, приведенным в [9]. Мономерные детергенты **4a**, **b** получены, как указано в [21]. Неорганические реактивы квалификации «ч.д.а» и «ос.ч.» использовали без дополнительной очистки. Для приготовления растворов использовали бидистиллированную воду.

Все растворы готовили непосредственно перед проведением кинетических измерений. Необходимые значения pH устанавливали при 25°C путем добавления малых количеств концентрированного КОН. Для измерения pH использовали pH-метр Metrohm 744. Контроль за проведением реакции осуществляли спектрофотометрически по накоплению 4-нитрофенолят-иона (вода, 25°C, λ 400 нм), спектрофотометр Genesys 10S UVVIS (Thermo Electron Corp.). Константы скорости псевдопервого порядка ($k_{\text{набл}}$, с^{-1}) определялись из изменения поглощения во времени: $\ln(D_\infty - D_\tau) = \ln(D_\infty - D_0) - k_{\text{набл}} \cdot \tau$, где D_0 , D_τ и D_∞ – оптические плотности в начальный, текущий момент времени и по завершению реакции, соответственно.

Экспериментальные данные в рамках соответствующих кинетических моделей обрабатывали по методу наименьших квадратов, их точность охарактеризована средним квадратичным отклонением. Сплошные линии на рисунках соответствуют обработке экспериментальных результатов по уравнению (см. выше).

ВЫВОДЫ

Дальнейшая модификация реакционных систем на основе димерных катионных имидазолиевых GS типа **1–3** с целью увеличения эффективности мицеллярного катализа вряд ли может быть реализована только простым варьированием структуры мостикового звена или алкильного «хвоста». Один из возможных путей – использование в качестве реагента типичного α -нуклеофила. Такие системы, как показывает, например, проведение нуклеофильных реакций в мицеллах функционализированных ПАВ, в состав которых входят фрагменты α -нуклеофилов, позволяют значительно повысить возможности мицеллярного «катализа» [29–31].

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зубарева Т.М., Белоусова И.А., Прокопьева Т.М., Гайдаш Т.С., Разумова Н.Г., Панченко Б.В., Михайлов В.А. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 70–77. [Zubareva T.M., Belousova I.A., Prokop'eva T.M., Gaidash T.S., Razumova N.G., Panchenko B.V., Mikhailov V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 53–58.] doi 10.1134/S1070428020010091
2. Rosen M.J., Kunjappu J.T. *Surfactants and Interfacial Phenomena*. 4th Edn. **2012**. Hoboken: John Wiley & Sons. doi 10.1002/9781118228920
3. Khan M.N. *Surfactant Science Series*. **2006**, *133*. Boca Raton: CRC Press. doi 10.1201/9781420015843
4. Vantomme G., Meijer E.W. *Science*. **2019**, *363*, 1396–1397. doi 10.1126/science.aav4677
5. Deraedt C., Astruc, D. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *324*, 106–122. doi 10.1016/j.ccr.2016.07.007
6. Leclercq L., Douyère G., Nardello-Rataj V. *Catalysts*. **2019**, *9*, 163. doi 10.3390/catal9020163
7. Geng Y., Romsted L.S., Menger F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 492–501. doi 10.1021/ja056807e
8. Li H.Q., Yu C.C., Chen R., Li J., Li J.X. *Colloids Surf. A*. **2012**, *395*, 116–124.
9. Voloshina A.D., Gumerova S.K., Sapunova A.S., Kulik N.V., Mirgorodskaya A.B., Kotenko A.A., Prokopyeva T. M., Mikhailov V.A., Zakharova L.Ya, Sinyashin O.G. *Biochim. Biophys. Acta, Gen. Subj.* **2020**, *1864*, 129728. doi 10.1016/j.bbagen.2020.129728
10. Chen Q.R., Han L., Gao C.B., Che S.N. *Microporous Mesoporous Mater.* **2010**, *128*, 203–212. doi 10.1016/j.micromeso.2009.08.024
11. Aguado J., Escola J.M., Castro M.C. *Microporous Mesoporous Mater.* **2010**, *128*, 48–55. doi 10.1016/j.micromeso.2009.08.002
12. Ren C., Wang F., Zhang Z., Nie H., Li N., Cui M. *Colloids Surf. A*. **2015**, *467*, 1–8. doi 10.1016/j.colsurfa.2014.11.031
13. Bhadani A., Misono T., Singh S., Sakai K., Sakai H., Abe M. *Adv. Colloid Interface Sci.* **2016**, *231*, 36–58. doi 10.1016/j.cis.2016.03.005
14. Садовский Ю.С., Соломоиченко Т.Н., Туровская М.К., Капитанов И.В., Пискунова Ж.П., Кострикин М.Л., Прокопьева Т.М., Попов А.Ф. *ТЭХ*. **2012**, *48*, 112–119. [Sadovskii Yu., Solomoichenko T.N., Turovskaya M.K., Kapitanov I.V., Piskunova

- va Zh.P., Kostrikin M.K., Prokop'eva T.M., Popov A.F. *Theor. Exp. Chem.* **2012**, *48*, 122–128.] doi 10.1007/s11237-012-9249-7
15. Капитанов И.В., Прокопьева Т.М., Садовский Ю.С., Соломойченко Т.Н., Туровская М.К., Пискунова Ж.П., Разумова Н.Г., Попов А.Ф. *Укр. хим. ж.* **2014**, *80*, 30–37.
16. Bhattacharya S., Kumar P.V. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 559–562. doi 10.1021/jo034745+
17. Mirgorodskaya A.B., Valeeva F.G., Lukashenko S.S., Kushnazarova R.A., Prokop'eva T.M., Zubareva T.M., Mikhailov V.A., Zakharova L.Ya. *J. Mol. Liq.* **2018**, *250*, 229–235. doi 10.1016/j.molliq.2017.11.175
18. Bayissa L.D., Ohmat Y., Hoj M. *Int. J. Chem. Kinet.* **2017**, *49*, 71–82. doi 10.1002/kin.21052
19. Pang Q.-H., Zang R.-R., Kang G.-L., Li J.-M., Hu W., Meng X.-G., Zeng X.-Ch. *J. Dispersion Sci. Technol.* **2005**, *27*, 671–675. doi 10.1080/01932690600660541
20. Bunton Clifford A. *Adv. Coll. Interface Sci.* **2006**, 123–126, 333–343. doi 10.1016/j.cis.2006.05.008
21. Симаненко Ю.С., Попов А.Ф., Прокопьева Т.М., Карпичев Е.А., Белоусова И.А., Савелова В.А. *ТЭХ.* **2002**, *38*, 238–244. [Simanenko Yu.S., Popov A.F., Prokop'eva T.M., Karpichev E.A., Belousova I.A., Savelova V.A. *Theor. Exp. Chem.* **2002**, *38*, 242–249.] doi 10.1023/A:1020515831658
22. Samiey B., Cheng C.-H., Wu J. *J. Chem.* **2014**, 1–13. doi 10.1155/2014/908476
23. Bedford C.T. *Organic Reaction Mechanisms-2015: An annual survey covering the literature dated January to December 2015*. Ed. A.C. Knipe. Chichester: Wiley, **2019**, 73–106. doi 10.1002/9781119125082.ch2
24. Березин И.В., Мартинек К., Яцимирский А.К. *Усп. хим.* **1973**, *42*, 1729–1756. [Berezin I.V., Martinek K., Yatsimirskii A.K. *Russ. Chem. Rev.* **1973**, *42*, 787–802.] doi 10.1070/RC1973v042n10ABEH002744
25. Kumar B., Tikariha D., Ghosh Kallol K., Barbero N., Quaglitto P. *Phys. Org. Chem.* **2013**, *26*, 626–631. doi 10.1002/poc.3141
26. Wetting S.D., Novak P., Verrall R.E. *Langmuir.* **2002**, 5354–5359. doi 10.1021/la011782s
27. Wettig S.D., Verrall R.E. *J. Coll. Interface Sci.* **2001**, *235*, 310–316. doi 10.1006/jcis.2000.7348
28. Pal J., Datta S., Aswal V.K., Bhattacharya S. *J. Phys. Chem. B.* **2012**, *116*, 13239–13247. doi 10.1021/jp304700t
29. Капитанов И.В., Белоусова И.А., Шумейко А.Е., Кострикин М.Л., Прокопьева Т.М., Попов А.Ф. *ЖОрХ.* **2014**, *50*, 706–715. [Kapitanov I.V., Belousova I.A., Shumeiko A.E., Kostrikin M.L., Prokop'eva T.M., Popov A.F. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 694–704.] doi 10.1134/S1070428014050133
30. Прокопьева Т.М., Капитанов И.В., Белоусова И.А., Шумейко А.Е., Кострикин М.Л., Туровская М.К., Разумова Н.Г., Попов А.Ф. *ЖОрХ.* **2015**, *51*, 1105–1112. [Prokop'eva T.M., Kapitanov I.V., Belousova I.A., Shumeiko A.E., Kostrikin M.L., Turovskaya M.K., Razumova N.G., Popov A.F. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1083–1090.] doi 10.1134/S1070428015080047
31. Прокопьева Т.М., Белоусова И.А., Туровская М.К., Разумова Н.Г., Панченко Б.В., Михайлов В.А. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 1621–1628. [Prokop'eva T.M., Belousova I.A., Turovskaya M.K., Razumova N.G., Panchenko B.V., Mikhailov V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1630–1637.] doi 10.1134/S1070428018110027

Reactivity of Inorganic α -Nucleophiles in Acyl Group Transfer Processes in Water and Surfactant Micelles:

III. Systems on the Basis of Cationic Dimeric Imidazolium Surfactants in Alkaline Hydrolysis of 4-Nitrophenyl Diethylphosphonate

I. A. Belousova, T. M. Zubareva, T. S. Gaidash, N. G. Razumova*, M. K. Turovskaya, B. V. Panchenko, T. M. Prokop'eva, and V. A. Mikhailov

L.M. Litvinenko Institute of Physical Organic and Coal Chemistry, ul. R. Luksemburg, 70, Donetsk, 83114 Ukraine
*e-mail: nrzum@ukr.net

Received December 15, 2020; revised December 27, 2020; accepted December 30, 2020

Regularities in kinetics of alkaline hydrolysis of 4-nitrophenyl diethylphosphonate in micelles of dimeric imidazolium surfactants $[\text{AlkIm}^+(\text{CH}_2)_m\text{Im}^+\text{Alk}]\cdot 2\text{Br}^-$, where $\text{Alk} = \text{C}_{16}\text{H}_{33}-\text{C}_{10}\text{H}_{21}$ and $m = 2, 3, 4$ were studied. Reaction rates in micellar pseudophase depend on solubilization efficiency of reaction components and effect of reagents concentrating increases with increased length of alkyl "tail". In addition, micellar microenvironment plays an important role in nucleophilicity of hydroxide ion. Observed acceleration of alkaline hydrolysis of 4-nitrophenyl diethylphosphonate - micellar "catalysis" - is primarily a consequence of these two factors. Undeniable advantage of dimeric surfactants consists in that the same reaction rates can be obtained at concentrations by one or two orders of magnitude lower than those for ordinary surfactants.

Keywords: alkaline hydrolysis, 4-nitrophenyl diethylphosphonate, cationic dimeric imidazolium surfactants, micellar effects, reagent concentrating, micellar microenvironment

МАСС-СПЕКТРЫ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ: XXII.¹ ИССЛЕДОВАНИЕ 1-АЛКИЛ(ЦИКЛОАЛКИЛ, АЛКОКСИАЛКИЛ)-5-[(АЛКИЛ, АЛЛИЛ, БЕНЗИЛ)- СУЛЬФАНИЛ]-1*H*-ПИРРОЛ-2-АМИНОВ МЕТОДАМИ ЭЛЕКТРОННОЙ И ХИМИЧЕСКОЙ ИОНИЗАЦИИ

© 2021 г. Л. В. Клыба*, Н. А. Недоля, Е. Р. Санжеева, О. А. Тарасова

ФГБУН «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН», Россия, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1
*e-mail: klyba@irioch.irk.ru

Поступила в редакцию 12.12.2020 г.
После доработки 18.12.2020 г.
Принята к публикации 22.12.2020 г.

Впервые изучена фрагментация 1-алкил(циклоалкил, алкоксиалкил)-5-[(алкил, аллил, бензил)сульфанил]-1*H*-пиррол-2-аминов в условиях электронной (70 эВ) и химической (газ-реагент – метан) ионизации. При ионизации электронами все исследуемые соединения образуют молекулярный ион ($M^{+\bullet}$) ($I_{\text{отн}}$ 5–90%), основное направление первичной фрагментации которого связано с разрывом связи C–S в сульфанильном заместителе SR^4 и элиминированием радикала R^4 (за исключением 1-изопропил- и 1-циклоалкил-замещенных 1*H*-пиррол-2-аминов). При распаде 1-изопропил(циклоалкил)-*N,N*-диметил-5-[(метил, аллил)сульфанил]-1*H*-пиррол-2-аминов доминирует разрыв связи C–N, сопровождающийся как отрывом заместителя (R^1) от пиррольного атома азота в виде радикала, так и деструкцией пиррольного цикла с элиминированием молекулы имина (или азирана) и образованием нечетноэлектронного иона $[M - NR^1]^{+\bullet}$. Для химической ионизации характерны процессы протонирования, перезарядки и электрофильного присоединения. Химическая ионизация сопровождается элиминированием радикалов Me (Et) и SMe (SEt) из ионов $[M + H]^+$.

Ключевые слова: 1-алкил(циклоалкил, алкоксиалкил)-5-[(алкил, аллил, бензил)сульфанил]-1*H*-пиррол-2-амины, электронная и химическая ионизация, масс-спектры, молекулярные ионы, фрагментация

DOI: 10.31857/S0514749221030046

ВВЕДЕНИЕ

Исследования в области химии пирролов были и остаются одной из наиболее важных областей химии гетероциклических соединений [2–10]. Интерес к функционально и гетерозамещенным пирролам (выражающийся в том числе и в поиске рациональных путей их синтеза), особенно заметно возросший в последнее время [11–17], обусловлен, с одной стороны, потребностью в новых высокоактивных пиррол-содержащих строительных блоках для дизайна более сложных пиррольных

молекул и ансамблей [18–23], в том числе синтетических аналогов природных соединений (с участием реакционноспособных функциональных заместителей), а с другой, хорошо установленным фактом позитивного влияния гетероатомных заместителей (включая амино и сульфанильные группы) на физические, химические, биологические и иные свойства материалов на их основе [11, 17, 18, 24–29].

Последовательное развитие предложенного нами концептуально нового общего подхода к высокоселективной одnoreакторной сборке пир-

¹ Сообщение XXI см. [1].

рольного ядра из изотиоцианатов и алленовых или ацетиленовых карбанионов открывает простые пути к новым семействам и новым классам перспективных для практического применения и ранее недоступных пиррольных структур с редкими или трудновводимыми гетероатомными и функциональными заместителями [30–36].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе в продолжение систематических исследований масс-спектров новых классов функционализированных пирролов [37–40], получаемых из изотиоцианатов и ацетиленовых карбанионов, мы впервые изучили распад молекулярных ионов 1-алкил(циклоалкил, алкоксиалкил)-5-[(алкил, аллил, бензил)сульфанил]-1*H*-пиррол-2-аминов **1a–q** в условиях электронной (70 эВ) и химической (газ-реагент – метан) ионизации. Соединения **1a–q** синтезированы в одну препаративную стадию из монолитоированных пропаргиламинов [*N,N*-диметил- и *N,N*-диэтилпроп-2-ин-1-аминов, 1-проп-2-ин-1-илпирролидина, 1-проп-2-ин-1-илпиперидина и 4-проп-2-ин-1-илморфолина], изотиоцианатов [метил-, этил-, изопропил-, циклопентил-, циклогексил-, циклогептил- и 2-(метокси)этил-] и алкилирующих агентов [метил- и этилиодидов, аллил- и бензилбромидов] по разработанной нами методике (схема 1) [32].

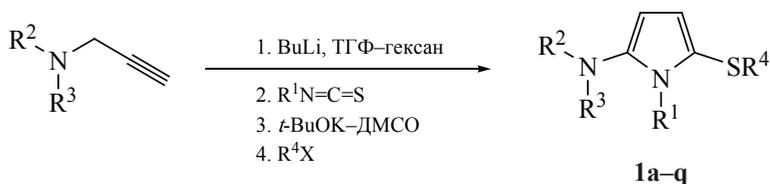
При ионизации электронами все исследуемые соединения (за исключением 5-(аллилсульфанил)-1-изопропил-*N,N*-диметил-1*H*-пиррол-2-амин **1o**) образуют устойчивый молекулярный ион (M^{+}) ($I_{\text{отн}}$ 13–90%, табл. 1). Наибольшую интенсивность имеет пик M^{+} пиррола **1l** ($I_{\text{отн}}$ 90%), содержащего эфирную группу в заместителе у

пиррольного атома азота. Как и в случае ранее изученных 1-винил-5-(метилсульфанил)-1*H*-пиррол-2-аминов [38], 5-[(проп-2-ин-1-ил)сульфанил]-1*H*-пиррол-2-аминов [39] и 2,7-дигидротиипиано[2,3-*b*]пиррол-6-аминов [40], в структуре анализируемых соединений **1a–q** так же имеется несколько потенциальных центров локализации заряда и неспаренного электрона (три гетероатома и π -система), которые могут определять характер фрагментации молекулярного иона.

Доминирующее направление распада молекулярного иона практически для всех исследуемых пирролов [за исключением 1-(изопропил, циклопентил, циклогексил, циклогептил)-*N,N*-диметил-5-(метилсульфанил)- (**1h–k**) и 1-изопропил-*N,N*-диметил-5-(аллилсульфанил)- (**1o**) 1*H*-пиррол-2-аминов], связано с разрывом связи $S-C_{\text{зам}}$, что приводит к образованию иона $[M-R^4]^+$, возможно, имеющего структуру 5-амино-2-тиоксо-2*H*-пирролия (ион **A**), пик которого обладает максимальной интенсивностью в масс-спектрах (схема 2, табл. 1).

Дальнейший распад иона **A** зависит от природы заместителей у аминного и пиррольного атомов азота. Для соединений **1a–e**, **m**, **p** ($R^1 = \text{Me}$) изомеризация иона **A** в 5-амино-2-(метилимино)-2*H*-тиофениевую структуру (ион **A'**) с последующим элиминированием молекулы ацетонитрила объясняет появление в их спектрах пика иона **B**. Деградация иона **A**, образующегося из пирролов **1b**, **1** ($R^2 = R^3 = \text{Et}$), протекает как по аминному атому азота, приводя к появлению в масс-спектре пиков ионов $[A - \text{Et}]^{+}$ и $[A - C_2H_4]^+$, так и с элиминированием частицы CS (схема 3).

Схема 1



$R^1 = R^4 = \text{Me}$: $R^2 = R^3 = \text{Me}$ (**a**), $R^2 = R^3 = \text{Et}$ (**b**), $R^2-R^3 = (\text{CH}_2)_4$ (**c**), $(\text{CH}_2)_5$ (**d**), $(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$ (**e**); $R^1 = \text{Et}$: $R^4 = \text{Me}$, $R^2-R^3 = (\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$ (**f**), $R^2 = R^3 = R^4 = \text{Et}$ (**g**); $R^2 = R^3 = R^4 = \text{Me}$: $R^1 = i\text{-Pr}$ (**h**), *цикло*- C_5H_9 (**i**), *цикло*- C_6H_{11} (**j**), *цикло*- C_7H_{13} (**k**); $R^2 = R^3 = \text{Et}$, $R^4 = \text{Me}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ (**l**); $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$: $R^1 = R^2 = R^3 = \text{Me}$ (**m**), $R^1 = \text{Et}$, $R^2-R^3 = (\text{CH}_2)_4$ (**n**), $R^1 = i\text{-Pr}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$ (**o**); $R^1 = R^2 = R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{CH}_2\text{Ph}$ (**p**); $R^1 = \text{Et}$, $R^2-R^3 = (\text{CH}_2)_4$, $R^4 = \text{CH}_2\text{Ph}$ (**q**); $X = \text{I}, \text{Br}$.

Схема 2

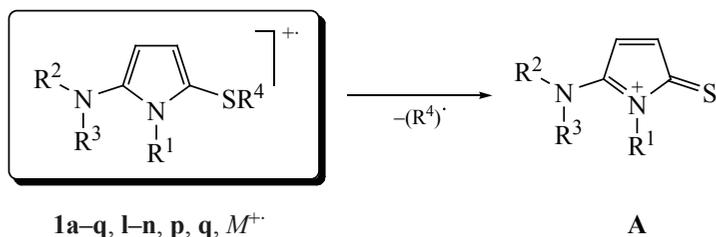


Таблица 1. Относительные интенсивности ($I_{\text{отн.}}\%$) молекулярных ионов ($M^{+\bullet}$) и иона $[M - R^4]^+$ в масс-спектрах исследуемых пирролов **1a–q**

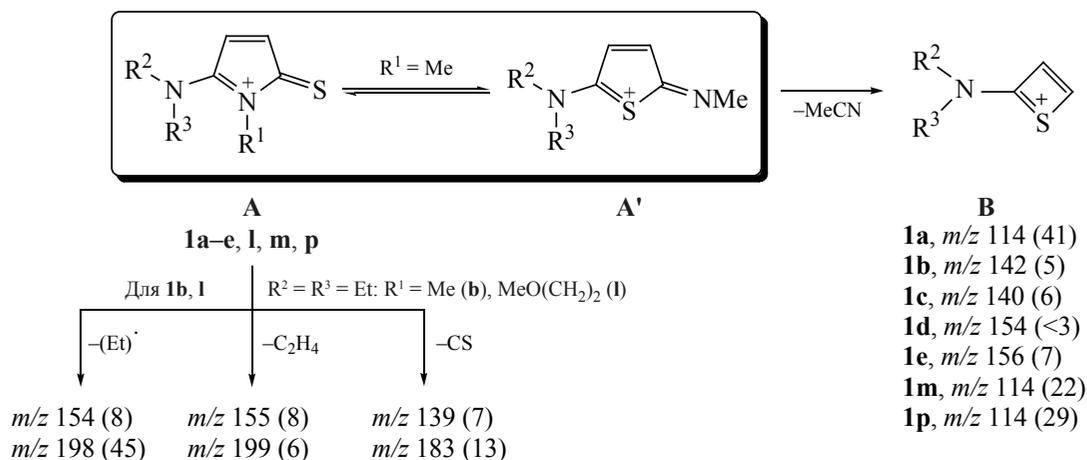
Соединение	Ионы, m/z ($I_{\text{отн.}}\%$)		Соединение	Ионы, m/z ($I_{\text{отн.}}\%$)	
	$M^{+\bullet}$	$[M - R^4]^+$, A		$M^{+\bullet}$	$[M - R^4]^+$, A
1a	170 (64)	155 (100)	1j	238 (41)	–
1b	198 (62)	183 (100)	1k	252 (22)	–
1c	196 (42)	181 (100)	1l	242 (90)	227 (100)
1d	210 (47)	195 (100)	1m	196 (13)	155 (100)
1e	212 (64)	197 (100)	1n	236 (17)	195 (100)
1f	226 (68)	211 (100)	1o	224 (5)	183 (5)
1g	226 (42)	197 (100)	1p	246 (16)	155 (100)
1h	198 (64)	–	1q	286 (16)	195 (100)
1i	224 (41)	–			

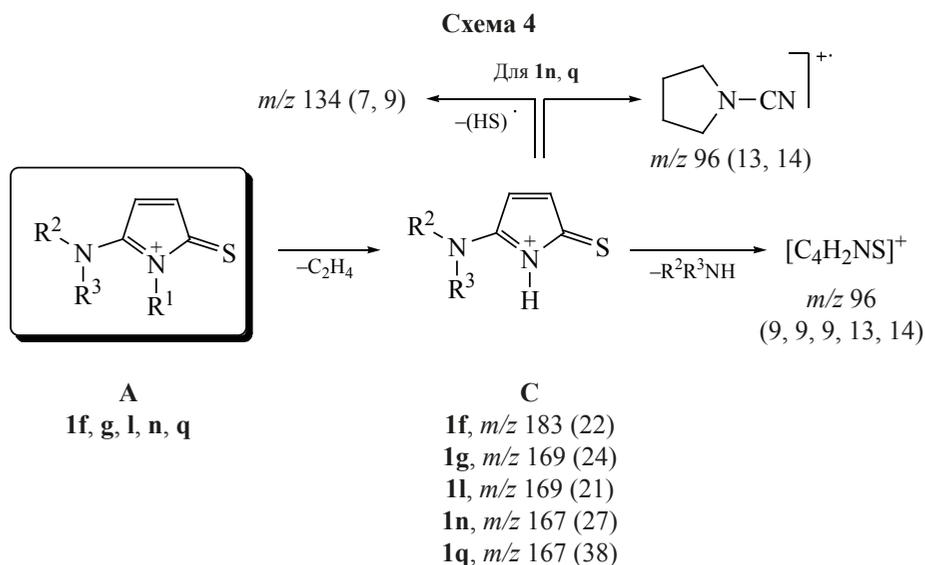
Распад иона **A** в пирролах **1f, g, l, n, q** характеризуется элиминированием молекулы этилена из заместителя у пиррольного атома азота ($R^1 = \text{Et}, \text{MeOCH}_2\text{CH}_2$) с образованием иона **C** и последующим выбросом молекулы амина $R^2R^3\text{NH}$ (ион с m/z 96, схема 4). Определенный вклад в интенсив-

ность пика иона с m/z 96 в спектрах соединений **1n, q** может вносить и катион-радикал 1-цианопирролидина, образующийся при деструкции пиррольного цикла.

Кроме этого, у пирролов **1c–f** значительный вклад в полный ионный ток вносят ионы, образу-

Схема 3



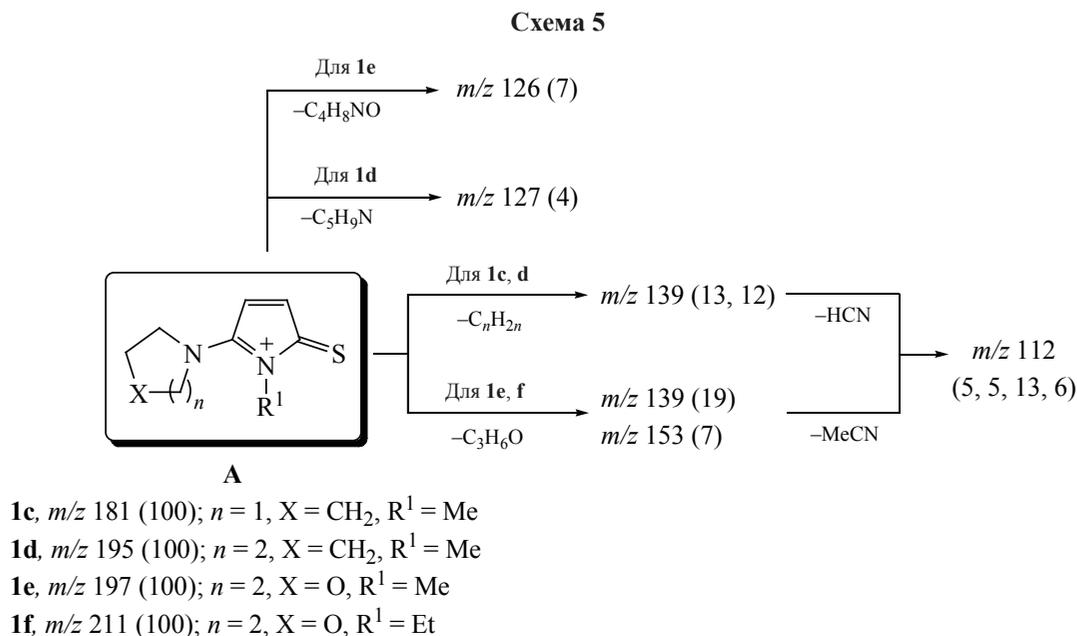


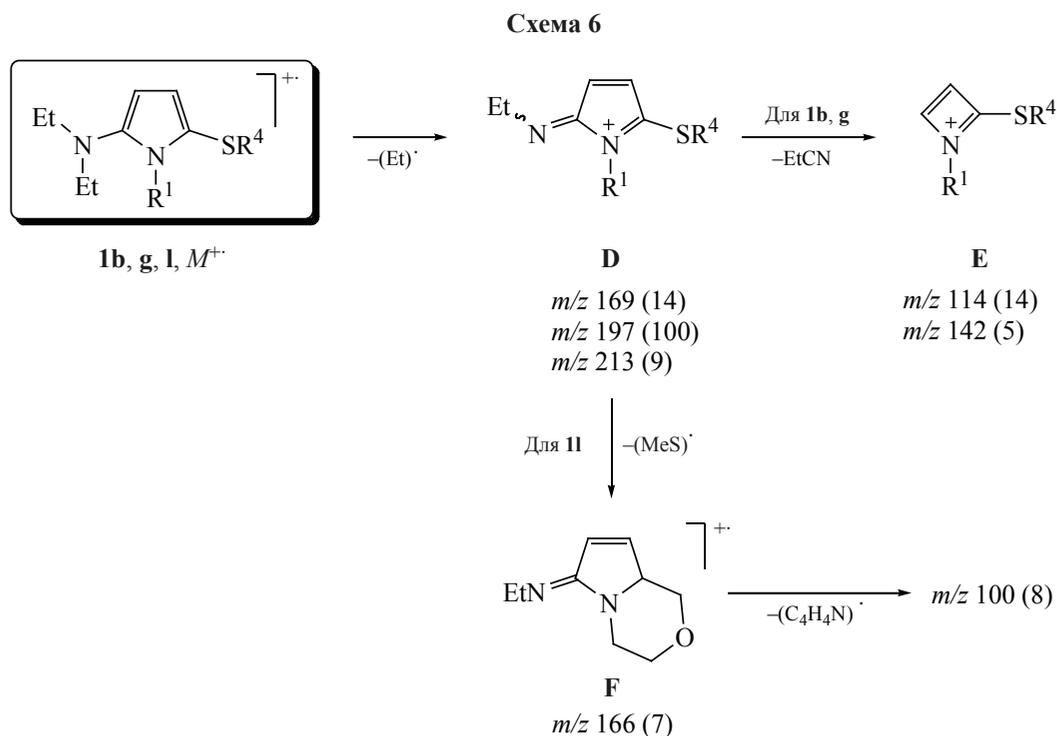
ющиеся при распаде насыщенного цикла в аминном заместителе иона **A** (схема 5).

Для *N,N*-диэтил-1*H*-пиррол-2-аминов **1b**, **1** наблюдается еще одно – минорное направление распада молекулярного иона, связанное с отрывом этильного радикала из аминного заместителя и образованием иона **D**, который для пиррола **1b** теряет молекулу пропионитрила (ион **E**), а для пиррола **1l** – радикал SMe (ион **F**, схема 6). Присутствие иона **E** с m/z 142 ($I_{\text{отн}}$ 5%) в масс-спектре *N,N*-диэтил-1-этил-5-(этилсульфанил)-1*H*-пиррол-2-амина **1g** свидетельствует о том, что образова-

ние иона с m/z 197 ($I_{\text{отн}}$ 100%) связано с отрывом этильного радикала не только от атома серы (ион **A**, схема 2, табл. 1), но и, возможно, от аминного атома азота (ион **D**, схема 6).

Следует отметить, что, кроме рассмотренных выше каналов распада $M^{+\bullet}$, для молекулярного иона пирролов **1f**, **1** ($R^1 > \text{Me}$) дополнительно появляются два новых направления распада, связанных как с отрывом радикала R^1 от пиррольного атома азота (ион **G**), так и с деструкцией пиррольного цикла – с элиминированием молекулы соответственно этан-1-имина и 2-метоксиэтан-1-имина





или их структурных изомеров – азирана и 2-метоксиазирана и образованием нечетноэлектронного иона **H** (схема 7). По массе ионы **H** совпадают с ионами **C**, образующимися при выбросе молекулы этилена ионом **A** (схема 4). Возможно, этим объясняется кажущаяся предпочтительность канала распада $M^{+\bullet}$, ведущего к ионам **H** (более высокая интенсивность пиков ионов **H** по сравнению с ионами **G**).

Эти два канала фрагментации молекулярного иона практически подавляют все другие каналы распада $M^{+\bullet}$ пирролов **1h–k** (с вторичными алкил- и циклоалкил-заместителями у пиррольного атома азота) (схема 8). Причем, в отличие от пирролов **1f, l**, отрыв радикала R^1 от пиррольного атома азота доминирует. Интенсивность пика образующегося

иона **G** с m/z 155 максимальная ($I_{\text{отн}}$ 100%). Отрыв молекулы NR^1 (предположительно, в виде соответствующего ими́на или азирана) приводит к катион-радикалу *N,N*-диметил-4-(метилсульфанил)-циклобута-1,3-диенамина или его структурного изомера – *N,N*-диметил-2*H*-тиопиран-3-амин (ионы **H** и **H'**, m/z 141), интенсивность пика которого лежит в интервале 28–55%.

Аналогичный процесс распада, связанный с разрывом связи $N_{\text{пирр}}-C_{\text{зам}}$, отмечен нами для 1-[2-(винилокси)этил]-5-(метилсульфанил)-1*H*-пиррол-2-аминов [37], 1-[алкил, 2-(винилокси)этил]-5-[(проп-2-ин-1-ил)сульфанил]-1*H*-пиррол-2-аминов [39] и 2,7-дигидротиопирано[2,3-*b*]пиррол-6-аминов [40]. Для последних двух случаев это направление также доминирует.

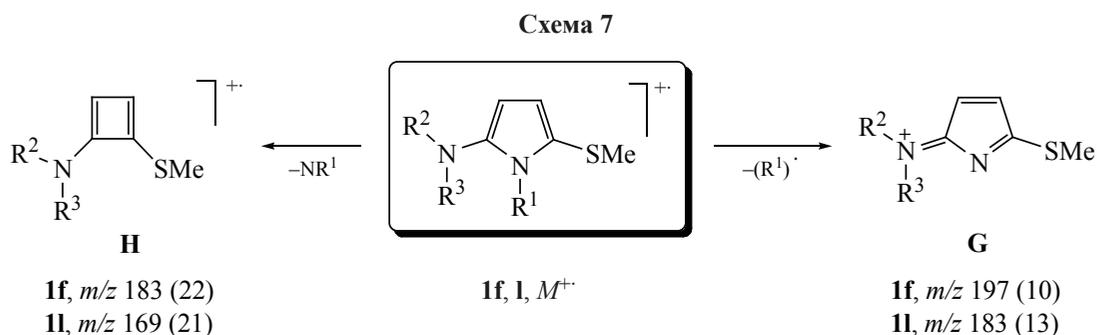
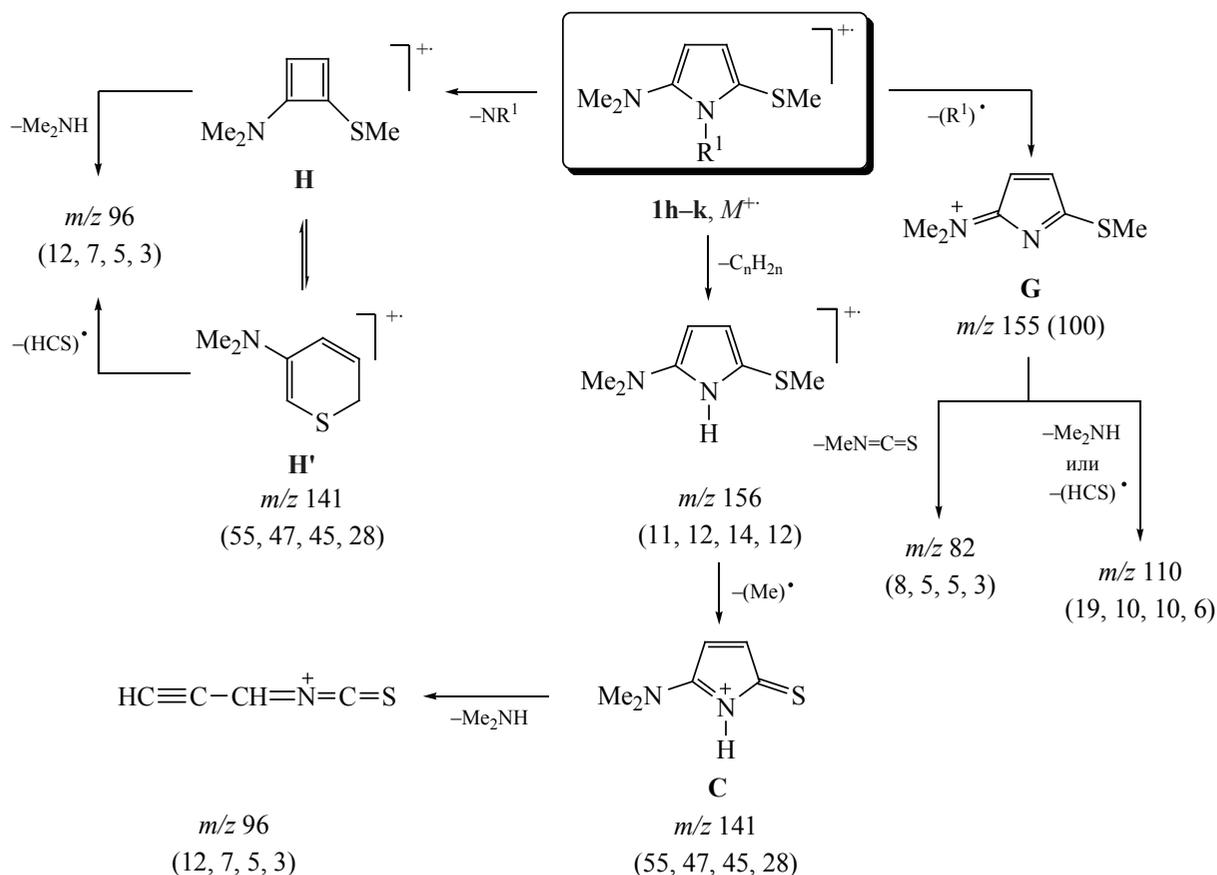


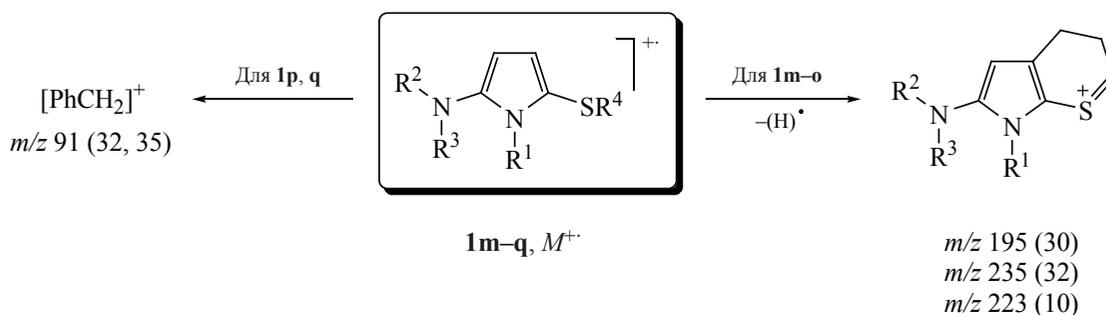
Схема 8

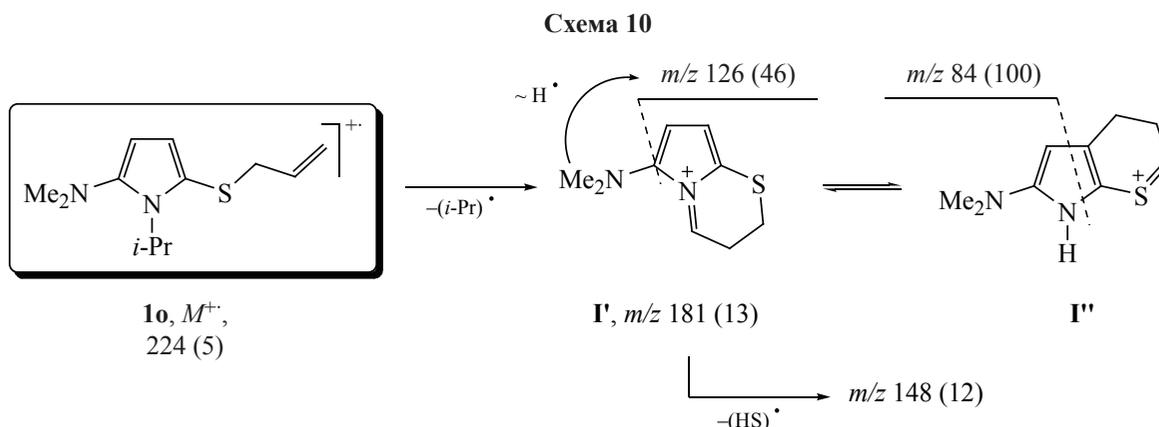


Еще один, минорный канал первичной фрагментации молекулярного иона пирролов **1h–k** включает выброс молекулы алкена из заместителя R^1 , давая нечетноэлектронный ион с m/z 156, который, в свою очередь, может отщеплять метильный радикал из заместителя SMe с образованием иона с m/z 141 (схема 8). Очевидно, что к наблюдаемым в масс-спектрах анализируемых пирролов ионам могут привести различные каналы фрагментации как молекулярного, так и осколочных ионов.

Специфическая особенность фрагментации молекулярного иона 5-(аллилсульфанил)-1*H*-пиррол-2-аминов **1m–o** – образование достаточно стабильного иона $[\text{M} - \text{H}]^+$, возможно, имеющего структуру 6-амино-3*H*,4*H*,7*H*-тиопирано[2,3-*b*]пирролия, и отсутствующего при распаде всех других исследуемых соединений. Кроме того, в масс-спектрах 5-(бензилсульфанил)-замещенных пирролов **1p, q** ($\text{R}^4 = \text{Bn}$) регистрируется интенсивный пик бензилкатиона (ион с m/z 91) (схема 9).

Схема 9





Как уже отмечалось, только пиррол **1o** при электронной ионизации образует молекулярный ион низкой интенсивности (m/z 224, $I_{\text{отн}}$ 5%). Кроме этого, характер его деградации существенно отличается от выше рассмотренных каналов. Типичное направление распада, обусловленное разрывом связи S–C_{зам} и приводящее к образованию иона **A**, практически подавляется (m/z 183, $I_{\text{отн}}$ 5%, табл. 1). Первичный распад $M^{+\bullet}$ характеризуется образованием ионов $[M - H]^+$ (схема 9) и $[M - i\text{-Pr}]^+$ (ион **I**, схема 10), который может стабилизироваться циклизацией как по атому азота пиррольного цикла (ион **I'**), так и по атому C³ (ион **I''**). Дальнейший распад этих ионов протекает с деградацией пиррольного цикла с образованием интенсивных ионов с m/z 126 ($I_{\text{отн}}$ 46%) и 84 ($I_{\text{отн}}$ 100%).

Аминопирролы легко протонируются в газовой фазе. При химической ионизации метаном протекают реакции протонирования (ионы $[M + H]^+$), перезарядки (ионы $M^{+\bullet}$) и электрофильного присоединения (ионы $[M + Et]^+$). Наряду с этим в спектрах присутствуют пики фрагментных ионов $[(M + H) - Me]^+$, $[(M + H) - SMe]^+$, а для пиррола **1g** – $[(M + H) - Et]^+$ и $[(M + H) - SEt]^+$ (табл. 2).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Масс-спектры положительных ионов электронной ионизации (70 эВ) исследуемых соединений зарегистрированы на приборе Shimadzu GCMS-QP5050A с системой прямого ввода образца DI-50 (масс-анализатор квадрупольный, диапазон детектируемых масс 34–650 Да). Температуру

Таблица 2. Основные характеристические ионы в масс-спектрах пирролов **1a, b, d–h, j–l** (химическая ионизация, газ-реагент – метан)

Ионы	m/z ($I_{\text{отн}}$, %)									
	1a	1b	1d	1e	1f	1g	1h^a	1j	1k^b	1l^c
$M^{+\bullet}$	170 (100)	198 (100)	210 (100)	212 (73)	226 (67)	226 (100)	198 (100)	238 (92)	252 (99)	242 (99)
$[M + H]^+$	171 (88)	199 (80)	211 (99)	213 (100)	227 (100)	227 (97)	199 (87)	239 (100)	253 (100)	243 (100)
$[M + Et]^+$	199 (3)	227 (5)	239 (10)	241 (10)	255 (10)	255 (10)	227 (5)	267 (10)	281 (15)	271 (10)
$[(M + H) - Me]^+$	156 (80)	184 (55)	196 (94)	198 (33)	212 (28)	198 ^d (59)	184 (63)	224 (41)	238 (62)	228 (3)
$[(M + H) - SMe]^+$	124 (44)	152 (25)	164 (43)	166 (23)	180 (16)	166 ^e (17)	152 (31)	192 (12)	206 (12)	196 (30)

^a Ион $[(M + H) - R^2R^3NCCH]^+$, m/z 130 ($I_{\text{отн}}$ 8%)

^b Ионы $[M - R^1]^+$, m/z 155 ($I_{\text{отн}}$ 10%), $[(M + H) - C_7H_{12}]^+$, m/z 157 ($I_{\text{отн}}$ 12%)

^c Ионы $[M - Me]^+$, m/z 227 ($I_{\text{отн}}$ 12%), $[M - C_2H_4]^+$, m/z 214 ($I_{\text{отн}}$ 14%)

^d Ион $[(M + H) - Et]^+$

^e Ион $[(M + H) - SEt]^+$

ионного источника и ввода образца подбирали так, чтобы обеспечить получение качественного масс-спектра, исключив при этом термическую деструкцию вещества. Масс-спектры химической ионизации положительных ионов зарегистрированы на приборе Agilent 5975С, газ-реагент – метан. Ввод образцов осуществляли через хроматограф Agilent 6890N. Разделение осуществляли на хроматографической колонке HP-5MS (30 м×0.25 мм×0.25 мкм) при постоянной скорости потока, газ-носитель – гелий, режим программирования: от 60 до 180°C со скоростью 5 град/мин.

ВЫВОДЫ

При электронной ионизации доминирующее направление фрагментации молекулярного иона 5-сульфанил-1*H*-пиррол-2-аминов, содержащих метильный или этильный заместитель у пиррольного атома азота, связано с разрывом связи S–C_{зам} и элиминированием заместителя R⁴ в виде радикала. Минорный канал распада *N,N*-диэтил-1*H*-пиррол-2-аминов обусловлен отрывом этильного радикала от аминного заместителя. Стерически объемные заместители у пиррольного атома азота (изопропильный, циклопентильный, циклогексильный и циклогептильный) полностью подавляют эти направления распада молекулярного иона. Основной канал фрагментации M⁺ этих пирролов обусловлен разрывом связи N–C и элиминированием радикала R¹ и молекулы NR¹ (в виде имина или азирана). Природа заместителя в сульфанильной группе не влияет на характер первичного распада молекулярного иона исследованных пирролов, но способствует образованию специфических ионов. Так, из (аллилсульфанил)-замещенных пирролов образуется ион [M – H]⁺. Химическая ионизация исследуемых пирролов сопровождается элиминированием радикалов Me (Et) и SMe (SEt) из ионов [M + H]⁺.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клыба Л.В., Недоля Н.А., Санжеева Е.Р., Тарасова О.А. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 711–718. [Klyba L.V., Nedolya N.A., Sanzheeva E.R., Tarasova O.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 768–774.] doi 10.1134/S1070428020050073
2. Walsh C.T., Garneau-Tsodikova S., Howard-Jones A.R. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 517–531. doi 10.1039/b605245m
3. Bellina F., Rossi R. *Tetrahedron*. **2006**, *62*, 7213–7256. doi 10.1016/j.tet.2006.05.024
4. Forte B., Malgesini B., Piutti C., Quartieri F., Scola-ro A., Papeo G. *Mar. Drugs*. **2009**, *7*, 705–753. doi 10.3390/md7040705
5. Russel J.S., Pelkey E.T., Yoon-Miller S.J.P. *Prog. Heterocycl. Chem.* **2011**, *22*, 143–180. doi 10.1016/S0959-6380(11)22006-3
6. Ferreira V.F., de Souza M.C.B.V., Cunha A.C., Pereira L.O.R., Ferreira M.L.G. *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, *33*, 411–454. doi 10.1080/00304940109356613
7. Носова Е.В., Потеева А.Д., Липунова Г.Н., Слепухин П.А., Чарушин В.Н. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 446–450. [Nosova E.V., Poteeva A.D., Lipunova G.N., Slepukhin P.A., Charushin V.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 384–387.] doi 10.1134/S0514749219030200
8. Arabpourian K., Behbahani F.K. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 682–685. doi 10.1134/S0514749219050240
9. Rostami H., Shiri L. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1204–1211. doi 10.1134/S0514749219080251
10. Хафизова Л.О., Шайбакова М.Г., Рихтер Н.А., Джемилев У.М. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 210–217. [Khafizova L.O., Shaibakova M.G., Richter N.A., Dzhemilev U.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 218–224.] doi 10.31857/S051474922002007X
11. Абель Е., Абель Р., Лукевиц Е. *ХТС*. **2004**, *40*, 3–19. [Abele E., Abele R., Lukevics E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40*, 1–15.] doi 10.1023/B:COHC.0000023761.76443.34
12. Joshi S.D., More U.A., Kulkarni V.H., Aminabhavi T.M. *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 2279–2304. doi 10.2174/13852728113179990040
13. Estévez V., Villacampa M., Menéndez J.C. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4402–4421. doi 10.1039/b917644f
14. Patil N.T., Yamamoto Y. *Arkivoc*. **2007**, *x*, 121–141. doi 10.3998/ark.5550190.0008.a11
15. Leeper F.J., Kelly J.M. *Org. Prep. Proced. Int.* **2013**, *45*, 171–210. doi 10.1080/00304948.2013.786590
16. Muzalevskiy V.M., Shastin A.V., Balenkova E.S., Haufe G., Nenajdenko V.G. *Synthesis*. **2009**, 3905–3929. doi 10.1055/s-0029-1217080

17. Saracoglu N. *Top. Heterocycl. Chem.* **2007**, *11*, 1–61. doi 10.1007/7081_2007_073
18. Khajuria R., Dham S., Kapoor K.K. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 37039–37066. doi 10.1039/c6ra03411j
19. Lion D.C., Baudry R., Hedayatullah M., Da Conceição L., Genard S., Maignan J.J. *Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 125–130. doi 10.1002/jhet.5570390118
20. Kozekov I.D., Koleva R.I., Palamareva M.D. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 229–236. doi 10.1002/jhet.5570390134
21. de Dios A., de la Puente M.L., Rivera-Sagredo A., Espinosa J.F. *Canad. J. Chem.* **2002**, *80*, 1302–1307. doi 10.1139/v02-175
22. Калинин А.А., Мамедов В.А. *ХТС*. **2010**, 1763–1787. [Kalinin A.A., Mamedov V.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, *46*, 1423–1442.] doi 10.1007/s10593-011-0688-1
23. Cravotto G., Tagliapietra S., Caporaso M., Garella D., Borretto E., Di Stilo A. *ХТС*. **2013**, *49*, 869–885. [Cravotto G., Tagliapietra S., Caporaso M., Garella D., Borretto E., Di Stilo A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 811–826.] doi 10.1007/s10593-013-1317-y
24. Montalbano A., Parrino B., Diana P., Barraja P., Carbone A., Spanò V., Cirrincione G. *Tetrahedron.* **2013**, *69*, 2550–2554. doi 10.1016/j.tet.2013.01.076
25. Xiao X.-Y., Zhou A.-H., Shu C., Pan F., Li T., Ye L.-W. *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 1854–1858. doi 10.1002/asia.201500447
26. Zeng Z., Jin H., Rudolph M., Rominger F., Hashmi A.S.K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 16549–16553. doi 10.1002/anie.201810369
27. Gillis H.M., Greene L., Thompson A. *Synlett.* **2009**, 2009, 112–116. doi 10.1055/s-0028-1087486
28. Misra N.C., Panda K., Pa H., Junjappa H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1246–1251. doi 10.1021/jo062139j
29. Bhardwaj V., Gumber D., Abbot V., Dhiman S., Sharma P. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 15233–15266. doi 10.1039/C4RA15710A
30. Nedolya N.A. PhD Thesis, Utrecht University, The Netherlands, **1999**.
31. Brandsma L., Nedolya N.A. *Synthesis.* **2004**, 735–745. doi 10.1055/s-2004-816005
32. Tarasova O.A., Nedolya N.A., Vvedensky V.Yu., Brandsma L., Trofimov B.A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7241–7242. doi 10.1016/S0040-4039(97)01680-8
33. Brandsma L., Nedolya N.A., Trofimov B.A. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2663–2664. doi 10.1002/(SICI)1099-0690(199910)1999:10
34. Nedolya N.A., Tarasova O.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5316–5318. doi 10.1016/j.tetlet.2010.07.179
35. Tarasova O.A., Nedolya N.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Synthesis.* **2019**, *51*, 3697–3708. doi 10.1055/s-0037-1611883
36. Tarasova O.A., Nedolya N.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *ChemistrySelect.* **2020**, *5*, 5726–5731. doi 10.1002/slct.202000577
37. Клыба Л.В., Недоля Н.А., Тарасова О.А., Санжеева Е.Р. *ЖОрХ.* **2013**, *49*, 398–404. [Klyba L.V., Nedolya N.A., Tarasova O.A., Sanzheeva E.R. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 384–390.] doi 10.1134/S1070428013030123
38. Клыба Л.В., Недоля Н.А., Тарасова О.А., Санжеева Е.Р. *ЖОрХ.* **2014**, *50*, 43–51. [Klyba L.V., Nedolya N.A., Tarasova O.A., Sanzheeva E.R. *J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 35–44.] doi 10.1134/S1070428014010072
39. Клыба Л.В., Недоля Н.А., Санжеева Е.Р., Тарасова О.А., Шагун В.А. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 1857–1869. [Klyba L.V., Nedolya N.A., Sanzheeva E.R., Tarasova O.A., Shagun V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1853–1863.] doi 10.1134/S1070428019120078
40. Клыба Л.В., Недоля Н.А., Санжеева Е.Р., Тарасова О.А. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 930–937. [Klyba L.V., Nedolya N.A., Sanzheeva E.R., Tarasova O.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 824–830.] doi 10.1134/S1070428019060125

Mass-Spectra of New Heterocycles: XXII. Electron Impact and Chemical Ionization Study of 1-Alkyl(cycloalkyl, alkoxyalkyl)-5-[(alkyl, allyl, benzyl)- sulfanyl]-1*H*-pyrrole-2-amines

L. V. Klyba*, N. A. Nedolya, E. R. Sanzheeva, and O. A. Tarasova

*Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences,
ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 Russia*

**e-mail: klyba@irioch.irk.ru*

Received December 12, 2020; revised December 18, 2020; accepted December 22, 2020

The fragmentation of 1-alkyl(cycloalkyl, alkoxyalkyl)-5-[(alkyl, allyl, benzyl) sulfanyl]-1*H*-pyrrole-2-amines under conditions of electron (70 eV) and chemical (methane as reactant gas) ionization was studied for the first time. Under the electron impact, all the compounds under study form a molecular ion ($M^{+\bullet}$) (I_{rel} 5–90%), the main direction of the primary fragmentation of which is associated with the cleavage of the C–S bond in the sulfanyl SR^4 substituent and the elimination of the R^4 radical (with the exception of 1-isopropyl and 1-cycloalkyl-substituted 1*H*-pyrrole-2-amines). Under decay of 1-isopropyl(cycloalkyl)-*N,N*-dimethyl-5-[(methyl, allyl)-sulfanyl]-1*H*-pyrrole-2-amines, cleavage of the C–N bond dominates, accompanied by both the abstraction of the substituent (R^1) from the pyrrole atom nitrogen in the form of a radical, and the destruction of the pyrrole ring with the elimination of the imine (or azirane) molecule and the formation of the odd-electron ion $[M - \text{NR}^1]^{+\bullet}$. Chemical ionization is accompanied by the elimination of Me (Et) and SMe (SEt) radicals from $[M + \text{H}]^+$ ions, and the processes of protonation, charge exchange, and electrophilic addition are also observed.

Keywords: 1-alkyl(cycloalkyl, alkoxyalkyl)-5-[(alkyl, allyl, benzyl)sulfanyl]-1*H*-pyrrole-2-amines, electron and chemical ionization, mass spectra, molecular ions, fragmentation

РЕАКЦИИ КАРКАСНЫХ СУБСТРАТОВ С *S*-НУКЛЕОФИЛАМИ

© 2021 г. Ю. Н. Климочкин, Е. А. Ивлева*, В. А. Ширяев

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

Поступила в редакцию 14.12.2020 г.

После доработки 20.12.2020 г.

Принята к публикации 24.12.2020 г.

Реакцией спиртов адамантанового ряда или их нитратов с *S*-нуклеофилами в среде 94%-ной серной кислоты синтезирован ряд новых серосодержащих производных каркасного строения: тиокарбаматов, изотиоцианатов, дитиокарбаматов. Ди-(1-адамантил)дисульфид получен взаимодействием 1-нитроксид-адамантана с нонагидратом сульфида натрия в 94%-ной серной кислоте.

Ключевые слова: *S*-нуклеофилы, адамантан, каркасные соединения, серная кислота, функционализация, нитроксипроизводные адамантана, гидроксипроизводные адамантана

DOI: 10.31857/S0514749221030058

ВВЕДЕНИЕ

Серосодержащие производные каркасных соединений нашли свое применение в качестве субстратов в синтезе веществ и материалов прикладного значения. Их используют для формирования самоорганизующихся монослоев на поверхности золота [1–6], в создании кластеров наноразмерной структуры [7–8], а также в синтезе биологически активных молекул [9–13]. Некоторые из серосодержащих производных адамантана сами проявляют разнообразный спектр биологической активности. Например, адамантилтиомочевины, содержащие ароматический фрагмент, выступают ингибиторами растворимой эпоксидгидролазы [14]; адамантилтиомочевины, содержащие гетероароматический фрагмент, проявляют антипролиферативную активность [15]; *N*-адамантилированные тиокарбаматы обладают вирусингибирующим действием [16].

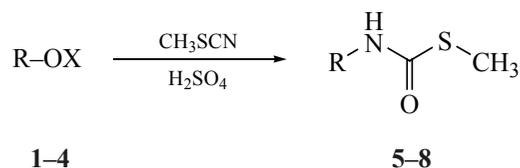
Продолжая исследования по разработке удобных в препаративном отношении методов синтеза функциональных производных на основе карбокатионных превращений каркасных субстратов в

присутствии катализаторов кислотной природы [17–22] в данной работе мы представляем синтез ряда серосодержащих соединений адамантанового ряда. В качестве исходных каркасных субстратов были использованы нитроксипроизводные и спирты, в том числе содержащие акцепторные группы, а в качестве *S*-нуклеофилов – тиоцианаты, роданид калия и соли дитиокарбаминовой кислоты.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Широко используемая в химии каркасных соединений реакция Риттера может быть распространена и на тиоцианаты, электрофильное *N*-алкилирование которых через промежуточный резонансно-стабилизированный тионитрилийный ион приводит к *S*-алкилмоноотиокарбаматам [28, 29]. Для установления границ применимости и расширения ассортимента тиокарбаматов каркасного строения в качестве исходных субстратов нами были использованы нитроксипроизводные адамантанового ряда **1–3**, содержащие акцепторные группы в узловом положении каркаса (схема 1). Выход тиокарбаматов **5–7** составил 66–72%. Тиокарбамат **8** протоадамантановой

Схема 1



X = NO₂, R = 3F₃C-1-Ad (**1**, **5**); R = 3-HOOC-1-Ad (**2**, **6**); R = 3-HOOCCH₂-1-Ad (**3**, **7**);
X = H, R = 6-протоадамантил (**4**, **8**).

структуры, которая способна к изомеризации в адамантан в серной кислоте, был синтезирован добавлением 6-протоадамнтанола (**4**) к предварительно полученному раствору метилтиоцианата в серной кислоте (схема 1).

Спектр ЯМР ¹³C протоадамнтанового производного **8** содержит 12 сигналов, поглощение которых при 55.9 и 165.2 м.д. отвечает атому C⁶ каркаса и карбонильному углероду тиоуретанового фрагмента.

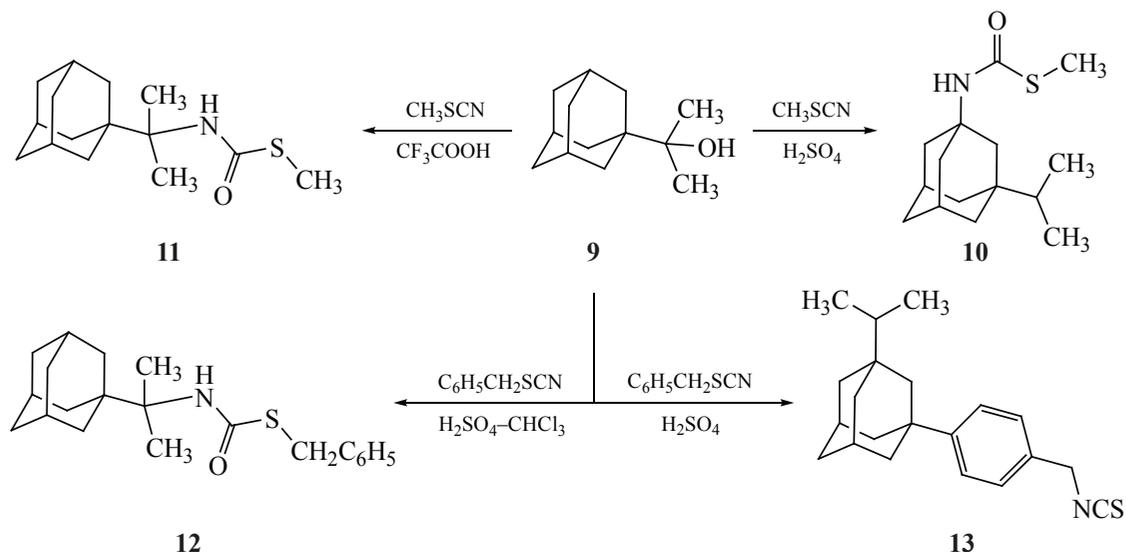
Адамантилизопропанол **9** в условиях реакции с метилтиоцианатом претерпевает обусловленную межмолекулярным гидридным переносом перегруппировку [30] и дает 1-метилтиокарбониламино-3-изопропилаадамнтан (**10**) (схема 2). Это становится косвенным подтверждением пониженной (по сравнению с нитрилами) реакционной способности тиоцианатов в реакции Риттера, поскольку при взаимодействии с ацетонитрилом спирт **9** не дает продукта перегруппировки [30]. Гидридный

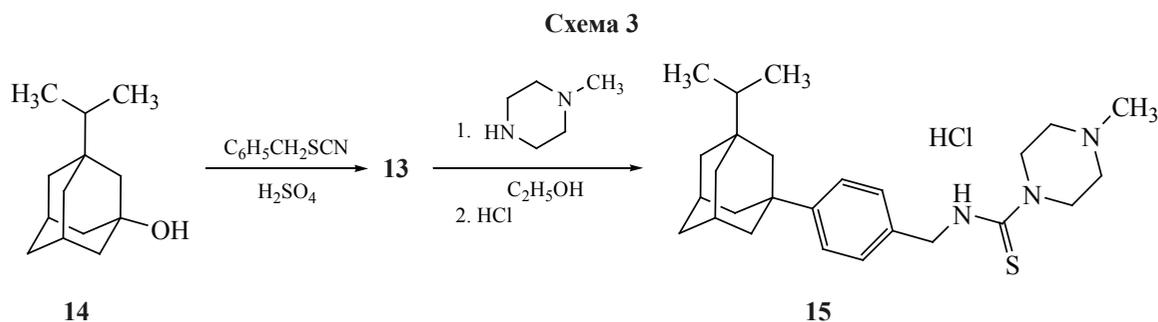
перенос может быть подавлен при проведении реакции в трифторуксусной кислоте, где получен 2-(1-адамантил)-2-метилтиокарбониламиноадамнтан (**11**) с выходом 16% (схема 2). Строение тиоуретанов **10** и **11** однозначно подтверждается характером поглощения метильных групп в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C.

При взаимодействии спирта **9** с бензилтиоцианатом также происходит перегруппировка первичного карбокатиона, однако основным направлением реакции становится алкилирование по Фриделю–Крафтсу с образованием 1-изопропил-3-[(4-изотиоцианатометил)фенил]адамнтана (**13**). При добавлении серной кислоты к раствору спирта **9** и бензилтиоцианата в хлороформе при 0°C изомеризации не происходит и образуется тиокарбамат **12** (схема 2).

Продукт **13** был получен и из спирта **14**. По-видимому, в данных условиях происходит быстрая изомеризация тиоцианата в изотиоцианат,

Схема 2





способный подвергаться электрофильной атаке только по бензольному кольцу. Строение соединения **13** косвенно подтверждено его реакцией с *N*-метилпиперазином до соответствующей тиомочевины **15** (схема 3).

Химическое поведение амбидентного по своей природе роданид-аниона в реакциях нуклеофильного замещения демонстрирует концепцию ЖМКО [31, 32]. В бимолекулярных процессах нуклеофильным центром выступает легко поляризуемый атом серы, в то время как электрофильная атака карбокатионов направлена преимущественно на атом азота, где сосредоточен наибольший отрицательный заряд [33, 34]. Существующие способы получения 1-адамантизотиоцианата (**21**) включают реакции галогенидов адамантана с роданидом калия в ДМФА [35], с триметилсилилизотиоцианатом в присутствии тетраоксида титана [36], реакции 1-аминоадамантана с сероуглеродом [37, 38], фенилизотиоцианатом [39] и другими реагентами [40–44], раскрытие 1,3-дегидроадамантана под действием роданида калия [45].

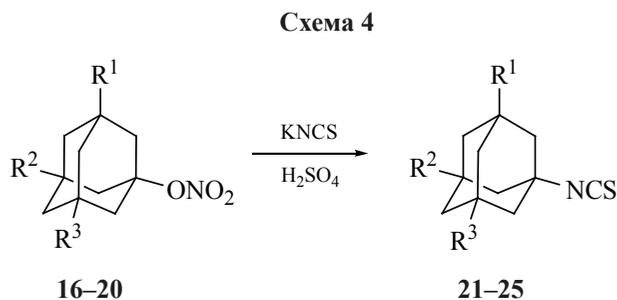
Взаимодействие нитроксипроизводных адамантанового ряда **16–20** с роданидом калия в среде концентрированной серной кислоты приводит к образованию изотиоцианатов **21–25** [46]

(схема 4). Изомерных тиоцианатов выделено не было. Вероятно, образующиеся в незначительных количествах 1-адамантизотиоцианаты, как это известно из литературы [36], в кислой среде быстро перегруппировываются в изотиоцианопроизводные.

Спектры ИК соединений **21–25** содержат интенсивные, широкие и расщепленные полосы поглощения при 2065–2090 см⁻¹ и пики в области 670–690 см⁻¹, отвечающие асимметричным и симметричным колебаниям группы NCS. В спектрах ЯМР ¹³C полученных соединений сигналы четвертичных атомов углерода, связанных с атомом азота, проявляются при 58–60 м.д.

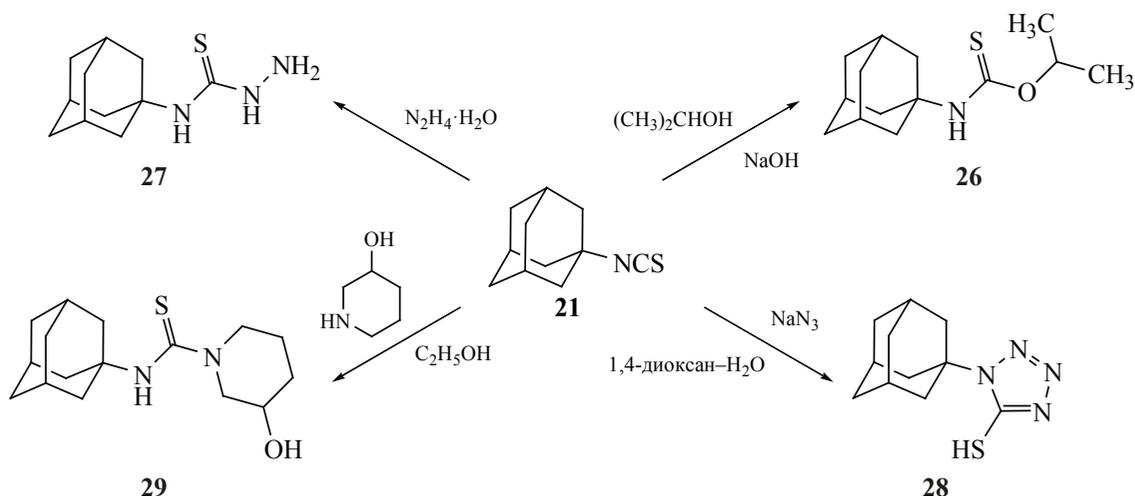
Для качественной оценки реакционной способности соединения **21** были синтезированы некоторые производные на его основе (схема 5). Объемный каркасный фрагмент вызывает заметное снижение электрофильной активности изотиоцианата **21**. Двухчасовым кипячением с изопропиловым спиртом получен *O*-изопропилтиокарбамат **26**. С гидразин-гидратом изотиоцианат **21** дает тиосемикарбазид **27**.

Присоединение азид-аниона к **21** ведет к натриевой соли меркаптотетразола **28**, обработкой которой уксусной кислотой получен 5-(1-адаман-



$R^1 = R^2 = R^3 = H$ (**16, 21**); $R^1 = CH_3, R^2 = R^3 = H$ (**17, 22**); $R^1 = C_2H_5, R^2 = R^3 = H$ (**18, 23**);
 $R^1 = R^2 = CH_3, R^3 = H$ (**19, 24**); $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$ (**20, 25**).

Схема 5



тил)-1-меркаптотетразол (**28**). Реакцией **21** с 3-гидроксипиперидином синтезирована замещенная тиомочевина **29**, строение которой доказано данными спектра ЯМР 1H .

Две неподеленные пары электронов и высокая поляризуемость двухвалентной серы определяют активность серосодержащих анионов в реакциях нуклеофильного замещения. Соли дитиокарбаминовой кислоты использовались для синтеза дитиоуретанов по реакции S_N2 -замещения [47], однако применение дитиокарбаминовых кислот, как нуклеофилов в процессах с участием карбокатионов не известно, поскольку в кислой среде дитиокарбаты металлов быстро разлагаются с образованием сероуглерода. Установлено, что взаимодействие нитратов **16–18** с натриевыми солями N,N -дизамещенных дитиокарбаминовых кислот в 94%-ной серной кислоте приводит к образованию продуктов S -адамантилирования – дитиокарба-

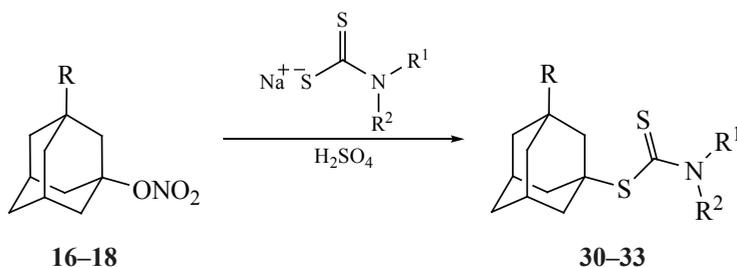
матам **30–33** (схема 6) [48]. Вероятно, в условиях реакции скорость электрофильной атаки адамантального катиона выше скорости разложения дитиокарбаминовой кислоты.

Характерной особенностью спектров ЯМР 1H соединений **30–33** стало заметное уширение сигналов протонов метиленовых групп при 3.70–4.04 м.д., соседствующих с атомом азота дитиокарбаматного фрагмента.

Из реакции 1-нитроксиадамнтана (**16**) с нонагидратом сульфида натрия в среде концентрированной серной кислоты вместо ожидаемых 1-адамантилмеркаптана либо бис-(1-адамантил)сульфида выделен только ди-(1-адамантил)дисульфид (**34**) (схема 7).

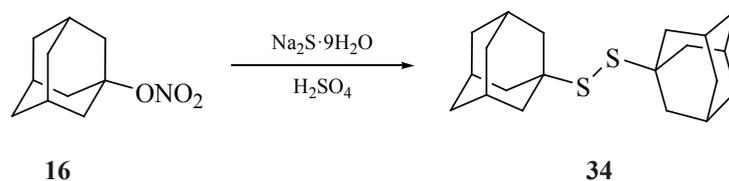
Образование дисульфида **34** связано с быстрым окислением первичного меркаптоадамнтана выделяющейся из нитрата **16** азотной кислотой.

Схема 6



$R = H, R^1 = R^2 = C_2H_5$ (**30**), $R = CH_3, R^1 = R^2 = C_2H_5$ (**31**), $R = R^1 = R^2 = C_2H_5$ (**32**),
 $R = C_2H_5, R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ (**33**).

Схема 7



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировались на спектрометре Shimadzu IR Affinity-1 (Япония) в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре JEOL NMR-ЕСХ400 (Япония) (400, 100 МГц, соответственно) с использованием остаточного сигнала дейтерированного растворителя в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги сигналов определены в шкале δ м.д. Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе SRS OptiMelt MPA 100 (Германия), не корректировались. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе EuroVector 3000 EA (Италия) с использованием в качестве стандарта L-цистина. Разделение смесей проводили с использованием силикагеля Merck Kieselgel 0.040–0.063 мм. Тонкослойную хроматографию проводили с использованием пластин «Сорбфил ПТСХ-АФ А» (5–17 мкм). Синтез соединений **2**, **3** осуществляли по методу [24]. Спирты **4**, **9** и **14** получали по методикам [49] и [50] соответственно. Нитраты **16–20** синтезировали по описанным ранее методам [18, 51].

3-Трифторметил-1-адамантилнитрат (1) синтезирован по методу [24] из 5 г 1-трифторметиладамантана. Выход 6.1 г (94%), n_D^{20} 1.4638. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1620, 1275, 1180, 1135, 857. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.73–1.80 м (2H, CH_{Ad}), 1.98–2.45 м (12H, CH_{Ad}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 30.3 (CH), 33.9 (CH_2), 38.0 (CH_2), 39.5 (CH_2), 40.9 к ($\text{C}_{\text{четв}}$, $^2J_{\text{CF}}$ 26.8 Гц), 42.3 (CH_2), 89.7 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 130.0 к ($\text{C}_{\text{четв}}$, $^1J_{\text{CF}}$ 279.9 Гц). Найдено, %: С 49.75; Н 5.37; N 5.20. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 49.81; Н 5.32; N 5.28.

Реакции нитроксипроизводных 1–3 с метилтиоцианатом. К 94%-ной серной кислоте при перемешивании при 20–25°C добавляли субстрат **1–3**. Реакционную смесь охлаждали до -10°C и по каплям добавляли метилтиоцианат таким образом, чтобы температура не превышала 0°C . Смесь

выдерживали при перемешивании при -10°C в течение 1 ч и выливали на измельченный лед. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной среды и сушили. Продукты очищали перекристаллизацией.

S-Метил-(3-трифторметил-1-адамантил)-карбамотиоат (5) получен из 2 г (0.007 моль) соединения **1**, 15 мл 94%-ной серной кислоты и 2 мл (0.03 моль) метилтиоцианата и перекристаллизован из гексана. Выход 1.41 г (69%), т.пл. 107–109°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3215, 1645, 1540, 1180, 1135. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.47–2.29 м (14H, CH_{Ad}), 2.17 с (3H, CH_3), 6.91 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 27.8 (CH_3), 29.0 (CH), 33.4 (CH_2), 37.8 (CH_2), 39.0 (CH_2), 40.0 (CH_2), 40.8 к ($\text{C}_{\text{четв}}$, $^2J_{\text{CF}}$ 26.8 Гц), 55.6 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 128.6 к ($\text{C}_{\text{четв}}$, $^1J_{\text{CF}}$ 279.9 Гц), 164.9 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 53.16; Н 6.27; N 4.70; S 10.86. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NOS}$. Вычислено, %: С 53.23; Н 6.19; N 4.77; S 10.93.

3-{{(Метилтио)карбонил}амино}адамантан-1-карбоновая кислота (6) получена из 2 г (0.008 моль) кислоты **2**, 16 мл 94%-ной серной кислоты и 2 мл (0.03 моль) метилтиоцианата и перекристаллизована из смеси гептан-2-пропанол. Выход 1.60 г (72%), т.пл. 213–217°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3300, 1695, 1650, 1525, 1290, 1210. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.50–2.55 м (14H, CH_{Ad}), 2.17 с (3H, CH_3), 6.75 с (1H, NH), 10.94 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 28.0 (CH_3), 28.1 (CH), 36.1 (CH_2), 38.6 (CH_2), 39.5 (CH_2), 40.1 (C), 41.7 (CH_2), 55.1 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 165.3 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 179.8 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 57.91; Н 7.18; N 5.13; S 11.84. $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 57.97; Н 7.11; N 5.20; S 11.90.

3-{{(Метилтио)карбонил}амино}-1-адамантилуксусная кислота (7) получена из 2 г (0.008 моль) кислоты **3**, 16 мл 94%-ной серной кислоты и 2 мл (0.03 моль) метилтиоцианата и перекристаллизована из смеси гептан-2-пропанол. Выход 1.46 г (66%), т.пл. 156–159°C. ИК спектр,

ν , см^{-1} : 3290, 1715, 1635, 1530, 1285, 1220. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.47–2.27 м (14H, CH_{Ad}), 2.06 с (2H, CH_2), 2.15 с (3H, CH_3), 6.65 с (1H, NH), 12.35 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 27.6 (CH_3), 28.5 (CH), 32.7 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 36.3 (CH_2), 39.6 (CH_2), 41.7 (CH_2), 45.1 (CH_2), 48.4 (CH_2), 54.8 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 165.0 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 172.9 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 59.28; H 7.55; N 4.86; S 11.25. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 59.34; H 7.47; N 4.94; S 11.31.

Реакции спиртов 4, 9 с метилтиоцианатом. К 94%-ной серной кислоте при перемешивании при 20°C порциями последовательно добавляли метилтиоцианат и спирт 4, 9. Реакционную смесь выдерживали при перемешивании при 20°C в течение 30 мин и выливали на измельченный лед. Продукт экстрагировали диэтиловым эфиром (3×10 мл), объединенные органические экстракты промывали водой (4×5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Остаток очищали перекристаллизацией.

S-Метил-(6-протоадамантил)карбамотиоат (8) получен из 1 г (0.007 моль) 6-протоадамантинола (4), 8 мл 94%-ной серной кислоты и 1.8 мл (0.027 моль) метилтиоцианата и перекристаллизован из гексана. Выход 0.92 г (63%), т.пл. 89–91°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3300, 1640, 1520, 1200, 860. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.35–2.25 м (15H, CH), 2.26 с (3H, CH_3), 5.15 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 27.7 (CH_3), 33.0 (CH_2), 34.0 (CH_2), 34.8 (CH_2), 34.9 (CH), 35.0 (CH), 36.3 (CH_2), 37.4 (CH_2), 40.9 (CH_2), 44.9 (CH_2), 55.9 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 165.2 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 63.88; H 8.57; N 6.16; S 14.16. $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NOS}$. Вычислено, %: C 63.96; H 8.50; N 6.22; S 14.23.

S-Метил-(3-изопропил-1-адамантил)карбамотиоат (10) получен из 2 г (0.01 моль) спирта 9, 10 мл 94%-ной серной кислоты и 3.7 мл (0.055 моль) метилтиоцианата и перекристаллизован из гексана. Выход 2.36 г (86%), т.пл. 126–128°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3320, 1660, 1520, 1203. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.84 с (6H, CH_3), 1.26 с (1H, CH), 1.35–2.21 м (14H, CH_{Ad}), 2.16 с (3H, CH_3), 6.82 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 7.5 (CH_3), 24.3 (CH), 27.9 (CH_3), 28.7 (CH), 34.3 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 38.0 (CH_2), 38.7 (CH_2), 40.0 (CH_2), 42.3 (CH_2), 55.6 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 164.8 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 67.27, H 9.51; N 5.14; S 11.90. $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NOS}$. Вычислено, %: C 67.37; H 9.42; N 5.24; S 11.99.

S-Метил-[2-(1-адамантил)пропан-2-ил]карбамотиоат (11). К раствору 0.9 мл (0.014 моль) метилтиоцианата в 10 мл трифторуксусной кислоты добавляли 1 г (0.005 моль) спирта 9 при комнатной температуре. Реакционную смесь оставляли на ночь, избыток трифторуксусной кислоты упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – гексан) и перекристаллизовывали из метанола. Выход 0.22 г (16%), т.пл. 68–70°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3340, 1685, 1500, 1205, 1190. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.28 с (6H, CH_3), 1.45–2.00 м (15H, CH_{Ad}), 2.24 с (3H, CH_3), 5.04 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 24.1 (CH_3), 28.2 (CH_3), 29.2 (CH), 34.3 (CH_2), 35.9 (CH_2), 37.0 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 56.3 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 166.4 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 67.29; H 9.52; N 5.17; S 11.89. $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NOS}$. Вычислено, %: C 67.37; H 9.42; N 5.24; S 11.99.

S-Бензил-[2-(1-адамантил)пропан-2-ил]карбамотиоат (12). К раствору 1 г (0.005 моль) спирта 9 и 1.5 г (0.01 моль) бензилтиоцианата в 5 мл хлороформа при 0°C при перемешивании по каплям добавляли 4 мл 94%-ной серной кислоты. Реакционную смесь выдерживали 1 ч при 0°C, разбавляли водой и экстрагировали хлороформом (3×7 мл). Объединенные органические фракции промывали водой, сушили хлоридом кальция, растворитель упаривали. Остаток перекристаллизовывали из метанола. Выход 0.87 г (51%), т.пл. 62–65°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3360, 1690, 1493, 1208, 1180, 690. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.26 с (6H, CH_3), 1.50–1.95 м (15H, CH_{Ad}), 3.98 с (2H, CH_2), 7.09 с (1H, NH), 7.18–7.35 м (5H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 24.3 (CH_3), 29.0 (CH), 33.4 (CH_2), 35.9 (CH_2), 37.1 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 57.0 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 127.0 (CH), 127.9 (CH), 128.7 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 130.9 (CH), 166.2 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 73.29; H 8.29; N 4.14; S 9.22. $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NOS}$. Вычислено, %: C 73.42; H 8.51; N 4.08; S 9.33.

1-Изопропил-3-[(4-изотиоцианатометил)фенил]адамтан (13) получен аналогично соединению 10 из 1 г (0.005 моль) спирта 9, 5 мл 94%-ной серной кислоты и 1.5 г (0.01 моль) бензилтиоцианата с выходом 25% и из 1 г (0.005 моль) спирта 14, 5 мл 94%-ной серной кислоты и 1.5 г (0.01 моль) бензилтиоцианата с выходом 28%. Бесцветное масло, R_f 0.61 (хлороформ). ИК спектр, ν , см^{-1} :

3035, 2195, 1498, 700. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.78 д (6H, CH_3 , J 7.3 Гц), 1.50–2.02 м (15H, CH_{Ad} , CH), 4.46 с (2H, CH_2), 7.22–7.40 м (5H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 7.9 (CH_3), 24.4 (CH), 29.1 (CH), 33.7 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 34.3 (CH_2), 35.1 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 37.8 (CH_2), 39.9 (CH_2), 47.8 (CH_2), 127.4 (CH), 129.8 (CH), 130.3 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 131.2 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 131.7 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 77.57; H 8.27; N 4.19; S 9.74. $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NS}$. Вычислено, %: C 77.49; H 8.36; N 4.30; S 9.85.

Гидрохлорид *N*-[4-(3-изопропил-1-адамантил)бензил]-4-метилпиперазин-1-карботиоамида (15). Раствор 0.32 г (0.001 моль) соединения **13**, 10 мл этанола и 0.5 мл *N*-метилпиперазина выдерживали при комнатной температуре в течение 15 ч и выливали в воду. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили, растворяли в бензоле и пропускали газообразный HCl. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси этанол–бензол. Выход 0.3 г (65%), т.пл. 171–174°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3240, 2560, 1620, 1500, 695. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.81 д (6H, CH_3 , J 7.3 Гц), 1.46–2.12 м (15H, CH_{Ad} , CH), 2.42 с (2H, CH_2), 3.21–3.63 м (4H, CH_2), 3.84–4.36 м (4H, CH_2), 4.49 с (2H, CH_2), 7.18–7.34 м (4H_{аром}), 8.62 уш.с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 7.8 (CH_3), 24.4 (CH), 30.0 (CH), 33.9 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 34.4 (CH_2), 36.8 (CH_3), 37.8 (CH_2), 39.4 (CH_2), 43.2 (CH_2), 45.2 (CH_2), 46.3 (CH_2), 47.1 (CH_2), 126.0 (CH), 128.9 (CH), 135.4 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 144.8 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 174.4 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 67.48; H 8.82; N 8.99; S 6.81. $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{ClN}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 67.57; H 8.72; N 9.09; S 6.94.

Синтез изотиоцианатов 21–25.

1-Изотиоцианатоадамантан (21). К 100 мл 94%-ной серной кислоты при температуре не более 20°C добавляли 20 г (0.1 моль) 1-нитроксиадамантана (**16**), затем при 15–20°C порциями прибавляли 15 г (0.15 моль) тиоцианата калия. Реакционную смесь выдерживали в течение 2 ч при 20°C и выливали на 1 кг льда. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной реакции, сушили и перекристаллизовывали из этанола. Выход 12.7 г (64%), т.пл. 172–173°C [16].

Аналогично получены следующие соединения.

1-Изотиоцианато-3-метиладамантан (22) из 1.5 г (0.007 моль) 3-метил-1-адамантилнитрата (**17**). Выход 0.81 г (55%), т.пл. 90°C (ацетон–вода) [16].

1-Изотиоцианато-3-этиладамантан (23) из 1.5 г (0.007 моль) 3-этил-1-адамантилнитрата (**18**). Продукт экстрагировали хлороформом. Выход 1.15 г (78%), т.кип. 138°C (2 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.5504. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2090, 680. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.87 с (3H, CH_3 , J 7.3 Гц), 1.32 к (2H, CH_2 , J 7.3 Гц), 1.45–2.00 м (8H, CH_{Ad}), 2.05–2.44 м (6H, CH_{Ad}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 7.4 (CH_3), 28.8 (CH), 32.0 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 33.4 (CH_2), 35.4 (CH_2), 37.7 (CH_2), 38.2 (CH_2), 41.3 (CH_2), 59.4 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 70.40; H 8.49; N 6.46; S 14.32. $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NS}$. Вычислено, %: C 70.54; H 8.65; N 6.33; S 14.48.

1-Изотиоцианато-3,5-диметиладамантан (24) из 1.5 г (0.007 моль) 3,5-диметил-1-адамантилнитрата (**19**). Продукт экстрагировали хлороформом. Выход 1.05 г (71%), т.кип. 140°C (3 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.5474 [16].

1-Изотиоцианато-3,5,7-триметиладамантан (25) из 1.5 г (0.006 моль) 3,5,7-триметил-1-адамантилнитрата (**20**). Выход 0.97 г (66%), т.кип. 143°C (2 мм рт.ст.), т.пл. 51–52°C (метанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2080, 670. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.85 с (9H, CH_3), 1.86 с (6H, CH_{Ad}), 2.14 с (6H, CH_{Ad}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 29.8 (CH_3), 32.0 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 38.4 (CH_2), 40.9 (CH_2), 58.8 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 71.55; H 9.02; N 5.84; S 13.51. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NS}$. Вычислено, %: C 71.44; H 8.99; N 5.95; S 13.62.

О-Изопропил-(1-адамантил)карботиоат (26). К раствору 2 г (0.05 моль) гидроксида натрия в 30 мл изопропилового спирта и 20 мл воды добавляли 2 г (0.01 моль) соединения **21**. Полученную смесь нагревали при кипении 2 ч и выливали в 200 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из смеси гексан–ацетон (5:1). Выход 2.05 г (78%), т.пл. 190°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3255, 1540. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.42 д (6H, CH_3 , J 7.3 Гц), 1.70–2.20 м (15H, CH_{Ad}), 5.60 с (1H, CH), 6.61 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 24.4 (CH_3), 29.0 (CH), 36.7 (CH_2), 40.3 (CH_2),

55.2 ($C_{\text{четв}}$), 76.4 (CH), 188.2 ($C_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 66.26; Н 9.28; N 5.41; S 12.52. $C_{14}H_{23}NOS$. Вычислено, %: С 66.36; Н 9.15; N 5.53; S 12.65.

***N*-(1-Адамантил)гидразинкарботиоамид (27)**. Смесь 1 г (0.005 моль) соединения **21** и 10 мл гидразин-гидрата нагревали при кипении в течение 3 ч, охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси 2-пропанол–ДМФА. Выход 0.96 г (85%), т.пл. 181–184°C [52].

1-(1-Адамантил)-1*H*-тетразол-5-тиол (28). Раствор 1 г (0.005 моль) соединения **21** и 1 г (0.015 моль) азиды натрия в 25 мл диоксана и 5 мл воды нагревали при кипении в течение 8 ч. Реакционную смесь разбавляли 100 мл воды, выпавший осадок непрореагировавшего **21** (0.3 г) отфильтровывали, фильтрат упаривали до объема 10 мл и выпавший при охлаждении осадок моногидрата натриевой соли 1-(1-адамантил)-1*H*-тетразол-5-тиола перекристаллизовывали из смеси бензол–метанол. Выход 0.53 г (41%), т.пл. 222°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3450–3250, 2150, 1610, 1380, 1290. Подкислением водного раствора соли уксусной кислотой и перекристаллизацией выпавшего осадка из бензола получили 0.4 г (34%) продукта **28**, т.пл. 171–172°C (разл.) [13]. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3055, 1500, 1310.

***N*-(1-Адамантил)-3-гидроксипиперидин-1-карботиоамид (29)**. Смесь 1 г (0.005 моль) соединения **21** и 0.5 г (0.005 моль) 3-гидроксипиперидина в 10 мл этанола нагревали при кипении в течение 10 ч и охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход 0.8 г (54%), т.пл. 139–141°C [53]. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3460, 3270, 1610, 1500. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.58–2.27 м (19H, CH_{Ad} , CH_2), 3.23–3.35 м (2H, CH_2), 3.72–3.83 м (1H, CH), 4.13–4.25 м (2H, CH_2), 4.59 с (1H, OH), 6.35 с (1H, NH).

Реакции нитроксипроизводных 16–18 с натриевыми солями *N,N*-дизамещенных дитиокарбаминовых кислот. К раствору нитроксипроизводного **16–18** в 94%-ной серной кислоте при перемешивании при 10°C порциями добавляли натриевую соль *N,N*-дизамещенной дитиокарбаминовой кислоты. Реакционную смесь выдержи-

вали в течение 1 ч при 10°C и выливали на лед. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали.

(1-Адамантил)диэтилкарбамодитиоат (30) получен из 7.3 г (0.037 моль) 1-нитроксиадамантиана (**16**), 20 мл 94%-ной серной кислоты и 8.5 г (0.05 моль) диэтилдитиокарбамата натрия. Выход 6.0 г (64%), т.пл. 92–94°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1400, 1295, 1250, 1200. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.23 с (6H, CH_3), 1.68–2.35 м (15H, CH_{Ad}), 3.72 с (2H, CH_2), 3.89 с (2H, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 9.3 (CH_3), 10.8 (CH_3), 28.9 (CH), 34.3 (CH_2), 38.8 (CH_2), 46.2 (CH_2), 47.0 (CH_2), 50.9 ($C_{\text{четв}}$), 189.1 ($C_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 63.42; Н 9.01; N 4.86; S 22.54. $C_{15}H_{25}NS_2$. Вычислено, %: С 63.55; Н 8.89; N 4.94; S 22.62.

(3-Метил-1-адамантил)диэтилкарбамодитиоат (31) получен из 2 г (0.009 моль) нитрата **17**, 10 мл 94%-ной серной кислоты и 2.21 г (0.013 моль) диэтилдитиокарбамата натрия. Выход 2.08 г (74%). Очищен колоночной хроматографией (элюент – гексан), т.пл. 26–28°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1410, 1260, 1135. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.83 с (3H, CH_3), 1.25 с (6H, CH_3), 1.40–2.60 м (14H, CH_{Ad}), 3.70 с (2H, CH_2), 3.87 с (2H, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 9.4 (CH_3), 10.8 (CH_3), 29.0 (CH), 30.3 (CH_3), 32.0 ($C_{\text{четв}}$), 33.7 (CH_2), 37.6 (CH_2), 39.8 (CH_2), 42.1 (CH_2), 46.1 (CH_2), 46.9 (CH_2), 50.9 ($C_{\text{четв}}$), 189.0 ($C_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 64.50; Н 9.22; N 4.63; S 21.42. $C_{16}H_{27}NS_2$. Вычислено, %: С 64.59; Н 9.15; N 4.71; S 21.55.

(3-Этил-1-адамантил)диэтилкарбамодитиоат (32) получен из 2 г (0.009 моль) нитрата **18**, 10 мл 94%-ной серной кислоты и 2.21 г (0.013 моль) диэтилдитиокарбамата натрия. Очищен колоночной хроматографией (элюент – хлороформ), R_f 0.58 (хлороформ). Выход 2.1 (76%), n_D^{20} 1.5781. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1410, 1265, 1210. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.84 т (3H, CH_3 , J 7.3 Гц), 1.19 к (2H, CH_2 , J 7.3 Гц), 1.27 с (6H, CH_3), 1.35–2.40 м (14H, CH_{Ad}), 3.73 с (2H, CH_2), 3.91 с (2H, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 7.5 (CH_3), 9.3 (CH_3), 10.7 (CH_3), 28.7 (CH), 31.9 ($C_{\text{четв}}$), 32.1 (CH_2), 33.8 (CH_2), 37.6 (CH_2), 39.7 (CH_2), 41.8 (CH_2), 46.0 (CH_2), 46.9 (CH_2), 50.7 ($C_{\text{четв}}$), 189.3 ($C_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 65.41; Н 9.48; N 4.39; S

20.47. C₁₇H₂₉NS₂. Вычислено, %: С 65.54; Н 9.38; N 4.50; S 20.58.

(3-Этил-1-адамантил)пиперидинкарбамо-дитиоат (33) получен из 2 г (0.009 моль) нитрата **18**, 10 мл 94%-ной серной кислоты и 2.22 г (0.012 моль) натриевой солью пиперидиндитиокарбаминовой кислоты. Очищен перекристаллизацией из метанола. Выход 2.29 г (79%), т.пл. 125–128°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1420, 1215, 960. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.78 т (3H, CH₃, *J* 7.3 Гц), 1.14 к (2H, CH₂, *J* 7.3 Гц), 1.37–2.38 м (20H, CH_{Ad}, CH₂), 4.04 с (4H, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 7.4 (CH₃), 25.1 (CH₂), 25.6 (CH₂), 26.2 (CH₂), 29.0 (CH), 31.3 (C_{четв}), 32.0 (CH₂), 37.5 (CH₂), 38.6 (CH₂), 42.3 (CH₂), 43.4 (CH₂), 49.7 (CH₂), 51.3 (CH₂), 189.6 (C_{четв}). Найдено, %: С 66.74; Н 9.11; N 4.25; S 19.74. C₁₈H₂₉NS₂. Вычислено, %: С 66.82; Н 9.03; N 4.33; S 19.82.

Ди-(1-адамантил)дисульфид (34). К раствору 5.2 г (0.026 моль) нитрата **16** в 20 мл 94%-ной серной кислоты порциями добавляли 5 г (0.021 моль) наонагидрата сульфида натрия. Реакционную смесь выдерживали при перемешивании в течение 15 мин и выливали на лед. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из этанола. Выход 3.3 г (75%), т.пл. 215–218°C [54].

ВЫВОДЫ

Предложены методы получения серосодержащих производных за счет реализации карбокатионных превращений нитрокси- и гидроксипроизводных каркасного строения в среде 94%-ной серной кислоты в присутствии S-нуклеофилов. Полученные тиокарбаматы, изотиоцианаты и дитиокарбаматы каркасного строения могут быть использованы для изучения биологической активности и в качестве структурных блоков в синтезе новых материалов с комплексом ценных свойств.

БЛАГОДАРНОСТИ

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

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Синтез соединений выполнен при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект

№ 20-73-00254). Исследование спектральных характеристик выполнено при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках проектной части государственного задания № 0778-2020-0005.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dameron A.A., Charles L.F., Weiss P.S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8697–8704. doi 10.1021/ja042621o
2. Kim M., Hohman J.N., Morin E.I., Daniel T.A., Weiss P.S. *J. Phys. Chem. A.* **2009**, *113*, 3895–3903. doi 10.1021/jp810048n
3. Kim J., Jeong H., Seong S., Kim M., Kim D., Hwang W.-T., Jang Y., Choi B.Y., Koo J., Park S.B., Noh J., Lee T. *Curr. Appl. Phys.* **2017**, *17*, 1459–1464. doi 10.1016/j.cap.2017.08.013
4. Drexler C.I., Causey C.P., Mullen T.J. *Scanning.* **2015**, *37*, 6–16. doi 10.1002/sca.21173
5. Jobbins M.M., Raigoza A.F., Kandel S.A. *J. Phys. Chem. C.* **2011**, *115*, 25437–25441. doi 10.1021/jp209866c
6. Kitagawa T., Nakanishi S., Mizuno A., Niwa Y., Tabata H., Hirai K., Okazaki T. *Arkivoc.* **2018**, 131–144. doi 10.24820/ark.5550190.p010.356
7. Lin X., Cong H., Sun K., Fu X., Kang W., Wang X., Jin S., Wu R., Liu C., Huang J. *Nano Res.* **2020**, *13*, 366–372. doi 10.1007/s12274-020-2615-1
8. Bestgen S., Yang X., Issac I., Fuhr O., Roesky P.W., Fenske D. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 9933–9937. doi 10.1002/chem.201602158
9. Perricone S.C., Humphrey S.J., Skaletzky L.L., Graham B.E., Zandt R.A., Zind G.R. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3693–3700. doi 10.1021/jm00048a005
10. Kadi A.A., El-Brollosy N.R., Al-Deeb O.A., Habib E.E., Ibrahim T.M., El-Emam A.A. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 235–242. doi 10.1016/j.ejmech.2006.10.003
11. Taha M., Ismail N.H., Imran S., Wadood A., Rahim F., Riaz M. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 7211–7218. doi 10.1016/j.bmc.2015.10.017
12. Nasr T., Bondock S., Youns M., Fayad W., Zaghary W. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *141*, 603–614. doi 10.1016/j.ejmech.2017.10.016
13. Zarubaev V.V., Golod E.L., Anfimov P.M., Shtro A.A., Saraev V.V., Gavrilov A.S., Logvinov A.V., Kiselev O.I. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 839–848. doi 10.1016/j.bmc.2009.11.047

14. Burmistrov V., Morisseau C., Pitushkin D., Karlov D., Fayzullin R.R., Butov G.M., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 2302–2313. doi 10.1016/j.bmcl.2018.05.024
15. Hu H., Lin C., Ao M., Ji Y., Tang B., Zhou X., Fang M., Zeng J., Wu Z. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 51640–51651. doi 10.1039/c7ra08149a
16. Климочкин Ю.Н., Моисеев И.К., Абрамов О.В., Владыко Г.В., Коробченко Л.В., Бореко Е.И. *Хим.-фарм. ж.* **1991**, *25*, 49–51. [Klimochkin Yu.N., Moiseev I.K., Abramov O.V., Vladyko G.V., Korobchenko L.V., Boreko E.I. *Pharm. Chem. J.* **1991**, *25*, 489–492.] doi 10.1007/BF00772006
17. Моисеев И.К., Дорошенко Р.И. *ЖОрХ.* **1983**, *19*, 1117–1118.
18. Моисеев И.К., Багрий Е.И., Климочкин Ю.Н., Долгополова Т.Н., Трахтенберг П.Л., Земцова М.Н. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* **1985**, *34*, 2141–2143. [Moiseev I.K., Bagrii E.I., Klimochkin Yu.N., Dolgoplova T.N., Zemtsova M.N., Trakhtenberg P.L. *Russ. Chem. Bull.* **1985**, *34*, 1980–1982.] doi 10.1007/BF00953950
19. Ширяев А.К., Моисеев И.К. *ЖОрХ.* **2001**, *37*, 781–782. [Shiryayev A.K., Moiseev I.K. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 746–747.] doi 10.1023/A:1012428724127
20. Моисеев И.К., Стулин Н.В., Юдашкин А.В., Климочкин Ю.Н. *ЖОХ.* **1985**, *55*, 1655–1656.
21. Климочкин Ю.Н., Вологин М.Ф., Коржев И.Р., Багрий Е.И. *Нефтехимия.* **2001**, *41*, 30–32.
22. Ивлева Е.А., Ткаченко И.М., Климочкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2016**, *52*, 1567–1572. [Ivleva E.A., Tkachenko I.M., Klimochkin Yu. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1558–1564.] doi 10.1134/S1070428016110026
23. Ивлева Е.А., Морозова А.И., Сучилин И.Д., Ширяев А.К., Климочкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 1242–1250. [Ivleva E.A., Morozova A.I., Suchilin I.D., Shiryayev A.K., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1399–1406.] doi 10.1134/S1070428020080102
24. Климочкин Ю.Н., Ивлева Е.А., Моисеев И.К. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 1353–1362. [Klimochkin Yu.N., Ivleva E.A., Moiseev I.K. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1532–1539.] doi 10.1134/S1070428020090055
25. Ивлева Е.А., Казакова А.И., Климочкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 1392–1400. [Ivleva E.A., Kazakova A.I., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1562–1569.] doi 10.1134/S1070428020090109
26. Хуснутдинов Р.И., Щаднева Н.А., Маякова Ю.Ю., Кашфетдинова Г.З., Хазипова А.Н. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 1891–1896.
27. Климочкин Ю.Н., Леонова М.В., Ивлева Е.А., Казакова А.И., Заборская М.С. *ЖОрХ.* **2021**, *57*, 7–20. [Klimochkin Yu.N., Leonova M.V., Ivleva E.A., Kazakova A.I., Zaborskaya M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*.] doi 10.1134/S1070428021010012
28. Riemschneider R. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 844–847. doi 10.1021/ja01585a038
29. Климочкин Ю.Н., Моисеев И.К. *ЖОрХ.* **1987**, *23*, 2026.
30. Raber D.J., Fort R.C., Wiskott E., Woodworth C.W., Schleyer P.v.R., Weber J., Stetter H. *Tetrahedron.* **1971**, *27*, 3–18. doi 10.1016/S0040-4020(01)92392-0
31. Pearson R.C., Songstad J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1827–1836. doi 10.1021/ja00984a014
32. Но Т.-Л. *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 1–20. doi 10.1021/cr60293a001
33. Luskin L.S., Gantert G.E., Craig W.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4965–4967. doi 10.1021/ja01600a043
34. Wagner E.L. *J. Chem. Phys.* **1965**, *43*, 2728–2735. doi 10.1063/1.1697201
35. Stetter H., Wulff C. *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 2302–2304. doi 10.1002/cber.19620950932
36. Sasaki T., Nakanishi A., Ohno M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5445–5447. doi 10.1021/jo00339a050
37. Spilovska K., Korabecny J., Kral J., Horova A., Musilek K., Soukup O., Drtinova L., Gazova Z., Siposova K., Kuca K. *Molecules.* **2013**, *18*, 2397–2418. doi 10.3390/molecules18022397
38. Munch H., Hansen J.S., Pittelkow M., Christensen J.B., Boas U. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3117–3119. doi 10.1016/j.tetlet.2008.03.045
39. Бурмистров В.В., Бутов Г.М., Питушкин Д.А. *ЖОрХ.* **2015**, *51*, 1828–1829. [Burmistrov V.V., Butov G.M., Pitushkin D.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1795–1796.] doi 10.1134/S1070428015120246
40. Scattolin T., Klein A., Schoenebeck F. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1831–1833. doi 10.1021/acs.orglett.7b00689
41. Zhen L., Fan H., Wang X., Jiang L. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2106–2110. doi 10.1021/acs.orglett.9b00383
42. Nam K.D., Han M., Yoon J., Kim E.-A., Cho S.-W., Hahn H.-G. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2013**, *34*, 274–277. doi 10.5012/bkcs.2013.34.1.271
43. Wei J., Liang S., Jiang L., Yi W. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 12374–12381. doi 10.1021/acs.joc.0c01634
44. Fu Z., Yuan W., Chen N., Yang Z., Xu J. *Green Chem.* **2018**, *20*, 4484–4491. doi 10.1039/c8gc02261e
45. Бутов Г.М., Мохов В.М., Бурмистров В.В., Саад К.Р., Питушкин Д.А. *ЖОрХ.* **2014**, *50*, 1293–1295. [Butov G.M., Mokhov V.M., Burmistrov V.V., Saad K.R., Pitushkin D.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1276–1278.] doi 10.1134/S1070428014090073

46. Климочкин Ю.Н., Стулин Н.В., Моисеев И.К. А.С. 1309528 (1987) СССР. *Б.И.* **2006**, № 36. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 971–976. doi 10.1134/S1070428017070028
47. Walter W., Bode K.-D. *Angew. Chem.* **1967**, 79, 285–297. doi 10.1002/ange.19670790702
48. Климочкин Ю.Н., Моисеев И.К. А.С. 1759877 (1990) СССР. *Б.И.* **1992**, № 33.
49. Полис Я.Ю., Рагуэль Б.П. А.С. 304248 (1969) СССР. *Б.И.* **1971**, № 17.
50. Климочкин Ю.Н., Юдашкин А.В., Жилкина Е.О., Ивлева Е.А., Моисеев И.К., Ошис Я.Ф. *ЖОрХ.* **2017**, 53, 959–964. [Klimochkin Yu.N., Yudashkin A.V., Zhilkina E.O., Ivleva E.A., Moiseev I.K., Oshis Ya.F.
51. Моисеев И.К., Климочкин Ю.Н., Земцова М.Н., Трахтенберг П.Л. *ЖОрХ.* **1984**, 20, 1435–1438.
52. Oliver J.E., Stokes J.B. *J. Med. Chem.* **1970**, 13, 779–780. doi 10.1021/jm00298a060
53. Kreuzberger A., Schröders H.-H. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11, 4921–4924. doi 10.1016/S0040-4039(00)99744-2
54. Joergensen F.S., Snyder J.P. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1015–1020. doi 10.1021/jo01294a020

Reaction of Cage Substrates with S-Nucleophiles

Yu. N. Klimochkin, E. A. Ivleva*, and V. A. Shiryaev

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

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

Received December 14, 2020; revised December 20, 2020; accepted December 24, 2020

Thiocarbamates, isothiocyanates and dithiocarbamates of adamantane series were synthesized by reactions of nitroxy and hydroxy derivatives with S-nucleophiles in 94% sulfuric acid. Di-(1-adamanyl) disulfide was obtained by reaction of 1-nitroxy adamantane with sodium sulfide nonahydrate in 94% sulfuric acid.

Keywords: S-nucleophile, adamantane, cage compounds, sulfuric acid, functionalization, nitroxy derivatives of adamantane, hydroxyl derivatives of adamantane

КОНДЕНСАЦИЯ СОЛЕЙ 2-АМИНОТИАЗОЛА И ЕГО БЕНЗОПРОИЗВОДНЫХ С ТРИФТОРАЦЕТИЛАЦЕТОНОМ

© 2021 г. С. И. Шульга*, Н. В. Симурова, О. С. Шульга

Национальный университет пищевых технологий, Украина, 01601 Киев, ул. Владимирская, 68
*e-mail: shulgasi2015@gmail.com

Поступила в редакцию 10.11.2020 г.

После доработки 26.11.2020 г.

Принята к публикации 29.11.2020 г.

При конденсации перхлоратов 2-аминотиазолов и их бензопроизводных с трифторацетилацетоном в уксусной кислоте образуются соответствующие тиазоло[3,2-*a*]пиримидиниевые, пиримидо[2,1-*b*]-бензотиазолиевые и пиримидо[2,1-*b*]нафто[2,1-*d*]тиазолиевые соли. Определено направление реакции, установлено, что образуется один изомер с трифторметильной группой в γ -положении к мостиковому атому азота. Строение синтезированных веществ подтверждено ПМР спектрами и данными элементного анализа.

Ключевые слова: 2-аминотиазол, бензопроизводные, трифторацетилацетон, тиазоло[3,2-*a*]пиримидин, спектры ПМР, мостиковый азот

DOI: 10.31857/S051474922103006X

ВВЕДЕНИЕ

Конденсированные соединения с мостиковым атомом азота составляют большую группу гетероциклов. Химия этих соединений продолжает интенсивно изучаться и развиваться.

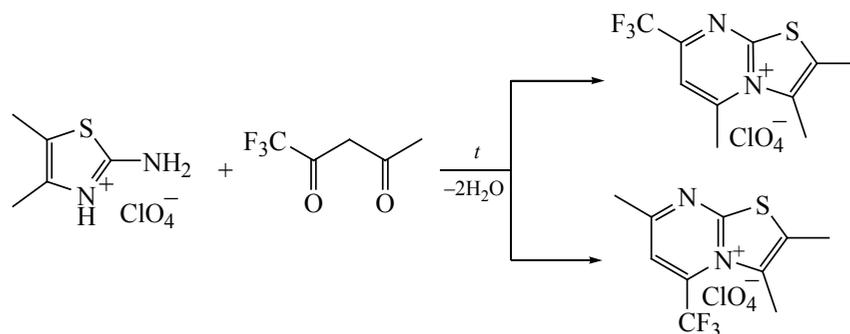
Тиазольное и пиримидиновое кольца входят в состав многих важных природных и синтетических биологически активных веществ как отдельно (нуклеиновые кислоты, коферменты, пенициллин), так и комбинированно: с изолированными кольцами (витамин В₁) и в виде конденсированной тиазоло[3,2-*a*]пиримидиновой системы (тиохром). Производные тиазоло[3,2-*a*]пиримидина и его бензоаналоги имеют практическое значение. Производные этого класса относятся к фармацевтически перспективным системам. Описаны соединения, обладающие фармакологической активностью, в частности противоопухолевой, анальгетической, гипотензивной, бактерицидной [1], при этом их существенное преимущество заключается в невысокой токсичности. Использование

β -дикетонных для синтеза производных пиридина известно давно. Гуанидин, мочевины, тиомочевины и амидины с β -дикетонами образуют неконденсированные пиримидины, что было показано еще в конце XIX века. В начале XX века были синтезированы и конденсированные пиримидины с мостиковым атомом азота.

Для синтеза производных пиридина [2, 3] использовали α -аминопроизводные с ограниченным набором гетероциклов, имеющих в цикле группу NH, то есть имидазолы, триазолы, тетразолы, индолы.

Предложенный метод [4] синтеза конденсированных пиримидиновых соединений с четвертичным мостиковым атомом азота заключается в конденсации протонной соли α -аминопроизводного азотистого гетероцикла с β -дикетонами, β -дикетоальдегидами и другими 1,3-бифункциональными карбонильными соединениями. Этот универсальный метод синтеза пиримидиниевых соединений позволяет к любому азотистому гетероциклу присоединить пиримидиновый цикл.

Схема 1



Целью нашего исследования было получение тиазоло[3,2-*a*]пиримидиниевых, пиримидо[2,1-*b*]-бензотиазолиевых и пиримидо[2,1-*b*]нафто[2,1-*d*]-тиазолиевых солей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе в качестве β-дикарбонильного соединения использован трифторацетилацетон. В результате реакции конденсации трифторацетилацетона с перхлоратами 2-аминотиазола и их бензоаналогами синтезированы тиазоло[3,2-*a*]пиримидиниевые, пиримидо[2,1-*b*]бензотиазолиевые и пиримидо[2,1-*b*]нафто[2,1-*d*]тиазолиевые соли с трифторметильной группой в пиримидиновом цикле (схема 1).

В данном случае представленная конденсация может привести к образованию изомерных продуктов (схема 1). Как правило, в результате реакции с несимметричными кетонами образуются смеси изомерных солей, хотя в отдельных случаях в сыром продукте конденсации содержится только один изомер.

Направление реакции определяется пространственными и электронными факторами, а также основностью соответствующего аминотиазола и условиями проведения. В данном случае

реакция проходит стереоселективно, в реакционной массе присутствует только один из возможных изомеров. Это можно было предвидеть, поскольку сильный отрицательный индуктивный эффект группы CF₃ существенно уменьшает частичный отрицательный заряд на α-карбонильной группе по отношению к трифторметильной группе. Таким образом, γ-карбонильная группа – более электрофильна и поэтому активнее реагирует с водородом аммонийного мостикового атома азота, что и приводит к образованию лишь одного изомера с метильной группой в α-положении к мостиковому атому азота.

Установление направления реакции и строения продуктов конденсации проводили с помощью метода ПМР [5]. Прежде всего использовали отличие величин химического сдвига метильных групп пиримидинового кольца (рис. 1), которые находятся в α- и γ-положениях к мостиковому атому азота. Модельными соединениями с известными величинами химических сдвигов α- и γ-метильных групп были тиазолопиримидиниевые соли, полученные ранее при реакции 2-аминотиазола и его бензоаналогов с симметричными β-дикетонами, а именно ацетилацетоном [6].

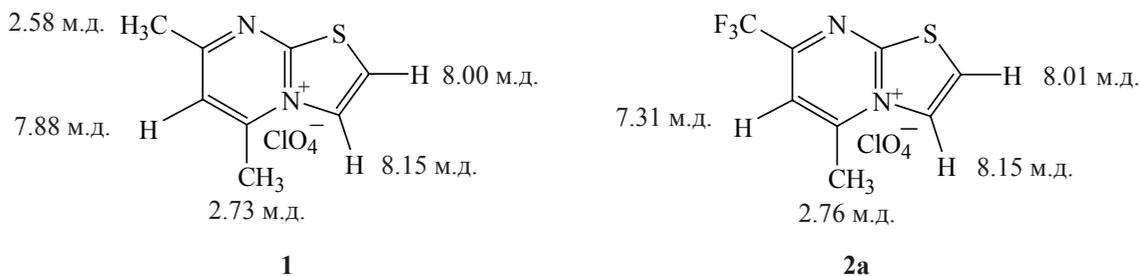


Рис. 1. Сравнение величин химических сдвигов метильных групп

При сравнении химических сдвигов метильных групп продуктов **1** и **2a** видно, что значения химических сдвигов α -метильных групп в соединениях **1** и **2a** практически одинаковы (2.73, 2.76 м.д.), что подтверждает направление реакции, а именно при конденсации перхлората 2-аминотиазола с трифторацетилацетоном образуется продукт конденсации с метильной группой в α -положении к мостиковому атому азота.

Кроме того, в спектре продукта **1** имеются два дублета при 8.03 и 8.15 м.д., а в спектре продукта **2a** – два дублета при 8.01 и 8.15 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия 5.0 Гц. В спектрах продуктов **2a–j** сигналы α -метильной группы лежат при 2.04, 2.06, 2.05, 2.05, 2.06, 2.05, 1.97 м.д. соответственно. Такое значение диамагнитного смещения происходит в результате экранирующего действия фенила, который находится в положении 3, на метильную группу пиримидинового кольца в положении 5, что также подтверждает расположение метильной группы в α -положении к мостиковому атому азота.

Таким образом, спектры ПМР четко и надежно позволяют установить строение изомерных солей.

Полученные тиазоло[3,2-*a*]пиримидиниевые соли и их бензопроизводные легко образуют цианиновые красители с участием α -метильной группы пиримидинового кольца.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе Varian-300 (рабочая частота 300 МГц) в растворе $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт – ТМС.

Синтезированные вещества при конденсации перхлоратов 2-аминотиазолов и их бензаналогов представлены общими формулами **2**, **3**, **4** на рис. 2. Исходные 2-аминотиазолы, использованные для конденсации, получены по известным из литературы методикам. В частности, 2-аминотиазол получен из тиомочевины и продукта хлорирования этилового спирта [7], а 4-метил-, 4,5-диметил-, 4-фенил-2-аминотиазолы получены из тиомочевины и соответствующих кетонов по методу Кинга [8]. Производные 2-амино-4-*n*-R-фенилтиазолы ($\text{R} = \text{Br}, \text{Cl}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{OCH}_3$) синтезированы из тиомочевины и соответствующих ацетофенолов [11], а 2-амино-4,5-дифенилтиазол получен по методу [10].

2-Аминобензотиазол и его 6-бромпроизводное синтезированы циклизацией монофенилтиомочевины бромом (по Гургершоффу) [11]. Остальные 6-замещенные 2-аминобензотиазолы получены взаимодействием *para*-замещенных анилинов с роданидом аммония в присутствии двуххлористой меди (метод Кауфана): 6-хлор-, 6-метил-, 6-метокси-, 6-нитро- [12].

2-Аминонафто[2,1-*d*]тиазол синтезирован из β -нафтиламина по методу Кауфмана [12].

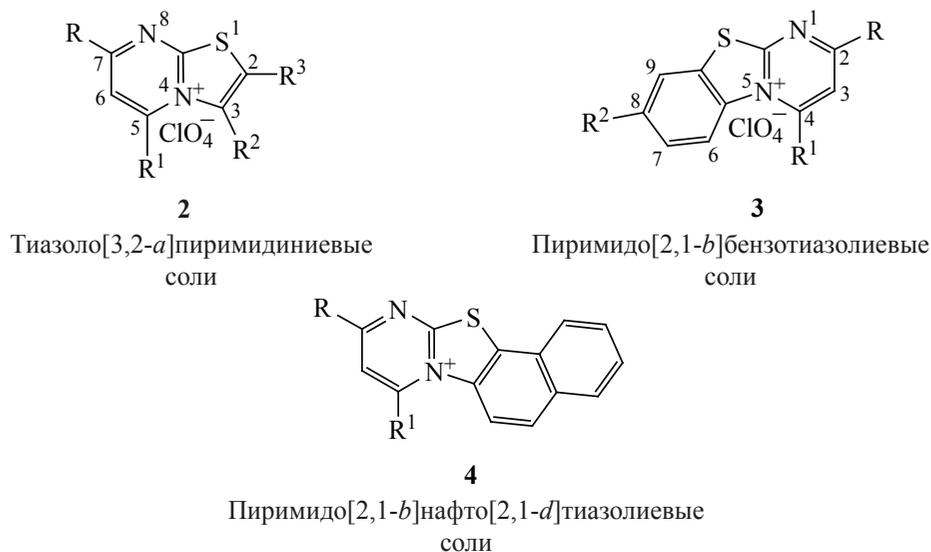


Рис. 2. Общие формулы **2**, **3**, **4** синтезированных продуктов

Трифторацетилацетон получили двухстадийным синтезом [13].

5-Метил-7-трифторметилтиазоло[3,2-*a*]пиримидиний перхлорат (2a). Смесь 3.99 г (0.02 моль) перхлората 2-аминотиазола и 3.85 г (0.025 моль) трифторацетилацетона нагревают при 135–140°C в течении 1.5–2 ч. При охлаждении до комнатной температуры выпадает осадок. Фильтруют, промывают спиртом, эфиром и кристаллизуют из спирта. Выход 4.90 г (77%), т.пл. 222–223°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.76 с (3H, CH_3), 7.51 с (1H, $\text{H}_{\text{пир}}$), 8.01 д (1H, $\text{H}_{\text{тиаз}}$, J 5.0 Гц), 8.15 д (1H, $\text{H}_{\text{тиаз}}$, J 5.0 Гц). Найдено, %: C 30.23; H 2.03; S 10.23. $\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_3\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 30.14; H 1.88; S 10.05.

3,5-Диметил-7-трифторметилтиазоло[3,2-*a*]пиримидиний перхлорат (2b). Синтезировали аналогично предыдущему из 4.27 г (0.02 моль) перхлората 2-амино-4-метилтиазола и 3.85 г (0.025 моль) трифторацетилацетона. Выход 6.22 г (93%), т.пл. 219–220°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.66 с (3H, CH_3 , тиаз.), 2.83 с (3H, CH_3 , пир.), 7.24 с (1H, $\text{H}_{\text{пир}}$), 7.38 с (1H, $\text{H}_{\text{тиаз}}$). Найдено, %: C 32.63; H 2.32; S 9.77. $\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_3\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 32.48; H 2.40; S 9.62.

5-Метил-3-фенил-7-трифторметилтиазоло[3,2-*a*]пиримидиний перхлорат (2c). Синтезировали аналогично из 5.51 г (0.02 моль) перхлората 2-амино-4-фенилтиазола и 4.62 г (0.03 моль) трифторацетилацетона. Выход 6.82 г (87%), т.пл. 267°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.04 с (3H, CH_3 , пир.), 7.25 с (5H, C_6H_5), 7.37 с (1H, $\text{H}_{\text{пир}}$), 7.54 с (1H, $\text{H}_{\text{тиаз}}$). Найдено, %: C 42.67; H 2.73; S 8.33. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 42.58; H 2.59; S 8.83.

5-Метил-3-*пара*-хлорфенил-7-трифторметилтиазоло[3,2-*a*]пиримидиний перхлорат (2d). Синтезировали аналогично предыдущему из 6.2 г (0.02 моль) перхлората 2-амино-4-*пара*-хлорфенилтиазола и 4.62 г (0.03 моль) трифторацетилацетона. Выход 6.54 г (84%), т.пл. 234–235°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.06 с (3H, CH_3), 7.23 с (4H, *n*- ClC_6H_4), 7.38 с (1H, $\text{H}_{\text{пир}}$), 7.65 с (1H, $\text{H}_{\text{тиаз}}$). Найдено, %: C 39.70; H 2.37; S 7.78. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_3\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 39.53; H 2.12; S 7.53.

5-Метил-3-*пара*-бромфенил-7-трифторметилтиазоло[3,2-*a*]пиримидиний перхлорат (2e). Синтезировали аналогично предыдущему из 7.09 г (0.02 моль) перхлората 2-амино-4-*пара*-бромфенилтиазола и 4.62 г (0.03 моль) трифторацетилацетона. Выход 8.05 г (85%), т.пл. > 305°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.05 с (3H, CH_3), 7.21 с (4H, *n*- BrC_6H_4), 7.36 с (1H, $\text{H}_{\text{пир}}$), 7.62 с (1H, $\text{H}_{\text{тиаз}}$). Найдено, %: C 35.68; H 2.07; S 6.93. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrF}_3\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 35.48; H 1.90; S 6.76.

5-Метил-3-*пара*-толил-7-трифторметилтиазоло[3,2-*a*]пиримидиний перхлорат (2f). Синтезировали аналогично предыдущему из 5.79 г (0.02 моль) перхлората 2-амино-4-*пара*-толилтиазола и 4.62 г (0.03 моль) трифторацетилацетона. Выход 7.60 г (93%), т.пл. 276°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.05 с (3H, CH_3 пир.), 2.12 с (3H, CH_3 , толил.), 7.10 с (4H, *n*- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 7.18 с (1H, $\text{H}_{\text{пир}}$), 7.56 с (1H, $\text{H}_{\text{тиаз}}$). Найдено, %: C 44.23; H 3.17; S 8.01. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 44.06; H 2.94; S 7.83.

5-Метил-4-*пара*-метоксифенил-7-трифторметилтиазоло[3,2-*a*]пиримидиний перхлорат (2g). Синтезировали аналогично предыдущему из 6.11 г (0.02 моль) перхлората 2-амино-4-*пара*-метоксифенилтиазола и 4.62 г (0.03 моль) трифторацетилацетона. Выход 7.39 г (87%), т.пл. 276–267°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.06 с (3H, CH_3 , пир.), 3.57 с (3H, OCH_3), 6.35 с (4H, C_6H_4), 7.31 с (1H, $\text{H}_{\text{пир}}$), 7.55 с (1H, $\text{H}_{\text{тиаз}}$). Найдено, %: C 42.27; H 2.93; S 7.41. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 42.40; H 2.82; S 7.57.

5-Метил-3-*пара*-этилфенил-7-трифторметилтиазоло[3,2-*a*]пиримидиний перхлорат (2h). Синтезировали аналогично предыдущему из 6.07 г (0.02 моль) перхлората 2-амино-4-*пара*-этилфенилтиазола и 4.62 г (0.03 моль) трифторацетилацетона. Выход 7.01 г (83%), т.пл. 248–249°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.95 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 2.05 с (3H, CH_3), 2.43 к (1H, J 7.0 Гц), 7.11 с (4H, C_6H_4), 7.15 с (1H, $\text{H}_{\text{пир}}$), 7.53 с (1H, $\text{H}_{\text{тиаз}}$). Найдено, %: C 45.61; H 3.20; S 7.43. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 45.44; H 3.31; S 7.57.

2,3,5-Триметил-7-трифторметилтиазоло[3,2-*a*]пиримидиний перхлорат (2i). Син-

тезировали аналогично предыдущему из 4.55 г (0.02 моль) перхлората 2-амино-4,5-диметилтиазола и 3.85 г (0.025 моль) трифторацетилацетона. Выход 4.50 г (65%), т.пл. 251–252°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.25 с (3H, CH_3 , тиаз.), 2.57 с (3H, CH_3 , тиаз.), 2.85 с (3H, CH_3 , пир.), 7.22 с (1H, $\text{H}_{\text{пир}}$). Найдено, %: C 34.52; H 2.97; S 8.14. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 34.65; H 2.90; S 9.23.

5-Метил-2,3-дифенил-7-трифторметилтиазоло[3,2-*a*]пиримидиний перхлорат (2j). Синтезировали аналогично предыдущему из 7.03 г (0.02 моль) перхлората 2-амино-4,5-дифенилтиазола и 4.62 г (0.03 моль) трифторацетилацетона. Выход 8.09 г (86%), т.пл. 261–262°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.97 с (3H, CH_3), 6.87 с (5H, C_6H_5), 7.10 с (5H, C_6H_5), 7.27 с (1H, $\text{H}_{\text{пир}}$). Найдено, %: C 51.14; H 2.82; S 6.97. $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 51.00; H 2.97; S 6.80.

4-Метил-2-трифторметилпиримидо[2,1-*b*]бензотиазолий перхлорат (3a). Смесь спиртового раствора 4.99 г (0.02 моль) перхлората 2-аминобензотиазола и 4.62 г (0.03 моль) трифторацетилацетона кипятили 2.5–3 ч. После охлаждения до комнатной температуры осадок, выпавший при кипячении, отфильтровали, промывали спиртом, эфиром. Дополнительное количество продукта выделяли из фильтрата эфиром. Кристаллизовали из этанола. Выход 6.48 г (95%), т.пл. 248–249°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.05 с (3H, CH_3), 6.55 д (2H, J 9.0 Гц), 7.27 к (2H, J 9.0 Гц), 7.44 с (1H, $\text{H}_{\text{пир}}$). Найдено, %: C 38.89; H 2.37; S 8.53. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 39.07; H 2.17; S 8.69.

4-Метил-2-трифторметил-8-бромпиримидо[2,1-*b*]бензотиазолий перхлорат (3b). Синтезировали аналогично предыдущему из 6.57 г (0.02 моль) перхлората 2-амино-6-бромбензотиазола и 4.62 г (0.03 моль) трифторацетилацетона. Выход 8.50 г (95%), т.пл. 297°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.03 с (3H, CH_3), 7.46 с (1H, $\text{H}_{\text{пир}}$), 7.69 к (1H, J 9.0 Гц), 8.03 с (1H, $\text{H}_{\text{бенз}}$), 8.16 д (1H, J 9.0 Гц). Найдено, %: C 32.03; H 1.70; S 7.02. $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{BrF}_3\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 32.18; H 1.56; S 7.15.

4-Метил-2-трифторметил-8-метоксипиримидо[2,1-*b*]бензотиазолий перхлорат (3c). Синте-

тезировали аналогично предыдущему из 5.59 г (0.02 моль) перхлората 2-амино-6-метоксибензотиазола и 4.62 г (0.03 моль) трифторацетилацетона. Выход 7.79 г (97%), т.пл. 288°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.97 с (3H, CH_3), 3.65 с (3H, OCH_3), 7.13 к (1H, J 9.0 Гц), 7.27 с (1H, $\text{H}_{\text{пир}}$), 7.36 д (1H, J 2.0 Гц), 8.14 (1H, J 9.0 Гц). Найдено, %: C 39.02; H 2.32; S 8.21. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 39.14; H 2.51; S 8.03.

4-Метил-2-трифторметил-8-хлорпиримидо[2,1-*b*]бензотиазолий перхлорат (3d). Синтезировали аналогично предыдущему из 5.68 г (0.02 моль) перхлората 2-амино-6-хлорбензотиазола и 4.62 г (0.03 моль) трифторацетилацетона. Выход 7.74 г (96%), т.пл. 284°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.02 с (3H, CH_3), 7.37 с (1H, $\text{H}_{\text{пир}}$), 7.47 к (1H, J 9.0 Гц), 7.76 д (1H, J 3.0 Гц), 8.17 д (1H, J 9.0 Гц). Найдено, %: C 35.62; H 1.82; S 7.83. $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{F}_3\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 35.73; H 1.74; S 7.94.

4,8-Диметил-2-трифторметилпиримидо[2,1-*b*]бензотиазолий перхлорат (3e). Синтезировали аналогично предыдущему из 5.27 г (0.02 моль) перхлората 2-амино-6-метилбензотиазола и 4.62 г (0.03 моль) трифторацетилацетона. Выход 7.41 г (97%), т.пл. 278°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.28 с (3H, CH_3 , бенз.), 3.05 с (3H, CH_3 , пир.), 7.41 к (1H, J 9.0 Гц), 7.42 с (1H, $\text{H}_{\text{пир}}$), 7.67 д (1H, J 3.0 Гц), 8.19 д (1H, J 10.0 Гц). Найдено, %: C 40.92; H 2.50; S 8.21. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 40.78; H 2.61; S 8.21.

4-Метил-2-фторметил-8-нитропиримидо[2,1-*b*]бензотиазолий перхлорат (3f). Синтезировали аналогично предыдущему из 5.89 г (0.02 моль) перхлората 2-амино-6-нитробензотиазола и 4.62 г (0.03 моль) трифторацетилацетона. Выход 6.37 г (77%), т.пл. 293°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.06 с (3H, CH_3), 7.17 к (1H, J 9.0 Гц), 7.45 с (1H, $\text{H}_{\text{пир}}$), 7.72 д (1H, J 3.0 Гц), 8.15 д (1H, J 9.0 Гц). Найдено, %: C 34.65; H 1.80; S 7.83. $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{F}_3\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 34.82; H 1.69; S 7.83.

8-Метил-10-трифторметилпиримидо[2,1-*b*]нафто[2,1-*d*]тиазолий перхлорат (4a). Синтезировали аналогично предыдущему из 5.99 г (0.02 моль) перхлората 2-аминонафто[2,1-*d*]тиазола и 4.62 г (0.03 моль) трифторацетилацетона.

Выход 8.11 г (97%), т.пл. 271°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.09 с (3H, CH_3), 7.38 с (1H, $\text{H}_{\text{пир}}$), 8.19 д (6H, $\text{H}_{\text{нафт}}$, J 9.0 Гц). Найдено, %: С 45.77; Н 2.31; S 7.77. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 45.88; Н 2.39; S 7.71.

ВЫВОДЫ

Целью представленной работы было получение тиазолопиримидиниевых солей с трифторметильной группой в пиримидиновом цикле для изучения ее влияния на биологическую активность полученных соединений, а также на длину волн поглощения цианиновых красителей, полученных из синтезированных солей, что является продолжением работы в настоящее время. В результате данного исследования конденсацией перхлоратов 2-аминотиазолов и их бензопроизводных с трифторацетилацетоном синтезированы неизвестные ранее тиазоло[3,2-*a*]-пиримидиниевые соли с трифторметильной группой в γ -положении к мостиковому атому азота. Строение всех полученных веществ подтверждено ПМР спектроскопией, а их состав – данными элементного анализа.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mahmoud M.R., El-Ziaty A.K., Hussein A.M. *Synth. Commun.* **2013**, *5*, 961–978. doi 10.1080/00397911.2011.615445

2. Dyachenko I.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1584–1586. doi 10.1134/S1070428015110111

3. Кост А.Н., Сагитуллин Р.С., Горбунов В.И. А.С. 236474 (1967). СССР. *Б.И.* **1969**, № 7.

4. Чуйгук В.А. А.С. 350793 (1968). СССР. *Б.И.* 1972, № 27.

5. Шульга С.И., Шульга О.С. *Укр. хим. ж.* **2017**, *83*, 23–29. [Shulga S.I., Shulga O.S. *Ukr. Khim. Zh.* **2017**, *83*, 23–29.]

6. Шульга С.И. Дис. ... канд. хим. наук. Киев. **1973**.

7. Постовский И.Я., Хмелевский В.И., Беднягина Н.П. *Приклад. хим.* **1944**, *17*, 65–70. [Postovskij I.Ya., Khmelevskij V.I., Bednyagina N.P. *Priklad. Khim.* **1944**, *17*, 65–70.]

8. Dodson R.M., King L.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 2242–2243. doi 10.1021/ja01228a059

9. Vernin G., Metzger J., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, *11*, 2498–2501.

10. Кopp M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1950**, *17*, 582–588.

11. Дроздов Н.С. *ЖОрХ.* **1937**, *7*, 1670–1674.

12. Матвеев Л.Г., Шаповал Н.А., Чалых С.Н., Царев Н.В., Блинов В.С. А.С. 1373706 (1986). СССР. *Б.И.* 1988, № 6.

13. Куратов Н.В., Викулов Е.С., Жарикова К.В. *Вестн. НГУ.* **2018**, *51*, 135–139.

2-Aminothiazole Salts Condensation and its Benzoderivatives with Trifluoroacetylacetone

S. I. Shulga*, N. V. Simurova, and O. S. Shulga

National University of Food Technologies, ul. Vladimirskaya, 68, Kiev, 01601 Ukraine

**e-mail: shulgasi2015@gmail.com*

Received November 10, 2020; revised November 26, 2020; accepted November 29, 2020

The condensation of the perchloric acid salts of 2-aminothiazoles and their benzene derivatives with trifluoroacetylacetone in acetic acid gives the corresponding thiazolo[3,2-*a*]pyrimidinium, pyrimido[2,1-*b*]benzothiazole and pyrimido[2,1-*b*]naphtho[2,1-*d*]thiazolium salts. The direction of the reaction is determined. One isomer is formed with a trifluoromethyl group in the γ -position to the bridging nitrogen atom. The structure of the synthesized substances was confirmed by PMR spectra and elemental analysis.

Keywords: 2-aminothiazole, benzoderivatives, trifluoroacetylacetone, thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine, NMR spectra, bridging nitrogen

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ПУТИ СИНТЕЗА ДИОКСОЛАНОВ И ТИАДИАЗИНОВ

© 2021 г. М. Д. Исобаев*, Э. Х. Пулатов, Т. Х. Абдуллаев, М. З. Турдиалиев, Б. Г. Мавлонов, М. И. Джумаева

ГНУ Институт химии им. В.И. Никитина Национальной АН Таджикистана,
Таджикистан, 734063 Душанбе, ул. Айни, 299/2
*e-mail: coordin@yandex.ru

Поступила в редакцию 04.12.2020 г.
После доработки 29.12.2020 г.
Принята к публикации 31.12.2020 г.

При гидролизе 3-метил-3-карбамоилбутин-1 конечным продуктом оказался 5-метил-4,4-диметил[1.3]-диоксолан-2-он, тогда как 3-метил-3-гидроксибутин-1 в аналогичных условиях образует 3-гидрокси-3-метилбутан-2-он. На основе б-бром-3-метил-3-карбамоилбутан-2-она синтезированы 2-амино-(гидразинил)-5-(1-метил-1-карбамоилоксиэтил)-6H-1,3,4-тиадиазины.

Ключевые слова: гидратация, производные ацетилена, оксикетоны, внутримолекулярная водородная связь, диоксолановый и тиадиазинный цикл

DOI: 10.31857/S0514749221030071

ВВЕДЕНИЕ

Карбаматы спиртов и аминов широко представлены в литературе. Анализ литературных данных показывает, что большинство синтезированных карбаматов обладают фармакологической активностью. Существуют оригинальные подходы к синтезу карбаматов, например, в работе [1] описано получение β-оксипропилкарбаматов путем сочетания трех компонентов: пропаргилового спирта, CO₂ и аминов в присутствии активного катализатора – солей серебра.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Объектами исследования, представленными в настоящей работе, стали карбаматы производных ацетиленового ряда, у которых выявлена снотворная, противосудорожная и противоэпилептическая активность.

Один из представителей ацетиленовых карбаматов – 3-метил-3-карбамоилбутин-1 (**1a**) – новое лекарственное средство (ЛС) под названием «Карбатин», обладающее противоэпилептической

активностью [2] и установленное в Институте химии им. В.И. Никитина Национальной академии наук Таджикистана. В советский период данное ЛС прошло клиническое испытание и было разрешено Фармкомитетом Минздрава СССР к выпуску в промышленном масштабе. Физико-химические свойства данного препарата изучены довольно подробно, однако, вопрос устойчивости «Карбатин» в агрессивных средах до сих пор остается неразрешенным. Вследствие этого был исследован процесс его химической деструкции в кислой среде, моделирующей среду желудка человека.

Спектр ПМР соединения **1a** включает сигналы протонов двух метильных групп (δ 1.6 м.д.), терминального водорода ацетиленовой связи (δ 2.6 м.д.) и аминогруппы (δ 4.8 м.д.).

Лекарственные средства, поступающие в организм человека, оказываются для него ксенобиотиками, т.е. чужеродными агентами, которые подлежат выведению. Комплекс химических или биохимических реакций, в результате которых ЛС превращаются в продукт, выводящийся из организма,

называется биотрансформацией. Образовавшиеся в организме человека новые химические соединения обладают активностью и токсичностью, отличными от исходного препарата. Так, в процессе биотрансформации кортизола, образуется фармакологически более активный гормон-гидрокортизон, а в результате биотрансформации противокашлевого препарата кодеина – наркотический анальгетик морфин [3]. При формулировке конечных выводов о биологической активности новых ЛС следует учитывать возможность биотрансформации и метаболизма.

Основные стадии, происходящие в молекуле «Карбатина» в кислой среде и представленные на схеме, могут включать гидратацию по ацетиленовой связи и гидролиз карбаминовой группе. О преимущественном направлении реакции можно судить по структуре образовавшихся конечных продуктов.

Как показал анализ продуктов деструкции, основным направлением реакции в условиях реакции Кучерова становится образование 5-метилен-4,4-диметил[1.3]диоксолан-2-она (**3**) с экзоциклической метиленовой группой за счет гидролиза по карбамоильной группе 3-метил-3-карбамоилбутана-1 (**1a**) и промежуточного образования 3-метил-3-О-карбоксивбутана-1 (**1b**).

Завершающей стадией становится внутримолекулярное присоединение протона карбоксильной группы промежуточного продукта **1b** по ацетиленовой связи, как показано на схеме 1.

Доказательством структуры 5-метилен-4,4-диметил[1.3]диоксолан-2-она (**3**), оказывается исчезновение сигнала ацетиленового протона (δ 2.6 м.д.) и аминогруппы (δ 4.8 м.д.), имевших место в спектре ПМР исходного соединения **1a** и появление сигналов протонов двух метильных групп (δ 1.60 м.д.) и двух дублетов протонов метиленовой группы (δ 4.3, 4.8 м.д.).

В ИК спектре соединения **3** наблюдается появление новых полос поглощения в области 2960, 860–840 см^{-1} , характерных для асимметрических и деформационных колебаний экзоциклической метиленовой связи. Полосы поглощения в области 1700–1680 и 1840–1760 см^{-1} можно отнести к валентным и деформационным колебаниям карбонильной группы 5-метилен-4,4-диметил[1.3]диоксолан-2-она (**3**). Полосы поглощения в областях 3000, 1400–1260 см^{-1} соответствуют асимметрическим и деформационным колебаниям алкильных групп при C^4 цикла. Полосы поглощения области 1180, 1100 и 1020 см^{-1} , относятся к колебаниям фрагмента, содержащего связи углерод–кислород ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$ цикла).

Известно, что в условиях реакции Кучерова ацетиленовые соединения присоединяют молекулу воды с образованием кетонов и альдегидов. Для доказательства, что гидратация ацетиленовой связи в нашем случае не имеет места, путем встречного синтеза получен 3-метил-3-карбамоилбутан-2-он (**2**), образующийся при взаимодействии 3-метил-3-гидроксивбутан-2-она (**1**) и цианата натрия в среде хлороформа в присутствии трифторуксусной кислоты [2], по схеме 2.

Схема 1

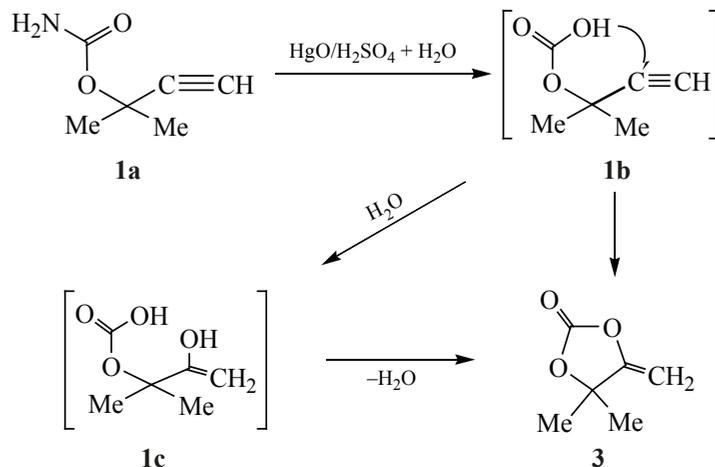
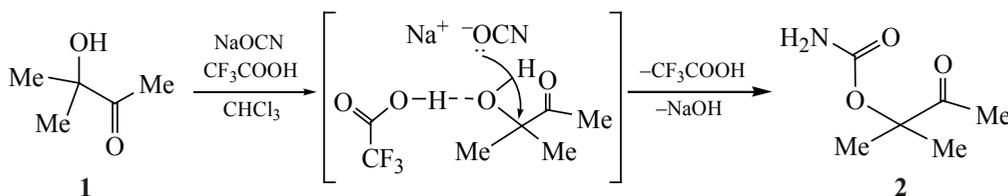


Схема 2



Исходное соединение 3-метил-3-гидроксибутан-2-он (**1**) синтезировано по методике, описанной в работах [4–5]. Выход целевого продукта 3-метил-3-карбамоилбутан-2-он (**2**) составляет 20%. Выделено белое кристаллическое вещество (т.пл. 116–117°C), строение которого подтверждено ИК и ПМР спектрам.

В ИК спектре соединения **2** имеются интенсивные полосы поглощения в области 1780–1720 см⁻¹, характерные для С=О карбамоильной и ацетиловой групп, а также полоса поглощения в области 3340–3230 см⁻¹, отнесенная к колебаниям аминогруппы. Полосы поглощения валентных и деформационных колебаний алкильных групп проявляются в областях 3000, 1480–1340 см⁻¹, а эфирной группы С–О–С в области 1160, 1020 см⁻¹.

В ПМР спектре соединения **2** присутствуют сигналы двух метильных групп (δ 1.47 м.д.) и ацетиловой группы (δ 2.13 м.д.). Сигнал в области 6.0 м.д. соответствует протонам аминогруппы.

Сравнение спектров ПМР соединений **1a**, **2** и **3** указывает на то, что процесс деструкции соединения **1a** не связан с присоединением молекулы воды по ацетиленовой связи.

Отмечено [6], что пятичленные сера- и азот-содержащие гетероциклы с экзоциклической метиленовой группой образуются при взаимодействии ацетиленовых аминов с сероуглеродом. Образование тиазолидин-2-тионового цикла в данном случае связано с присоединением тиольной группы по ацетиленовой связи. Ранее сообщалось о синтезе с выходом до 90% 5-метилен-4,4-диалкил[1.3]диоксолан-2-онов при взаимодействии 3-метил-3-гидроксибутан-1-ов со смесью CO₂ и вторичных аминов в присутствии катализатора [7].

На схеме 1 представлены два варианта гипотетического переходного состояния **1b** и **1c**, ведущих к формированию пятичленного цикла. Промежуточно образующийся 3-метил-3-О-кар-

боксипутин-1 (**1b**) может создавать пятичленный цикл за счет внутримолекулярной дегидратации.

Для выяснения вопроса энергетической предпочтительности структур типа **1b** и **1c** рассчитаны их минимум энергии по компьютерной программе «Gaussian» с использованием метода теории функционала плотности (DFT B3LYP) [8]. Расчетные данные по энергии минимума продуктов гидролиза 3-метил-3-карбамоилбутана-1 (**1a**) и наиболее предпочтительные с энергетической точки зрения конформации представлены в табл. 1.

Как следует из данных квантовохимических расчетов, образование 5-метилен-4,4-диметил[1.3]диоксолан-2-онового цикла (**3**) становится энергетически предпочтительным по сравнению со структурой в открытой цепи.

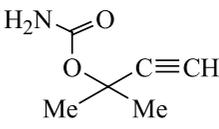
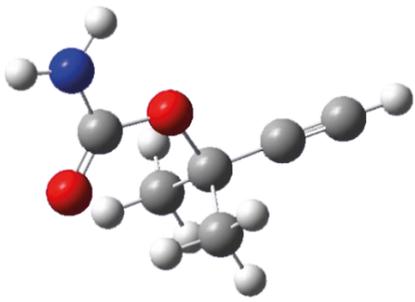
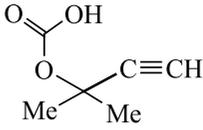
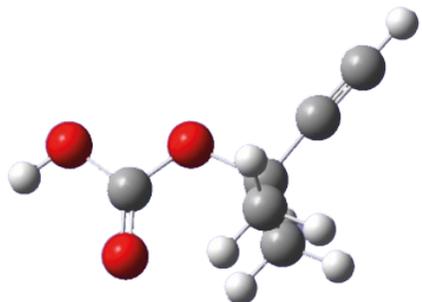
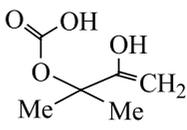
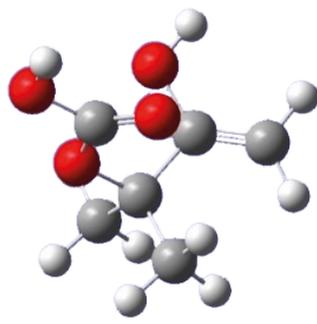
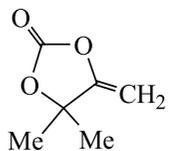
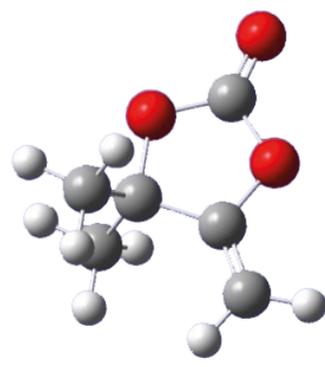
Из проекции молекулярных моделей соединения **3** следует, что карбонильная группа, пятичленный цикл и экзоциклическая этиленовая связь находятся в одной плоскости, что служит причиной появления химической неэквивалентности протонов метиленовой группы.

В случае соединения **1b** ориентация карбонильной группы относительно ацетиленовой связи имеет принципиальное значение для протекания процессов, затрагивающих ацетиленовую связь.

При ориентации карбонильной группы в сторону ацетиленовой связи происходит ее блокировка, что значительно ограничивает направление реакции гидратации по Кучерову. В конформации (b) на рисунке гидроксильная группа сближена к ацетиленовой связи и есть высокая вероятность образования ВВС протона ОН группы и электронного облака π -связи [9].

Исходя из полученных спектральных данных, расчета минимума энергии образующихся молекул и анализа молекулярных моделей можно сделать вывод, что в случае 3-метил-3-карбамоилбу-

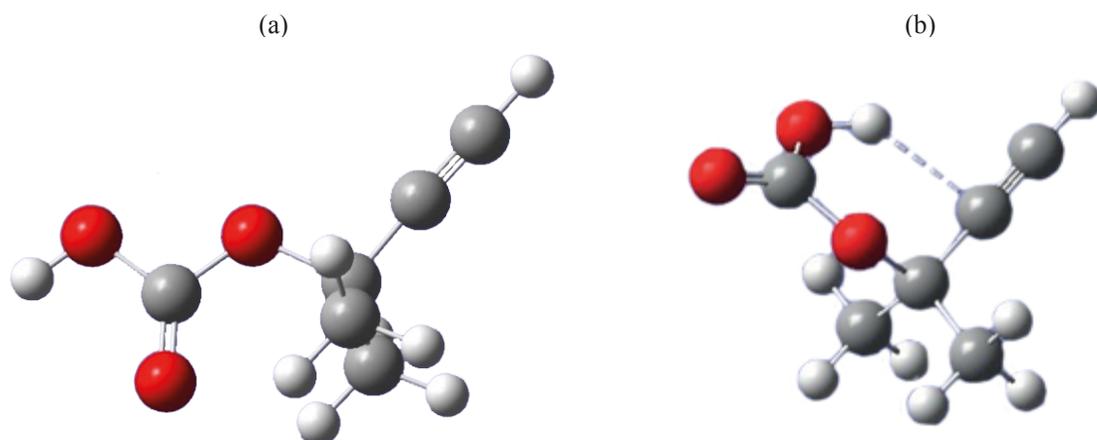
Энергетические характеристики и пространственные модели исследуемых структур соединений **1a–c** и **3**

№	Структура	$E_{\text{мин}}$, кДж/моль	Модель
1a		-114.641×10^4	
1b		-119.823×10^4	
1c		-139.783×10^5	
3		-119.883×10^4	

тина-1 (**1a**) внутримолекулярные взаимодействия оказывают влияние на направление конкурирующих реакций, затрагивающих ацетиленовую связь.

В работе [10] сообщалось о антикоагулянтной активности 2,5-дизамещенных-1,3,4-тиади-

азинов. Аналоги тиadiaзинов описаны в наших ранних работах [11–12]. В качестве исходного использован 3-метил-3-гидроксибутан-2-он (1), при взаимодействии с бифункциональными реагентами – тиосемикарбазидом (ТСК) и тиакар-
ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 3 2021



Возможные конформации 3-метил-3-О-карбоксивбутана-1 (**1b**): (а) конформация с удалённой ОН группой от ацетиленовой связи; (b) конформация с ориентацией ОН группы в сторону ацетиленовой связи и возможностью образования ВВС

богидразидом (ТКГ) образует искомые гетероциклы.

3-Метил-3-карбамоилбутан-2-он (**2**) при взаимодействии с (ТСК) образует преимущественно 3-метил-3-карбамоилбутан-2-тиосемикарбазон (**4**), (схема 3).

Строение соединения (**4**) установлено по данным элементного анализа, ИК и ПМР спектров. В ИК спектре есть полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям связей групп, указанных в скобках: 1780 (C=O), 3230–440 (NH₂), 1160 (N–C), 1140–1020 (C–O–C), 1520 (N–N) и 1645 (C=N) см⁻¹.

В нашем предыдущем исследовании [10] отмечено, что 2-амино-5,6,6-триметил-1,3,4-тиадиазин образуется при наличии свободной гидроксильной группы в 3-метил-3-гидроксивбутан-2-оне (**1**).

Для получения 2-амино-(гидразинил)-5-(1-метил-1-карбамоилоксиэтил)-6*H*-1,3,4-тиадиазинов **6**, **7**, исходное соединение 3-метил-3-карбамоилбутан-2-она (**2**) переводилось в α-бром-3-метил-3-карбамоилбутан-2-он (**5**), далее взаимодействующее с тиосемикарбазидом и тиаокарбогидразидом.

С целью введения в молекулу 3-метил-3-карбамоилбутан-2-она (**2**) дополнительного реакционного центра проведено его бромирование молекулярным бромом для перевода в β-бром-3-метил-3-карбамоилбутан-2-она (**5**) в растворе 1,4-диоксана, по методике [14–15] в соответствии со схемой 4.

Далее по методике, описанной в работах [10–11], путем взаимодействия соединения **5** с тиосемикарбазидом и тиаокарбогидразидом получены соответствующие 2-амино-(гидразинил)-5-(1-ме-

Схема 3

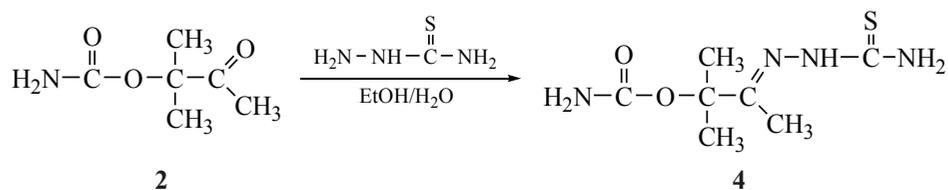


Схема 4

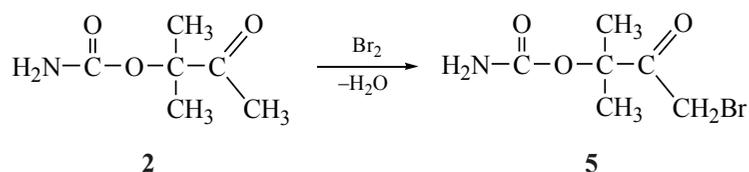
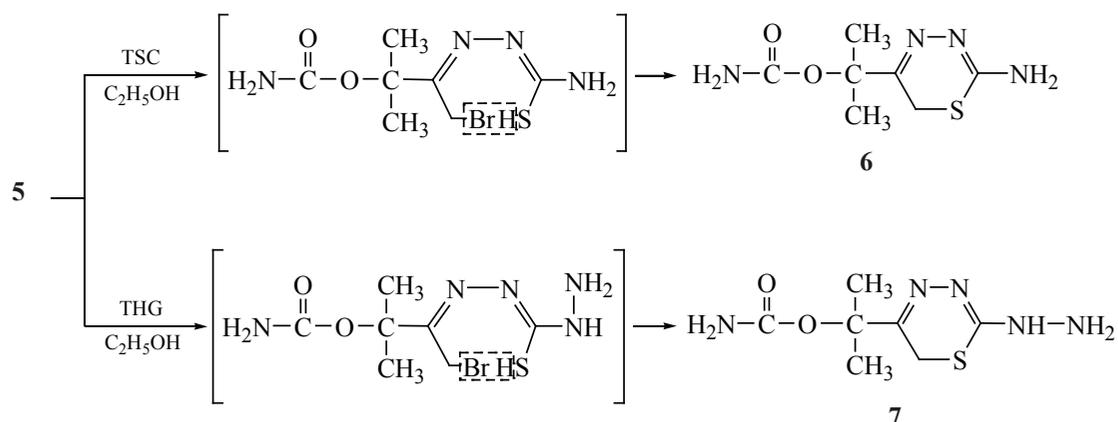


Схема 5



тил-1-карбамоилоксиэтил)-6*H*-1,3,4-тиадиазины 6, 7 (схема 5).

Образование 2-амино-(гидразинил)-5-(1-метил-1-карбамоилоксиэтил)-6*H*-1,3,4-тиадиазинов 6, 7 подтверждается данными ИК и ЯМР ¹H спектров.

В ИК спектре соединений 6, 7 имеются полосы поглощения в областях 1322–1170, 1423, 3254, 1640 и 765, 675, 1525, 1660 см⁻¹, отнесенные нами к колебаниям экзоциклических (C–C, C–N, C–O, C=O) и эндоциклических (C–S, N–N, C=N) связей соответственно. Полоса поглощения в областях 1782–1724 и 3440–3230 см⁻¹ характерна для C=O и NH₂ карбамоильной группы.

В спектре ЯМР ¹H соединений 6, 7 присутствует синглет при 3.71, 7.16 и 9.14 м.д. с интегральной интенсивностью по 2H, отнесенный к метиленовым протонам C⁶ положении цикла и экзоциклическим аминогруппам соответственно.

В случае соединения 7 имеются новые синглеты при 3.21 и 8.8 м.д. с интегральной интенсивностью 2H и 1H, отнесенные к протонам экзоциклической гидразинильной группы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР записывали на спектрометре «Bruker AM-300» (Германия) в растворе CDCl₃, внутренний стандарт – TMS. ИК спектры записывали на спектрофотометре «Perkin-Elmer Spectrum-65» (США) в интервале 400–4000 см⁻¹. Элементный анализ выполняли на анализаторе «Perkin-Elmer-2400» (США).

Индивидуальность синтезированных соединений подтверждали методом ТСХ на стандартных пластинах «Silufol UV-254» (Чехия), элюенты – бензол–спирт 2:1, спирт–хлороформ 3:1, проявляли парами йода.

Исходной 3-метил-3-гидроксибутан-2-он (1) синтезировали из 3-метил-3-гидроксибутина-1, путем гидратации по методике, описанной в работах [4–5].

3-Метил-3-карбамоилбутан-2-он (2). К раствору 25.5 г (255 ммоль) 3-метил-3-гидроксибутан-2-она (1) и 26.0 г (400 ммоль) NaOCN в 300 мл безводного хлороформа, при перемешивании в течение 5 ч, прикапывали 48.0 г (442 ммоль) трифторуксусной кислоты, затем еще перемешивали 5 ч. По завершении перемешивания нейтрализовали реакционной массы, разделяли хлороформный слой, осушивали и отгоняли хлороформ на роторном испарителе. Выход продукта 7.25 г (20%), т.пл. 116–117°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3440–3230 ш (NH₂), 3000, 1780–1720 (C=O), 1480–1340 (CH₃), 1160–1020 (C–O–C). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.47 с [6H, (CH₃)₂], 2.13 с (3H, CH₃-Ac), 6.00 с (2H, NH₂). Найдено, %: C 44.68; H 6.77; N 8.61; C₆H₁₁NO₃. Вычислено, %: C 44.72; H 6.83; N 8.69.

5-Метилен-4,4-диметил[1.3]диоксалан-3-он (3). В 100 мл 20%-ному раствору H₂SO₄ добавляли 31.75 г (250 ммоль) 3-метил-3-карбамоилбутина-1 (1a) и 2.5 г (HgO). Содержимое перемешивали в течение 40 мин. При этом наблюдалось повышение температуры реакционной массы, охлаждающаяся льдом с поваренной солью. По завершении реакции из реакционной массы путем экстрагирования

хлороформом выделен целевой продукт и отогнан хлороформ. Выход продукта 20.48 г (64%), т.пл. 34–36°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3000, 2960, 1840–1760, 1700–1680, (C=O), 1400–1260 (CH_3), 1180, 1100–1020 (C–O–C), 846 ($=\text{CH}_2$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1.60 с [6H, (CH_3)₂], 4.55 д (2H, $=\text{CH}_2$, J 4.0). Найдено, %: C 56.18; H 6.19. $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3$. Вычислено, %: C 56.25; H 6.25.

3-Метил-3-карбамоилбутан-2-тиосемикарбазон (4). Раствор 1.91 г (10 ммоль) тиосемикарбазида (ТСК) и 1.45 г (10 ммоль) 3-метил-3-карбамоилбутан-2-она (2) в 60 мл (1:1) этанол–вода перемешивали в течение 20 мин. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход продукта 1.76 г (81%), т.пл. 148–149°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3230–3440 (NH_2), 1780 (C=O), 1645 (C=N), 1520 (N–N), 1160 (N–C), 1140–1020 (C–O–C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.24 с [6H, (CH_3)₂], 1.90 с (3H, CH_3), 6.00 с (2H, NH_2), 7.91 с (2H, NH_2), 9.80 с (1H, NH). Найдено, %: C 38.48; H 6.36; N 25.62; S 14.61. $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 38.53; H 6.42; N 25.68; S 14.67.

1-Бром-3-метил-3-карбамоилбутанон-2 (5). К раствору 14.5 г (100 ммоль) 3-метил-3-карбамоилбутанона-2 (2) в 120 мл 1,4-диоксана при перемешивании прикапывали 16 г (100 ммоль) брома. Затем еще раз перемешивали на магнитной мешалке в водяной бане при температуре 60°C в течение 4 ч. Продукт осаждали холодной водой, выпавший светло-желтый порошок отфильтровали и перекристаллизовывали из водного спирта. Выход продукта 16.1 г (72%), т.пл. 89–90°C. $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}_3\text{Br}$. *M* 224.

2-(2-Амино-6H-1,3,4-тиадиазин-5-ил)пропан-2-илкарбамат (6). Раствор 2.24 г (10 ммоль) 1-бром-3-метил-3-карбамоилбутанона-2 (5) и 0.91 г (10 ммоль) ТСК в 150 мл спирт–вода (1:1) нагревали течение 2 ч в присутствии 1 мл конц. NH_4OH . Реакционную смесь охлаждали, нейтрализовали раствором NH_4OH , выпавший осадок очищали кипящим этанолом (70 мл на 1 г вещества) с активированным углем и фильтровали. Растворитель упаривали, выход продукта 1.62 г (75%), т.пл. 122–123°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3440–3200 (NH_2), 1778 (C=O), 1605 (C=N), 1502 (N–N), 1436 (C–N), 737 (C–S). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.42 с [6H, (CH_3)₂], 3.71 с (2H, SCH_2), 7.16 с (2H, NH_2), 9.14 с

(2H, NH_2). Найдено, %: C 38.82; H 5.47; N 25.86; S 14.76. $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 38.88; H 5.55; N 25.92; S 14.81.

2-(2-Гидразино-6H-1,3,4-тиадиазин-5-ил)пропан-2-илкарбамат (7). Аналогично по методике (6) из 2.24 г (10 ммоль) 1-бром-3-метил-3-карбамоилбутанона-2 (5) и 1.06 г (10 ммоль) ТКГ. Выход продукта 1.66 г (72%) с т.пл. 108–109°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3450–3200 (NH_2 и NH–NH_2), 1778 (C=O), 1605 (C=N), 1502 (N–N), 1436 (C–N), 737 (C–S). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.42 с [6H, (CH_3)₂], 3.21 с (2H, NH_2), 3.71 с (2H, SCH_2), 7.16 с (2H, NH_2), 8.80 с (1H, NH). Найдено, %: C 36.29; H 5.56; N 30.24; S 13.78. $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 36.36; H 5.62; N 30.30; S 13.85.

ВЫВОДЫ

Гидролиз карбаматов спиртов ацетиленового ряда в условиях реакции Кучерова не затрагивает ацетиленовую связь, а направлен на карбаминовую группу. Конечным продуктом стали диоксаланы с экзоциклической метиленовой группой. Замещенные тиадиазины получены путем взаимодействия ТСК и ТКГ с β -бромметил оксибутанонном.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Минэкономики и торговли Республики Таджикистан (проект ГР № 0116 ЕО 00547).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chang L., Zhiani R., Sadeghzadeh S.M. *Royal Soc. Chem.* **2019**, 9, 16955–16965. doi 10.1039/c9ra02680k
2. Глазунова Е.М., Глебова Н.В., Хайдаров К.Х., Лебедева Л.Д., Авотс А.А., Акифьев О.Н., Пулатов А.М. А.С. 1448440 (1987), Тадж. ССР, № 4233306.
3. Хайдаров К.Х., Саркисян К.Х., Сергиенко А.В., Ивашев М.Н., Куянцева А.М., Лысенко Т.А., Арлыт А.В., Зацепина Е.Е., Савенко И.А. *Межд. ж. эксперим. образования.* **2013**, 8, 101–103.
4. Scheibler H., Fischer A. **1922**, *Ber.* 55, 2903–2915. doi 10.1002/cber.19220550868
5. Hennion G.F., Watson E.J. *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 656–658. doi 10.1021/jo01099a002

6. Hennion G.F., Teach E.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4297–4300. doi 10.1021/ja01113a044
7. Yuan Y., Xie Y., Song D., Zeng Ch., Chaemchuen S., Chen Ch., Verpoort F. *Appl. Organometal. Chem.* **2017**, *31*, e3867. doi 10.1002/aoc.3867
8. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Montgomery J.A., Vreven Jr.T., Kudin K.N., Burant J.C., Millam J.M., Iyengar S.S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G.A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J.E., Hratchian H.P., Cross J.B., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Ayala P.Y., Morokuma K., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Zakrzewski V.G., Dapprich S., Daniels A.D., Strain M.C., Farkas O., Malick D.K., Rabuck A.D., Raghavachari K., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cui Q., Baboul A.G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B.B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R.L., Fox D.J., Keith T., Al-Laham M.A., Peng C.Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P.M.W., Johnson B., Chen W., Wong M.W., Gonzalez C., Pople J.A. *Gaussian 03*, Revision C.02, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.
9. Исобаев М.Д., Глазунова Е.М., Глебова Н.В., Хасанова Д.К. *ЖОрХ.* **1989**, *25*, 1184–1188.
10. Чупахин О.Н., Сидорова Л.П., Перова Н.М., Чарушин В.Н., Русинов Л.В., Муляр А.Г. Пат. 2259371, **2005**. РФ.
11. Пулатов Э.Х., Исобаев М.Д., Мавлонов Б.Г. *Изв. АН. Сер. хим.* **2016**, *65*, 2475–2478. [Pulatov E.Kh., Isobaev M.J., Mavlonov B.G. *Russ. Chem. Bull.* **2016**, *65*, 2475–2478.] doi 10.1007/s11172-016-1609-3
12. Пулатов Э.Х., Исобаев М.Д., Мавлонов Б.Г., Абдуллаев Т.Х. *Изв. АН. Сер. хим.* **2018**, *67*, 1106–1109. [Pulatov E.Kh., Isobaev M.J., Mavlonov B.G., Abdullaev T.Kh. *Russ. Chem. Bull.* **2018**, *67*, 1106–1109.] doi 10.1007/s11172-018-2188-2
13. Лукманова Д.Н., Приходько Я.И., Дмитриев М.В., Машевская И.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 149–156. [Lukmanova D.N., Prikhod'ko Y.I., Dmitriev M.V., Mashevskaya I.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 108–114.] doi 10.1134/S0514749219010154
14. Назаров И.Н., Бурмистрова М.С., Ахрем А.А. *ЖОрХ.* **1959**, *29*, 735–748.
15. Kroiß S., Steglich W. *Tetrahedron.* **2004**, *60*, 4921–4929. doi 10.1016/j.tet.2004.03.092

Alternative Routes for the Synthesis of Dioxolanes and Thiadiazines

M. D. Isobaev*, E. Kh. Pulatov, T. Kh. Abdullaev, M. Z. Turdialiev,
B. G. Mavlonov, and M. I. Jumaeva

*State Scientific Institution Institute of Chemistry named after V.I. Nikitin, National Academy of Sciences of Tajikistan,
ul. Aini, 299/2, Dushanbe, 734063 Tajikistan*

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

Received December 4, 2020; revised December 29, 2020; accepted December 31, 2020

In the process of hydrolysis of 3-Methyl-3-carbamoylbuthine-1, the final product is 5-methylene[1.3]dimethyl-1,3-dioxolan-2-one. Hydration of 3-Methyl-3-hydroxybuthine-1 under similar conditions leads to the formation of 3-Methyl-3-hydroxybutan-2-one, on the basis 6-Bromo-3-methyl-3-carbamoylbuthan-2-one were synthesized 2-amino (hydrazinyl)-5-(1-methyl-1-carbamoyloxyethyl)-6*H*-1,3,4-thiadiazines.

Keywords: hydration, acetylene derivatives, oxyketones, intramolecular hydrogen bond, dioxolane and thiadiazine cycle

ОРГАНОКАТАЛИТИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ ЕНАМИН-АЗИДНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ В СИНТЕЗЕ 1,4,5-ТРИЗАМЕЩЕННЫХ 1,2,3-ТРИАЗОЛОВ

© 2021 г. Т. В. Сокольникова*, А. Г. Пройдаков, В. Н. Кижняев

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», Россия, 664003 Иркутск, ул. К. Маркса, 1
*e-mail: t.golobokova@rambler.ru

Поступила в редакцию 07.12.2020 г.

После доработки 21.12.2020 г.

Принята к публикации 28.12.2020 г.

Представлена высокая эффективность применения диэтанолamina в качестве органического катализатора в реакциях циклоприсоединения органических (в том числе и гетероциклических) моно-, ди- и триазидов к СН-активированным субстратам. В результате был синтезирован ряд функционально-замещенных би- и полициклических систем.

Ключевые слова: енамин, органический азид, циклоприсоединение, диэтанолamin, органический катализатор, 1,2,3-триазол, 1,3,5-триазин

DOI: 10.31857/S0514749221030083

ВВЕДЕНИЕ

1,2,3-Триазолы – значимый и важный класс гетероароматических соединений, привлекающий внимание ученых самых различных научных направлений. Одной из наиболее активно-развивающихся областей практической значимости *виц*-триазолов в настоящее время остается медицинская химия, о чем свидетельствуют многочисленные научные публикации во всем мире. Триазольный скаффолд (функциональные производные 1,2,3-триазола, конъюгаты и гибриды на его базе и т.д.) – признанный фармакофор, отвечающий за проявление самых разнообразных типов биологической активности – противораковая, противовирусная (в том числе антиВИЧ-активность), иммунорегуляторная, антибактериальная, противогрибковая и т.д. [1–9].

В настоящее время можно выделить несколько основных и наиболее популярных синтетических путей формирования триазольного цикла – 1,3-диполярное циклоприсоединение азидов к ацетиленовым соединениям, металл-катализируемая реакция азид – алкинового присоединения и

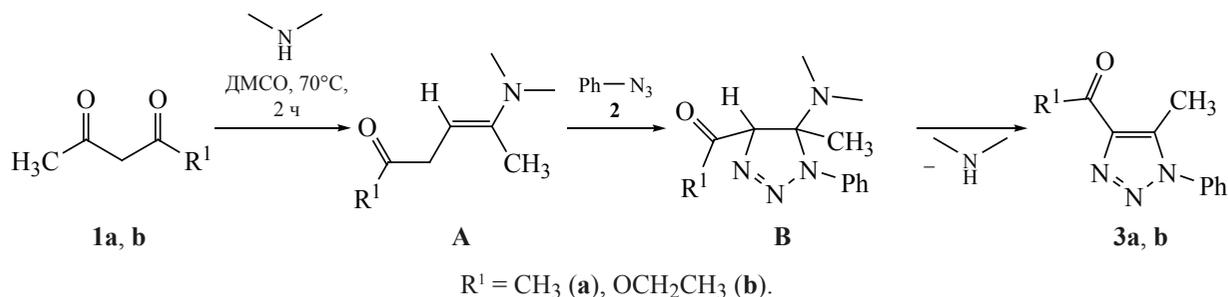
циклоприсоединение органических азидов к СН-активированным субстратам [10–19]. Вариации последнего из указанных подходов посвящена настоящая работа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основываясь на литературных данных [20–22], с целью рассмотреть подход к 1,4,5-тризамещенным *виц*-триазолам через вариант енамин-азидного присоединения нами были проведены модельные реакции фенилазида **2** с такими СН-активированными субстратами, как ацетилацетон **1a** и ацетоуксусный эфир **1b** в среде ДМСО, при температуре 70°C за 2 ч, в присутствии диэтиламина (схема 1).

Молекула диэтиламина присоединяется к СН-активированному субстрату **1a, b** с последующим элиминированием молекулы воды и образованием енамина **A**; далее, происходит формирование пятичленного цикла **B** за счет присоединения азидов по двойной связи енамина **A**, который за счет элиминирования молекулы вторичного амина ароматизируется с выходом на целевые замещенные

Схема 1



виц-триазолы **3a, b**. В указанных условиях выход целевых тризамещенных 1,2,3-триазолов **3a, b** оказался значительным и составил 93 и 75% соответственно.

Однако, замена каталитической системы в данного рода реакции на ранее непредставленный в литературе диэтаноламин позволила значительно увеличить выход целевых продуктов до количественного в случае для продукта **3a** и 88% для соединения **3b** (табл. 1).

Высокая эффективность указанных условий проведения синтезов позволила распространить

данное превращение на гетероциклический азид **4**. Реакции проводились в среде ДМСО, при 70°C в течение 2 ч, в присутствии 10 мол % вторичного амина – диэтиламина и диэтанолamina (схема 2, табл. 2).

Для получения ранее неописанных в литературе полициклических гетероциклических систем в реакцию енамин-азидного присоединения были вовлечены ди- и триазидозамещенные 1,3,5-триазины **8a, b** и **10**. Реакции проводились параллельно – в присутствии дитиламина и диэтанолamina (схема 3, табл. 3).

Таблица 1. Выходы продуктов **3a, b** при использовании различных каталитических систем

№ п/п	Катализатор	Продукт	Выход, %
1	Диэтиламин	3a	93
2	Диэтаноламин	3a	количественный
3	Диэтиламин	3b	75
4	Диэтаноламин	3b	88

Схема 2

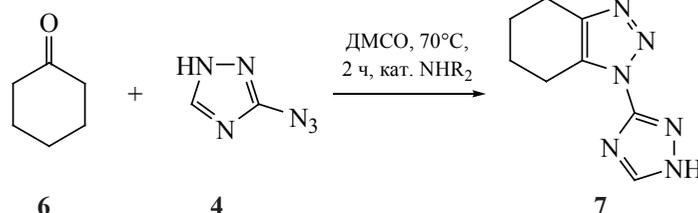
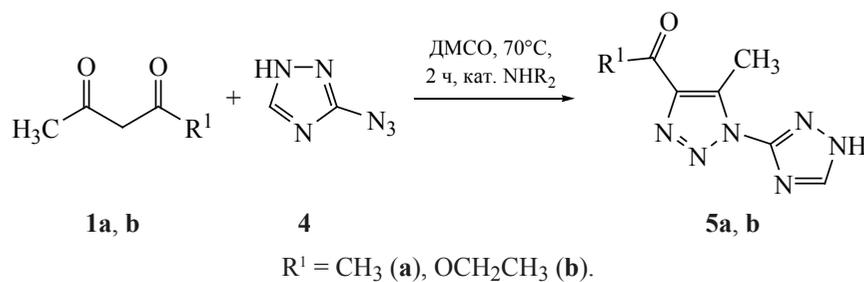


Таблица 2. Выходы продуктов **5a, b, 6** при использовании различных каталитических систем

№ п/п	Катализатор	Продукт	Выход, %
1	Диэтиламин	5a	94
2	Диэтианоламин	5a	98
3	Диэтиламин	5b	25
4	Диэтианоламин	5b	78
5	Диэтиламин	7	60
6	Диэтианоламин	7	76

Меньшие значения выходов продуктов циклизации азидов **2, 4** и **8a** с ацетоуксусным эфиром **1b** по сравнению с целевыми веществами **3a, 5a, 9a** и **9c** закономерны и объясняются различной реакционной способностью исходных СН-активированных субстратов.

При использовании в качестве азидной компоненты 2,4,6-триазида-1,3,5-триазина **10** (схема 4, табл. 4) установлено отклонение от приведенных выше условий. При реакции триазида **10** с СН-активированными субстратами **1a, b** в мольном соотношении 1:3 в растворе ДМСО наблюдается увеличение температуры реакционной массы до $\approx 43^\circ\text{C}$ и выпадение целевого продукта в осадок.

При проведении реакции при мольном соотношении 1:2 фиксируется увеличение температуры реакционной массы до $\approx 38^\circ\text{C}$, время проведения реакции сокращается до 20 мин.

Продукты **11a, b, 12a** представляют собой белые тугоплавкие порошки. Образцы данных соединений были подвергнуты нагреву в среде азота со скоростью $10^\circ\text{C}/\text{мин}$. Термограмма целевого вещества **11a** приведена на рисунке.

Из термограммы (см. рисунок) следует, что соединение **11a** не плавится (о чем свидетельствует отсутствие эндотермических пиков), а при достижении 286°C претерпевает резкое разложение с

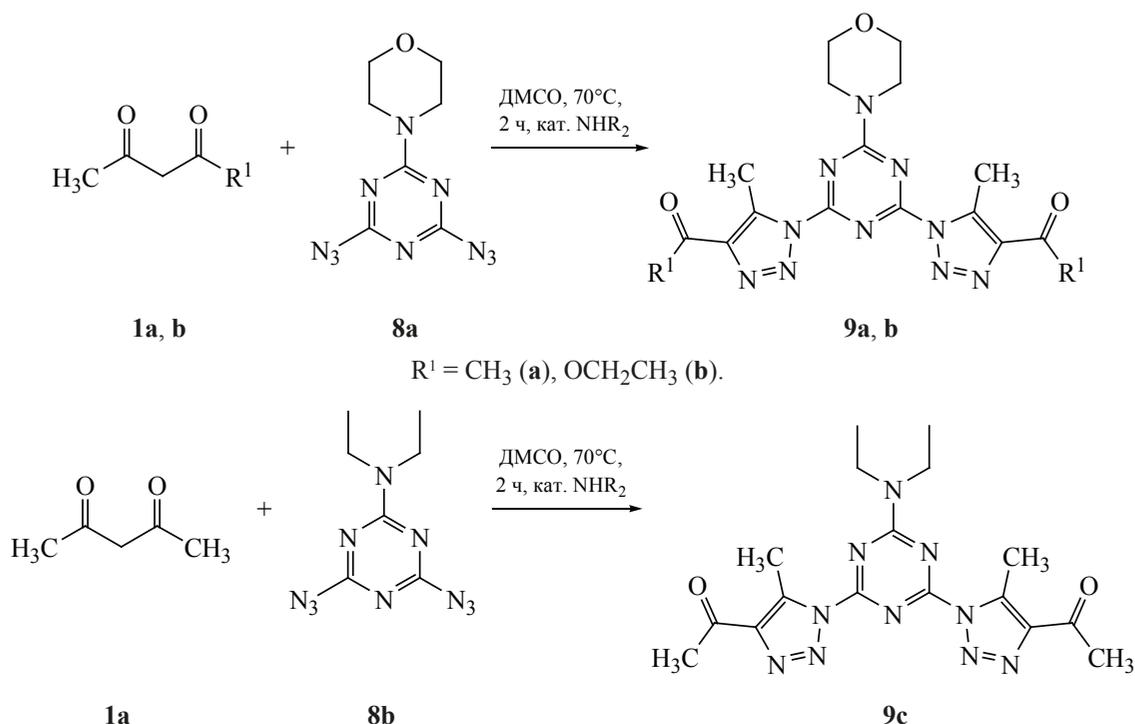
Схема 3

Таблица 3. Выходы продуктов **9a**, **b**, **c** при использовании различных каталитических систем

№ п/п	Катализатор	Продукт	Выход, %
1	Диэтиламин	9a	68
2	Диэтанолламин	9a	80
3	Диэтиламин	9b	–
4	Диэтанолламин	9b	39
5	Диэтиламин	9c	78
6	Диэтанолламин	9c	87

общей потерей массы 60.41%. Аналогичная картина наблюдается и для продукта **11b**, который характеризуется несколько меньшим значением температуры начала разложения 282°C, которое вероятней всего обусловлено наличием в структуре сложноэфирных фрагментов.

Состав и строение синтезированных соединений доказаны методами ЯМР и ИК спектроскопии и подтверждены данными элементного анализа. Контроль за ходом реакций осуществлялся по результатам ИК-спектроскопии по исчезновению полосы -N_3 в области 2100 cm^{-1} .

Анализ спектров ЯМР ^{13}C свидетельствует о селективном образовании 1,4-региоизомера и согласуются с данными представленными в работе [23]. В спектре продукта **3a** химический сдвиг H_3C -группы смещен в область более сильного поля 10.09 м.д за счет ее стерического взаимодействия с фенильным циклом при соседнем атоме азота. Аналогичная картина наблюдается и для остальных целевых веществ, в спектрах которых фиксируется сигнал H_3C -группы при триазольном кольце в интервале 8.6–11.8 м.д.

Большую эффективность диэтанолламина в роли катализатора можно объяснить влиянием терминальных гидроксильных групп, способных образовывать внутримолекулярные водородные связи с протоном цикла структуры **B** (схема 1), что в свою очередь, облегчает последующую ароматизацию за счет элиминирования исходной молекулы катализатора. Кроме того, гидроксильные группы в структуре переходного енамина **A** (схема 1) также могут участвовать в образовании внутримолекулярной водородной связи с β -атомом углерода двойной связи, тем самым повышая ее дипольрофильность и реакционную способность при атаке

азид-анионом. Оба этих фактора в совокупности повышают эффективность диэтанолламина как катализатора в реакции енамин-азидного присоединения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на приборе Infracum FT-801 в тонком слое вазелинового масла. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C сняты на приборе Varian VXR-500s (500 МГц для ядер ^1H и 126 МГц для ядер ^{13}C) в DMCO-d_6 и H_2SO_4 (конц.) для образцов **11a**, **b**. Термический анализ проводили на термогравиметрическом анализаторе «Perkin Elmer SIIDiamond TG/DTA» в динамическом режиме при скорости нагревания 10 град/мин.

3-Азидо-1,2,4-триазол (**6**) получен по методике [24]. Свойства соединения соответствуют литературным данным.

1-(5-Метил-1-фенил-1,2,3-триазол-4-ил)этанон (3a). Опыт 1, табл. 1. К 0.3 г (0.003 моль) ацетилацетона **1a** в 1 мл ДМСО добавили 0.36 г фенилазида **2** в 1 мл ДМСО. К полученной смеси добавили 0.02 г (0.0003 моль) диэтиламина. Реакционную массу выдержали при постоянном перемешивании при 70°C в течение 2 ч. По окон-

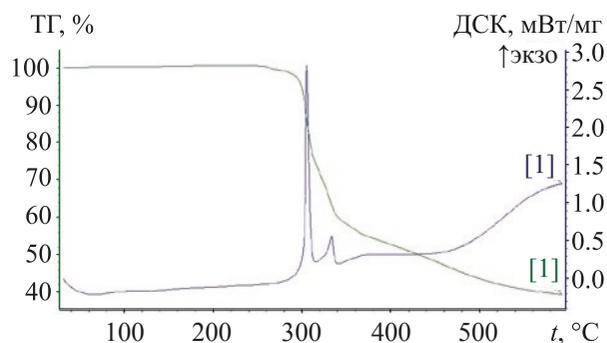
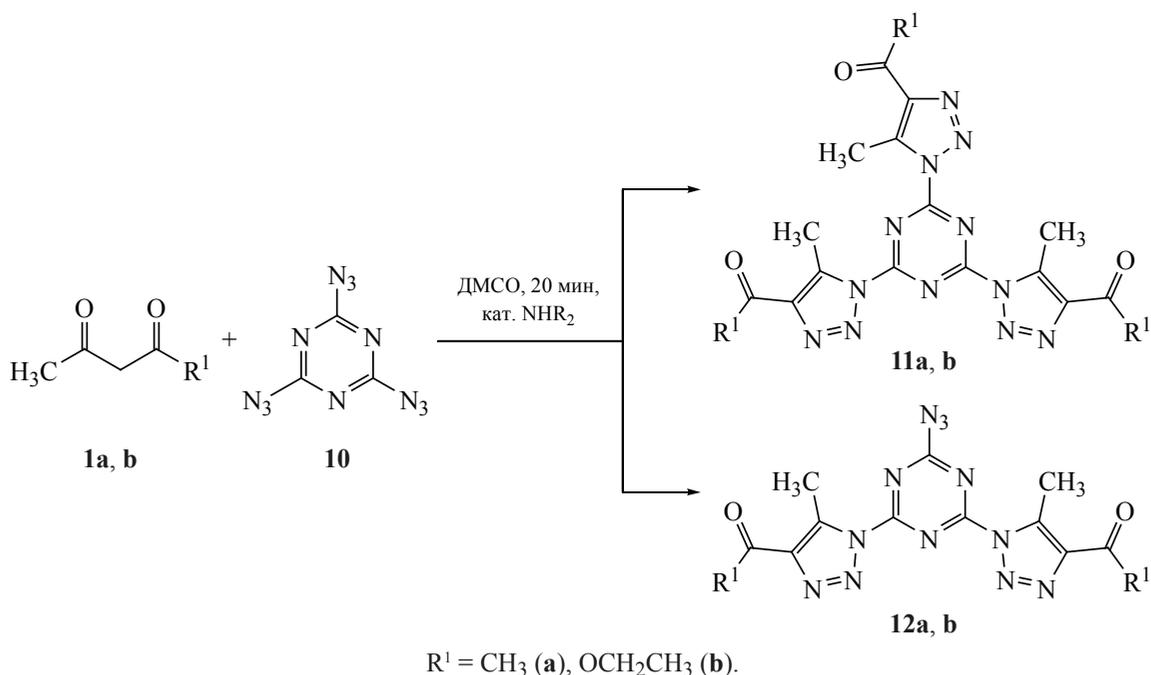
Термограмма соединения **11a**

Схема 4

Таблица 4. Выходы продуктов **11a, b**, **12a, b** при использовании различных каталитических систем

№ п/п	Катализатор	Продукт	Выход, %
1	Диэтиламин	11a	51
2	Диэтаноламин	11a	81
3	Диэтиламин	11b	13
4	Диэтаноламин	11b	54
5	Диэтиламин	12a	48
6	Диэтаноламин	12a	53
7	Диэтиламин	12b	41
8	Диэтаноламин	12b	43

чанию реакции реакционную массу охладили, вылили в холодную воду. Выпавший осадок отфильтровали, высушили. Выход 0.56 г (93%), порошок белого цвета, т.пл. 98°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1746 (C=O), 1590 (Ph), 1517 (N=N, триазола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.57 с [3H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{O})$], 2.63 с (3H, триазол- CH_3), 7.60–7.70 перекрывает сл. м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 10.09 (триазол- CH_3), 27.66 [(O)C- CH_3], 126.5 ($\text{C}_{ortho}\text{Ph}$), 130.5 (C_{para}Ph), 130.8 (C_{meta}Ph), 136.5 (C_{ipso}Ph), 138.3 (C^4 триазола), 144.1 (C^5 триазола). Найдено, %: С 64.23; Н 4.77; N 21.41. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 65.66; Н 5.51; N 20.88.

Опыт 2, табл. 1. Из 0.3 г (0.003 моль) ацетил-ацетона **1a** и 0.36 г фенилазида **2** в присутствии 0.032 г (0.0003 моль) диэтанолamina. Выход 0.6 г (100%), порошок белого цвета, т.пл. 98°C (этанол).

Этил-5-метил-1-фенил-1,2,3-триазол-4-ил-карбоксилат (3b). Опыт 3, табл. 1. Из 0.3 г (0.0023 моль) ацетоуксусного эфира **1b** и 0.27 г (0.0023 моль) фенилазида **2** в присутствии 0.01 г (0.0002 моль) диэтиламина. Выход 0.39 г (75%), кристаллы белого цвета, т.пл. 57–59°C (этанол). ИК спектр ν , см^{-1} : 1736 (C=O), 1608 (Ph), 1586 (N=N триазола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.16 т

(3H, OCH₂CH₃, ³J 6.8 Гц), 2.34 с (3H, CH₃), 4.19 к (2H, OCH₂CH₃, ³J 6.8 Гц), 7.45–7.62 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 9.07 (триазол-CH₃), 14.1 (OCH₂CH₃), 60.4 (OCH₂CH₃), 125.4 (C^{ortho}Ph), 130.1 (C^{para}Ph), 132.20 (C^{meta}Ph), 135.1 (C⁴ триазола), 135.8 (C^{unc}Ph), 139.2 (C⁵ триазола), 161.0 (C=O). Найдено, %: С 61.97; Н 5.12; N 18.62. C₁₂H₁₃N₃O₂. Вычислено, %: С 62.33; Н 5.67; N 18.17.

Опыт 4, табл. 1. Из 0.3 г (0.0023 моль) ацетоуксусного эфира **1b** и 0.27 г (0.0023 моль) фенилазида **2** в присутствии 0.02 г (0.0002 моль) диэтанол-амина. Выход 0.47 г (88%), кристаллы белого цвета, т.пл. 58–59°C (этанол).

1-[5-Метил-1-(1,2,4-триазол-3-ил)-1,2,3-триазол-4-ил]этанон (5a). Опыт 1, табл. 2. Из 0.5 г (0.005 моль) ацетилацетона **1a** и 0.55 г (0.005 моль) азида **4** в присутствии 0.037 г (0.0005 моль) диэтиламина. Выход 0.9 г (94%), кристаллы белого цвета, т.пл. 254–257°C (этанол). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1749 (C=O), 1582 (N=N триазола). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.63 с и 2.64 с [3H, CH₃ и 3H, H₃C–C(O)], 8.88 с (1H, CH *сим*-триазола), 12.50 уш.с (1H, NH *сим*-триазола). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 9.5 (триазол-CH₃), 27.7 [(O)C–CH₃], 138.6 (C⁵ *виц*-триазола), 142.6 (C⁴ *виц*-триазола), 145.5 (CH *сим*-триазола), 153.6 (C *сим*-триазола), 193.1 (C=O). Найдено, %: С 42.23; Н 4.67; N 44.19. C₇H₈N₆O. Вычислено, %: С 43.75; Н 4.20; N 43.73.

Опыт 2, табл. 1. Из 0.5 г (0.005 моль) ацетилацетона **1a** и 0.55 г (0.005 моль) азида **4** в присутствии 0.053 г (0.0005 моль) диэтанол-амина. Выход 0.95 г (98%), кристаллы белого цвета, т.пл. 254–256°C (этанол).

Этил-5-метил-1-(1,2,4-триазол-3-ил)-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (5b). Опыт 3, табл. 2. Из 1 г (0.0077 моль) ацетоуксусного эфира **1b** и 0.85 г (0.0077 моль) азида **4** в присутствии 0.056 г (0.00077 моль) диэтиламина. Выход 0.4 г (25%), порошок светло-желтого цвета, т.пл. 174–175°C (этанол). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1718 (C=O), 1567 (N=N триазола). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.43 т (3H, OCH₃, ³J 6.7 Гц), 2.78 с (3H, CH₃), 4.47 к (2H, CH₂, ³J 6.7 Гц), 9.03 с (1H, CH *сим*-триазола). Найдено, %: С 43.52; Н 3.87; N 37.36. C₈H₁₀N₆O₂. Вычислено, %: С 43.24; Н 4.54; N 37.82.

Опыт 4, табл. 2. Из 1 г (0.0077 моль) ацетоуксусного эфира **1b** и 0.85 г (0.0077 моль) азида **4** в присутствии 0.08 г (0.00077 моль) диэтанол-амина. Выход 1.2 г (78%), порошок светло-желтого цвета, т.пл. 175–176°C (этанол).

1-(1,2,4-Триазол-3-ил)-тетрагидро-1,2,3-бензотриазол (7). Опыт 5, табл. 2. Из 0.45 г (0.0045 моль) циклогексанона и 0.5 г (0.0045 моль) азида **4** в присутствии 0.037 г (0.0005 моль) диэтиламина. Выход 0.5 г (60%), кристаллы светло-коричневого цвета, т.пл. 190–195°C (вода). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.78–1.80 уш.м (4H, 2CH₂), 2.68 и 2.81 сл.м (4H, 2CH₂), 3.30 уш.с (1H, NH-1,2,4-триазола). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 21.6 и 21.8 (2CH₂), 22.5 и 22.6 (2CH₂), 133.7 (C⁵ 1,2,3-триазола), 143.3 (C⁴ 1,2,3-триазола), 145.3 и 145.6 (2C 1,2,4-триазола). Найдено, %: С 49.06; Н 5.91; N 43.26. C₈H₁₀N₆. Вычислено, %: С 50.52; Н 5.30; N 44.18.

Опыт 6, табл. 2. Из 0.45 г (0.0045 моль) циклогексанона и 0.5 г (0.0045 моль) азида **4** в присутствии 0.05 г (0.0005 моль) диэтанол-амина. Выход 0.65 г (76%), кристаллы светло-коричневого цвета, т.пл. 193–195°C (вода).

2,4-Ди-(4-ацетил-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)-6-морфолино-1,3,5-триазин (9a). Опыт 1, табл. 3. Из 0.6 г (0.006 моль) ацетилацетона **1a** и 0.74 г (0.003 моль) азида **8a** в присутствии 0.043 г (0.0006 моль) диэтиламина. Выход 0.82 г (68%), порошок белого цвета, т.пл. 234–236°C (этилацетат). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1742 (C=O), 1576 (N=N триазола). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.61 с [3H, H₃C–C(O)], 2.80 с (3H, CH₃), 3.64–3.73 сл.м (8H, морфолин). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 11.0 (триазол-CH₃), 28.0 [(O)C–CH₃], 43.5 (2-CH₂-N, морфолина), 65.3 (2-CH₂-O, морфолина), 138.5 (C⁵ *виц*-триазола), 142.9 (C⁴ *виц*-триазола), 164.7 (2C, 1,2,3-триазина), 167.3 (1C 1,3,5-триазина), 193.4 (C=O). Найдено, %: С 50.96; Н 4.23; N 34.58. C₁₇H₂₀N₁₀O₃. Вычислено, %: С 49.51; Н 4.89; N 33.96.

Опыт 2, табл. 3. Из 0.6 г (0.006 моль) ацетилацетона **1a** и 0.74 г (0.003 моль) азида **8a** в присутствии 0.063 г (0.0006 моль) диэтанол-амина. Выход 0.96 г (80%), порошок белого цвета, т.пл. 234–236°C (этилацетат).

2,4-Ди-(5-метил-4-этоксикарбонил-1,2,3-триазол-1-ил)-6-морфолино-1,3,5-триазин (9b). Опыт 4, табл. 3. Из 0.52 г (0.004 моль) ацетоуксусного эфира **1b** и 0.5 г (0.002 моль) азида **8a** в присутствии 0.042 г (0.0004 моль) диэтанолamina. Выход 0.37 г (39%), порошок белого цвета, т.пл. 196–198°C (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1726 (C=O), 1573 (N=N триазола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.32 т (3H, OCH_2CH_3 , 3J 6.8 Гц), 2.80 с (3H, CH_3), 3.60–3.66 сл.м (8H, морфолин), 4.32 к (2H, OCH_2CH_3 , 3J 6.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11.7 (триазол- CH_3), 14.6 (OCH_2CH_3), 44.1 (2- CH_2 -N, морфолина), 61.1 (OCH_2CH_3), 66.3 (2- CH_2 -O, морфолина), 136.0 (C^4 *виц*-триазола), 142.1 (C^5 *виц*-триазола), 162.3 (C=O), 165.3 (2C 1,3,5-триазина), 167.9 (1C 1,2,3-триазина). Найдено, %: C 47.72; H 4.85; N 31.01. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_{10}\text{O}_5$. Вычислено, %: C 48.30; H 5.12; N 29.65.

2,4-Ди-(4-ацетил-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)-6-диэтиламино-1,3,5-триазин (9c). Опыт 5, табл. 3. Из 0.6 г (0.006 моль) ацетилацетона **1a** и 0.7 г (0.003 моль) азида **8b** в присутствии 0.043 г (0.0006 моль) диэтиламина. Выход 0.94 г (78%), порошок белого цвета, т.пл. 156–160°C (этилацетат). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1740 (C=O), 1573 (N=N триазола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.25 т (3H, NCH_2CH_3 , 3J 6.8 Гц), 2.62 с [3H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{O})$], 2.81 с (3H, CH_3), 3.54 к (2H, NCH_2CH_3 , 3J 6.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11.5 (триазол- CH_3), 13.2 (NCH_2CH_3), 29.5 [(O)C- CH_3], 41.6 (NCH_2CH_3), 138.9 (C^4 *виц*-триазола), 141.4 (C^5 *виц*-триазола), 162.2 (1C 1,2,3-триазина), 167.9 (2C 1,3,5-триазина), 194.4 (C=O). Найдено, %: C 50.47; H 5.98; N 34.26. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_{10}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 51.25; H 5.57; N 35.16.

Опыт 6, табл. 3. Из 0.6 г (0.006 моль) ацетилацетона **1a** и 0.7 г (0.003 моль) азида **8b** в присутствии 0.063 г (0.0006 моль) диэтанолamina. Выход 1.04 г (87%), порошок белого цвета, т.пл. 156–60°C (этилацетат).

2,4,6-Три-(4-ацетил-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)-1,3,5-триазин (11a). Опыт 1, табл. 4. Из 0.85 г (0.0085 моль) ацетилацетона **1a** и 0.5 г (0.0024 моль) азида **10** в присутствии 0.06 г (0.00085 моль) диэтиламина. При смешивании исходных реагентов температура увеличилась до 38°C, образовался осадок. Реакционную массу выдержали при постоянном перемешивании 20 мин.

Выход 0.56 г (51%), порошок белого цвета, т.разл. 286°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1738 (C=O), 1569 (N=N триазола). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.64 с [3H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{O})$], 2.91 с (3H, CH_3). Спектр ЯМР ^1H (H_2SO_4 конц.), δ , м.д.: 2.46 с [3H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{O})$], 2.49 с (3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 9.4 (триазол- CH_3), 28.1 [(O)C- CH_3], 134.6 (C^4 *виц*-триазола), 143.4 (C^5 *виц*-триазола), 150.9 (3C 1,3,5-триазина), 191.3 (C=O). Найдено, %: C 49.02; H 3.51; N 36.47. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_{12}\text{O}_3$. Вычислено, %: C 48.00; H 4.03; N 37.32.

Опыт 2, табл. 4. Из 0.85 г (0.0085 моль) ацетилацетона **1a** и 0.5 г (0.0024 моль) азида **10** в присутствии 0.09 г (0.00085 моль) диэтанолamina. При смешивании исходных реагентов температура увеличилась до 43°C, образовался осадок. Реакционную массу выдержали при постоянном перемешивании 20 мин. Выход 0.9 г (81%), порошок белого цвета, т.разл. 286°C.

2,4,6-Три-(5-метил-4-этоксикарбонил-1,2,3-триазол-1-ил)-1,3,5-триазин (11b). Опыт 3, табл. 4. Из 1.02 г (0.0078 моль) ацетоуксусного эфира **1b** и 0.5 г (0.0024 моль) азида **10** в присутствии 0.057 г (0.00078 моль) диэтиламина. Выход 0.17 г (13%), порошок белого цвета, т.разл. 282°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1732 (C=O), 1563 (N=N триазола). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.20 т (3H, OCH_2CH_3 , 3J 6.7 Гц), 2.72 с (3H, CH_3), 4.12 к (2H, OCH_2CH_3 , 3J 6.7 Гц). Спектр ЯМР ^1H (H_2SO_4 конц.), δ , м.д.: 1.24 т (3H, OCH_2CH_3 , 3J 6.8 Гц), 2.93 с (3H, CH_3), 4.32 к (2H, OCH_2CH_3 , 3J 6.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 8.6 (триазол- CH_3), 12.8 (OCH_2CH_3), 66.5 (OCH_2CH_3), 129.2 (C^4 *виц*-триазола), 143.6 (C^5 *виц*-триазола), 150.7 (C=O), 157.6 (3C 1,3,5-триазина). Найдено, %: C 47.82; H 3.96; N 31.53. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_{12}\text{O}_6$. Вычислено, %: C 46.67; H 4.48; N 31.10.

Опыт 4, табл. 4. Из 1.02 г (0.0078 моль) ацетоуксусного эфира **1b** и 0.5 г (0.0024 моль) азида **10** в присутствии 0.082 г (0.00078 моль) диэтанолamina. Выход 0.7 г (54%), порошок белого цвета, т.разл. 282°C.

2-Азидо-4,6-ди-(4-ацетил-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)-1,3,5-триазин (12a). Опыт 5, табл. 4. Из 0.5 г (0.005 моль) ацетилацетона **1a** и 0.5 г (0.0025 моль) азида **10** в присутствии 0.036 г

(0.0005 моль) диэтиламина. При смешивании исходных реагентов температура увеличилась до 34°C. Выход 0.44 г (48%), порошок белого цвета. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1731 (C=O), 2156 (N_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.63 с [3H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{O})$], 2.85 с (3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11.7 (триазол- CH_3), 28.6 [(O)C- CH_3], 139.8 (C^4 *виц*-триазола), 143.2 (C^5 *виц*-триазола), 163.5 (1C 1,3,5-триазина), 168.4 (2C 1,3,5-триазина), 192.1 (C=O). Найдено, %: C 49.02; H 3.51; N 36.47. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_{12}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 42.39; H 3.28; N 45.64.

Опыт 6, табл. 4. Из 0.5 г (0.005 моль) ацетилацетона **1a** и 0.5 г (0.0025 моль) азида **10** в присутствии 0.053 г (0.0005 моль) диэтиламина. При смешивании исходных реагентов температура увеличилась до 38°C. образовался осадок. Реакционную массу выдержали при постоянном перемешивании 20 мин. Выход 0.49 г (53%), порошок белого цвета.

2-Азидо-4,6-ди-(5-метил-4-этоксикарбонил-1,2,3-триазол-1-ил)-1,3,5-триазин (12b). Опыт 7, табл. 4. Из 0.64 г (0.005 моль) ацетоуксусного эфира **1b** и 0.5 г (0.0025 моль) азида **10** в присутствии 0.037 г (0.0005 моль) диэтиламина. Выход 0.44 г (41%), порошок белого цвета, т.пл. 210–215°C (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1732 (C=O), 2142 (N_3). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.34 т (3H, OCH_2CH_3 , 3J 6.8 Гц), 2.92 с (3H, CH_3), 4.34 к (2H, OCH_2CH_3 , 3J 6.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11.8 (триазол- CH_3), 14.6 (OCH_2CH_3), 61.2 (OCH_2CH_3), 137.0 (C^4 *виц*-триазола), 141.4 (C^5 *виц*-триазола), 161.3 (C=O), 163.4 (1C 1,3,5-триазина), 168.4 (2C 1,3,5-триазина). Найдено, %: C 43.21; H 3.02; N 40.13. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_{12}\text{O}_4$. Вычислено, %: C 42.06; H 3.76; N 39.24.

Опыт 8, табл. 4. Из 0.64 г (0.005 моль) ацетоуксусного эфира **1b** и 0.5 г (0.0025 моль) азида **10** в присутствии 0.053 г (0.0005 моль) диэтиламина. Выход 0.46 г (43%), порошок белого цвета, т.пл. 210–215°C (с разл.).

2,4,6-Триазида-1,3,5-триазин (10). К раствору 3.1 г (0.0168 моль) цианурхлорида в 20 мл ацетона добавили раствор 5.5 г (0.084 моль) азида натрия в 20 мл воды. Реакционную массу выдерживали при постоянном перемешивании при 50°C в течение 4 ч. По окончании реакцию массу охладили. Осадок отфильтровали. Выход 2.5 г (73%),

кристаллы белого цвета, т.пл. 93°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2146 (N_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 171.5 (3C 1,3,5-триазина).

ВЫВОДЫ

Применение диэтиламина позволило синтезировать ряд функционально-замещенных би- и полициклических 1,2,3-триазолсодержащих систем за 2 ч с высокими значениями выходов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Иркутской области в рамках научного проекта № 20-43-383003 p_мол_a.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bozorov K., Zhao J., Aisa H.A. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, 27, 3511–3531. doi 10.1016/j.bmc.2019.07.005
2. Feng L.S., Zheng M.J., Zhao F., Liu D. *Arch. Pharm.* **2020**, 354, 2000163. doi 10.1002/ardp.202000163
3. Xu Z., Zhao S.J., Liu Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 183, 111700. doi 10.1016/j.ejmech.2019.111700
4. Wang X.-X., Sun S.-Yu., Dong Q.-Q., Wu X.-X., Tang W., Xing Y.-Q. *Med. Chem. Commun.* **2019**, 10, 1740–1754. doi 10.1039/C9MD00208A
5. Zhang B. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 168, 357–372. doi 10.1016/j.ejmech.2019.02.055
6. Mantoani S.P., de Andrade P., Chierrito T.P.C., Figueredo A.S., Carvalho I. *Curr. Med. Chem.* **2019**, 26, 4403–4434. doi 10.2174/0929867324666170727103901
7. Ma L.Y., Wang B., Pang L.P., Zhang M., Wang S.Q., Zheng I.C., Shao K.P., Xue D.Q., Liu H.M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 1124–1128. doi 10.1016/j.bmcl.2014.12.087
8. Song M.X., Deng X.Q., *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2018**, 33, 453–478. doi 10.1080/14756366.2017.1423068
9. Lal K., Yadav P. *Anti-cancer Agents Med. Chem.* **2018**, 18, 21–37. doi 10.2174/1871520616666160811113531
10. Neto J.S.S., Zeni G. *Coord. Chem. Rev.* **2020**, 409, 213217. doi 10.1016/j.ccr.2020.213217
11. de Souza M.V.N., da Costa C.F., Facchinetti V., Gomes C.R.B., Pacheco P.M. *Curr. Org.*

- Synth.* **2019**, *16*, 244–257. doi 10.2174/1570179416666190104141454
12. Hosseinnejad T., Fattahi B., Heravi M.M. *J. Mol. Model.* **2015**, *21*, 264. doi 10.1007/s00894-015-2810-2
13. Походьло Н.Т., Обушак М.Д. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 1300–1303. [Pokhodylo N.T., Obushak M.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1241–1242.] doi 10.1134/S107042801908027X
14. Huisgen R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1963**, *2*, 565–598.
15. Huisgen R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1963**, *2*, 633–645.
16. Berg R., Straub B.F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2715–2750. doi 10.3762/bjoc.9.308
17. Meldal M., Tornøe C.W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952–3015. doi 10.1021/cr0783479
18. Singh M.S., Chowdhury S., Koley S. *Tetrahedron.* **2016**, *72*, 5257–5283. doi 10.1016/j.tet.2016.07.044
19. Jin T., Kitahara F., Kamijo Sh., Yamamoto Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2824–2827. doi 10.1016/j.tetlet.2008.02.115
20. Danence L.J.T., Gao Ya., Li M., Huang Yu., Wang J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3584–3587. doi 10.1002/chem.201002775
21. Yeung D.K.J., Gao T., Huang J., Sun Sh., Guo H., Wang J. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2384–2388. doi 10.1039/c3gc41126e
22. Wang L., Peng Sh., Danence L.J.T., Gao Y., Wang J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6088–6093. doi 10.1002/chem.201103393
23. Голобокова Т.В., Пройдаков А.Г., Кижняев В.Н. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 443–451. [Golobokova T.V., Proidakov A.G., Kizhnyayev V.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 446–453.] doi 10.1134/S1070428020030136
24. Голобокова Т.В., Пройдаков А.Г., Кижняев В.Н. *ЖОрХ.* **2015**, *51*, 1333–1337. [Golobokova T.V., Proidakov A.G., Vereshchagin L.I., Kizhnyayev V.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1308–1312.] doi 10.1134/S1070428015090171

Organocatalytic Reaction of Enamine-Azide Addition in Synthesis of 1,4,5-Substituted 1,2,3-Triazoles

T. V. Sokolnikova*, A. G. Proidakov, and V. N. Kizhnyaev

Irkutsk State University, Faculty of Chemistry, ul. K. Marksa, 1, Irkutsk, 664003 Russia

**e-mail: t.golobokova@rambler.ru*

Received December 7, 2020; revised December 21, 2020; accepted December 28, 2020

The paper demonstrates the high efficiency of using diethanolamine as an organic catalyst in cycloaddition reactions of organic (including heterocyclic) mono-, di- and triazides to CH-activated substrates. As a result, a number of functionally substituted bi- and polycyclic systems were synthesized.

Keywords: enamine, organic azide, cycloaddition, diethanolamine, organic catalyst, 1,2,3-triazole, 1,3,5-triazine

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 3-АМИНО-СПИРО(БЕНЗО[*h*]ХИНАЗОЛИН- 5,1'-ЦИКЛОГЕПТАНОВ)

© 2021 г. А. И. Маркосян*, А. С. Айвазян, С. А. Габриелян, С. С. Мамян

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения,
Армения, 0014 Ереван, просп. Азатутян, 26

*e-mail: ashot@markosyan.am

Поступила в редакцию 11.12.2020 г.

После доработки 26.12.2020 г.

Принята к публикации 28.12.2020 г.

Варьированием количеств реагентов, растворителя и условий реакций, исходя из этил 4'-амино-1'*H*-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксилата (β -аминоэфир) разработаны методы синтеза ацил-, диацилпроизводных 1'*H*-спиро[циклогептан-1,2'-нафталинового] ряда и 2'-замещенных спиро(циклогептан-1,5'-нафто[1,2-*d*][1,3]оксазин)-4'(6'*H*)-онов. Взаимодействие указанного аминоэфира с гидразин гидратом привело к получению производного бензо[*g*]индазола. Разработаны методы синтеза 3-амино-2-фенил-3*H*-спиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан)-4(6'*H*)-она (амин-8) и 3-амино-1'*H*-спиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан)-2,4(3*H*,6'*H*)-диона (амин-13), из которых получены соответствующие амидопроизводные. На базе амина-13 синтезированы ди- и тризамещенные мочевины.

Ключевые слова: спиро, β -аминоэфир, ацилпроизводное, 1,3-оксазин, бензо[*g*]индазол, бензо[*h*]хиназолин, 3-аминопроизводные, карбамат, замещенные мочевины

DOI: 10.31857/S0514749221030095

ВВЕДЕНИЕ

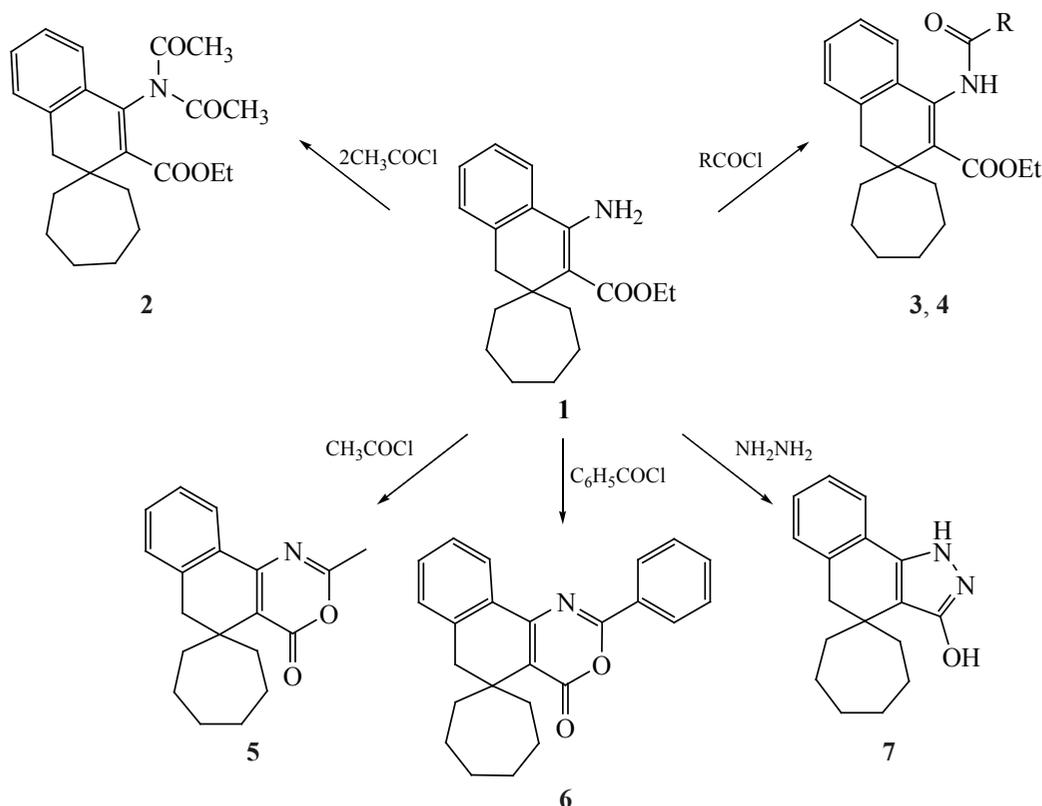
В последние годы интерес к бензо[*h*]хиназолиновым соединениям значительно возрос [1–16], что обусловлено их полезными биологическими свойствами. Однако в литературе имеются всего несколько сообщений относительно бензо[*h*]хиназолиновых соединений спироциклического строения, содержащих в своей структуре циклогептановый фрагмент. Эти публикации ограничиваются проведенными нами исследованиями [17–22].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании приводятся данные о синтезе и превращениях 3-аминобензо[*h*]хиназолинов, спироконденсированных в 5-ом положении с циклогептановым циклом. Изучено взаимодействие этил 4'-амино-1'*H*-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксилата (**1**) (β -аминоэфир) [20] с ангидридами или хлорангидридами

карбоновых кислот. Выявлено, что при проведении реакции в избытке уксусного ангидрида образуется диацильное производное **2**, а в результате конденсации с хлорангидридами *n*-хлорбензойной и фенилуксусной кислот в бензоле получены моноацильные продукты **3**, **4**. Моноацетамидное производное, полученное в результате взаимодействия β -аминоэфира **1** с хлорангидридом уксусной кислоты без дополнительной очистки в высококипящем растворителе циклизовано в 2'-метилспиро(циклогептан-1,5'-нафто[1,2-*d*][1,3]оксазин)-4'(6'*H*)-он (**5**). Фениловый аналог последнего – 2'-фенилспиро(циклогептан-1,5'-нафто[1,2-*d*][1,3]оксазин)-4'(6'*H*)-он (**6**) образовался при длительном взаимодействии аминоэфира с бензоил хлоридом в толуоле. Конденсация аминоэфира **1** с гидразин гидратом привела к 1,5-дигидроспиро(бензо[*g*]индазол-4,1'-циклогептан)-3-олу (**7**) по схеме 1.

Схема 1



3, R = 4-BrC₆H₄; 4, R = CH₂C₆H₅.

Оксазиновое соединение **6** сконденсировано с гидразин гидратом, что привело к 3-амино-2-фенил-3*H*-спиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан)-4(6*H*)-ону (**8**). Последний конденсирован с ацетилхлоридом и бензоилхлоридом, в результате которых получены соответственно ацетамид **9** и бензамид **10**. Аминосоединение **8** в среде этанола легко вступает в реакцию с бензоилизотиоцианатом с образованием тиомочевины **11** (схема 2).

Конденсацией этил 4'-[(феноксикарбонил)амино]-1'*H*-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксилата (**12**) [20] с гидразин гидратом синтезирован 3-амино-1*H*-спиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан)-2,4(3*H*,6*H*)-дион (**13**). Конденсацией последнего с различными хлорангидридами получены 3-амидопроизводные **14–16**. Аминосоединение **13** поставлено во взаимодействие с *m*-хлорфенилизотиоцианатом, в результате которого синтезировано производное мочевины (**17**). Разработанный нами альтернативный метод синтеза замещенных мочевины базирован на использо-

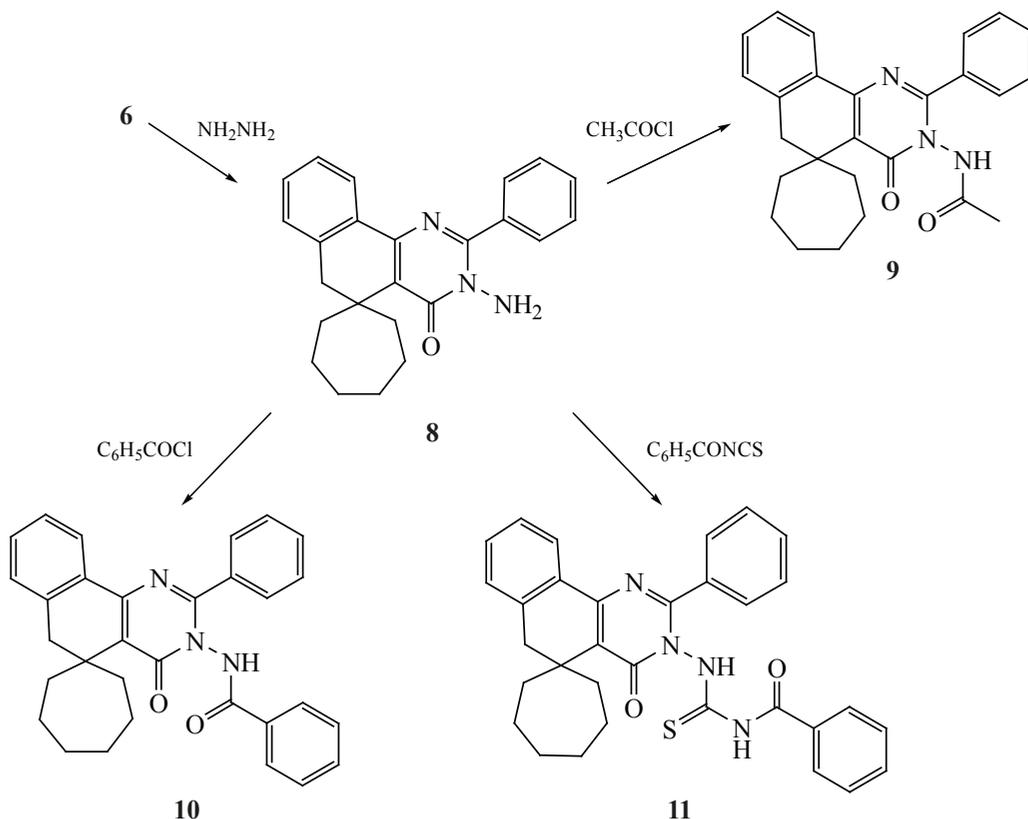
вании карбаматного соединения **18**, полученного конденсацией амина **13** с фенолхлорформиадом. В среде этанола карбамат **18** поставлен в реакцию с бензиламином и морфолином, с образованием ди- и тризамещенных мочевины **19, 21** (схема 3).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрофотометре «FT-IR NEXUS» в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹H и ¹³C – на приборе «Varian Mercury-300», внутренние стандарты – ТМС или ГМДС. ТСХ проведена на пластинках «Silufol», проявитель – пары йода.

Этил 4'-(*N*-ацетилацетамидо)-1'*H*-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксилат (2**).** Смесь 2.0 г (2 ммоль) аминоэфира **1** и 40 мл уксусного ангидрида кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывали из 80% этанола. Выход 3.2 г (42%), т.пл. 68–71°C, *R_f* 0.71 (этилацетат–бензол, 1:5). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1722 (C=O сл. эфир), 1712 (C=O амид), 1630 (C=C). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.:

Схема 2



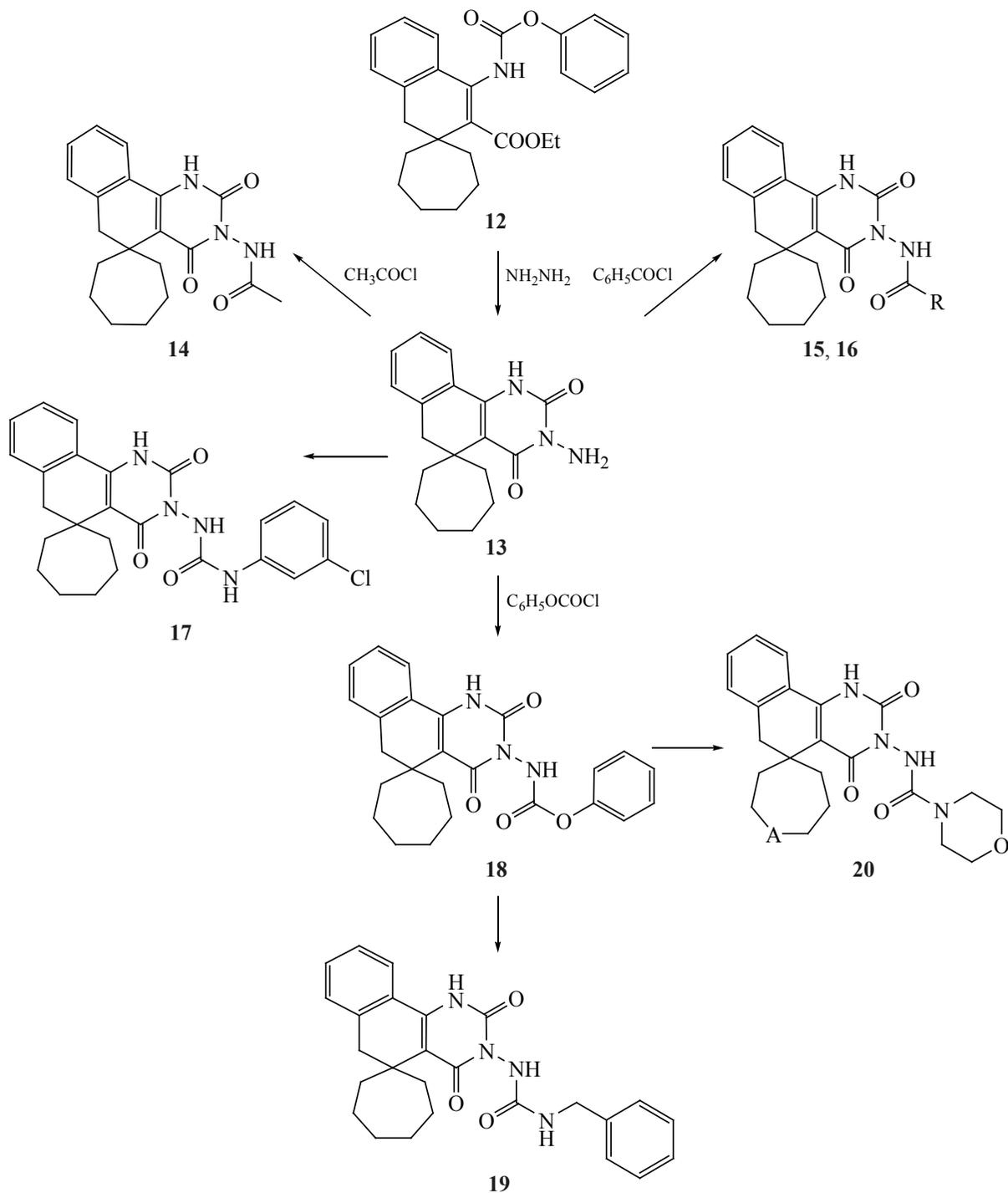
1.29 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 1.38–1.72 м (10H_{циклогептан}), 1.85–1.96 м (2H_{циклогептан}), 2.27 с (6H, 2CH₃-C=O), 2.88 с (2H, C¹H₂), 4.20 к (2H, OCH₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 6.91–6.97 м (1H_{аром}), 7.15–7.28 м (3H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 13.6 (OCH₂CH₃), 22.4 (2CH₂циклогептан), 24.9 (2CH₃-C=O), 29.5 (2CH₂циклогептан), 34.7 (2CH₂циклогептан), 38.9 (C²), 40.5 (C¹H₂), 60.2 (OCH₂CH₃), 121.8 (CH_{аром}), 126.6 (CH_{аром}), 128.0 (CH_{аром}), 128.5 (CH_{аром}), 129.7 (C³), 132.3 (C_{аром}), 134.5 (C_{аром}), 140.2 (C⁴), 166.4 [(C=O)-O-CH₂-CH₃], 170.5 (2CH₃-C=O). Найдено, %: С 72.18; Н 7.55; N 3.82. С₂₃Н₂₉NO₄. Вычислено, %: С 72.04; Н 7.62; N 3.65.

Этил 4'-(4-бромбензамидо)-1'Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксилат (3). Смесь 4.2 г (14 ммоль) аминоэфира 1, 3.3 г (15 ммоль) хлорангидрида *n*-бромбензойной кислоты, 20 мл абсолютного бензола и 1.8 мл триэтиламина кипятили с обратным холодильником в течение 10 ч. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывали из этанола. Выход

5.6 г (83%), т.пл. 158–160°C, *R*_f 0.81 (этилацетат-бензол, 1:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3376 (NH), 1721 (C=O сл. эфир), 1668 (C=O амид), 1633 (C=C), 1614 (C=C аром). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.14 т (3H, OCH₂CH₃), 1.38–1.72 м (10H_{циклогептан}), 1.88–2.02 м (2H_{циклогептан}), 2.87 с (2H, C¹H₂), 4.11 к (2H, OCH₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 7.12–7.18 м (4H_{аром}), 7.55–7.62 м (2H_{аром}), 7.89–7.95 м (2H_{аром}), 9.62 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 13.7 (OCH₂CH₃), 22.7 (2CH₂циклогептан), 29.4 (2CH₂циклогептан), 35.4 (2CH₂циклогептан), 39.3 (C²), 40.2 (C¹H₂), 59.5 (OCH₂CH₃), 123.1 (CH_{аром}), 125.0 (C_{аром}), 126.0 (CH_{аром}), 127.4 (CH_{аром}), 127.8 (CH_{аром}), 129.3 (2CH_{аром}), 130.6 (2CH_{аром}), 130.9 (C³), 131.2 (C_{аром}), 132.7 (C_{аром}), 134.3 (C_{аром}), 137.7 (C⁴), 164.1 [NH(C=O)], 167.1 [(C=O)-O-CH₂-CH₃]. Найдено, %: С 64.88; Н 6.02; Br 16.73; N 2.77. С₂₆Н₂₈BrNO₃. Вычислено, %: С 64.73; Н 5.85; Br 16.56; N 2.90.

Этил 4'-(2-фенилацетидамо)-1'Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксилат (4). Аналогично из 4.2 г (14 ммоль) аминоэфира

Схема 3



1, 2.3 г (15 ммоль) хлорангидрида фенилуксусной кислоты, 20 мл абсолютного бензола и 1.8 мл триэтиламина получили 3.6 г (62%), т.пл. 164–165°С, R_f 0.45 (этилацетат–бензол, 1:5). ИК спектр, ν ,

см^{-1} : 3207 (NH), 1724 (C=O сл. эфир), 1656 (C=O амид), 1634 (C=C), 1600 (C=C аром). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 -CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.20 т (3H, OCH₂CH₃, J 7.1 Гц), 1.37–1.68 м (10H_{циклогептан}),

1.81–1.94 м (2H_{циклогептан}), 2.79 с (2H, C¹H₂), 3.55 с (2H, CH₂-Ph), 4.01 к (2H, OCH₂CH₃, J 7.1 Гц), 6.97–7.38 м (9H_{аром}), 9.19 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 13.7 (OCH₂CH₃), 22.6 (2CH₂циклогептан), 29.5 (2CH₂циклогептан), 35.3 (2CH₂циклогептан), 39.3 (C²), 39.9 (C¹H₂), 42.1 (CH₂-Ph), 59.5 (OCH₂CH₃), 123.1 (CH_{аром}), 125.8 (CH_{аром}), 125.8 (CH_{аром}), 127.4 (CH_{аром}), 127.6 (CH_{аром}), 127.6 (2CH_{аром}), 128.8 (2CH_{аром}), 130.1 (C³), 130.8 (C_{аром}), 134.2 (C_{аром}), 135.7 (C_{аром}), 137.0 (C⁴), 167.3 [NH(C=O)], 168.9 [(C=O)-O-CH₂-CH₃]. Найдено, %: С 77.86; Н 7.29; N 3.49. C₂₇H₃₁NO₃. Вычислено, %: С 77.67; Н 7.48; N 3.35.

2'-Метилспиро(циклогептан-1,5'-нафто-[1,2-*d*][1,3]оксазин)-4'(6'*H*)-он (5). Смесь из 6.0 г (20 ммоль) аминоэфира **1**, 1.47 г (20 ммоль) хлорангидрида уксусной кислоты и 40 мл абсолютного бензола кипятили с обратным холодильником в течение 10 ч. Отгоняли бензол, к остатку прибавляли 40 мл *o*-ксилола и 0.2 г *n*-толуолсульфокислоты и кипятили с обратным холодильником еще 15 ч. После отгонки избытка *o*-ксилола, остаток перекристаллизовывали из этанола. Выход 2.3 г (39%), т.пл. 150–152°C, *R*_f 0.76 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1723 (C=O), 1602 (C=C аром). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.38–1.83 м (10H_{циклогептан}), 2.12–2.23 м (2H_{циклогептан}), 2.42 с (3H, CH₃), 2.90 с (2H, C⁶H₂), 7.16–7.21 м (1H_{аром}), 7.24–7.39 м (2H_{аром}), 7.97–8.02 м (1H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 20.7 (CH₃), 23.4 (2CH₂циклогептан), 29.3 (2CH₂циклогептан), 35.4 (2CH₂циклогептан), 39.0 (C⁵), 39.3 (C⁶H₂), 121.0 (C^{4a}), 125.5 (CH_{аром}), 126.2 (CH_{аром}), 127.5 (CH_{аром}), 130.2 (C_{аром}), 130.7 (CH_{аром}), 136.5 (C_{аром}), 152.5 (C^{10b}), 157.4 (C²), 164.1 (C⁴). Найдено, %: С 77.12; Н 7.35; N 4.60. C₁₉H₂₁NO₂. Вычислено, %: С 77.26; Н 7.17; N 4.74.

2'-Фенилспиро(циклогептан-1,5'-нафто-[1,2-*d*][1,3]оксазин)-4'(6'*H*)-он (6). Смесь 3.0 г (10 ммоль) аминоэфира **1**, 2.8 г (20 ммоль) хлорангидрида бензойной кислоты и 40 мл толуола кипятили с обратным холодильником в течение 15 ч. Отгоняли толуол и остаток перекристаллизовывали из смеси этанол-бензол (1:1). Выход 2.4 г (67%), т.пл. 150–151°C, *R*_f 0.78 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1739 (C=O), 1681 (C=O), 1611 (C=C аром). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-

*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.45–1.86 м (10H_{циклогептан}), 2.19–2.30 м (2H_{циклогептан}), 2.96 с (2H, C⁶H₂), 7.20–7.25 м (1H_{аром}), 7.31–7.43 м (2H_{аром}), 7.50–7.64 м (3H_{аром}), 8.17–8.21 м (1H_{аром}), 8.26–8.31 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 23.5 (2CH₂циклогептан), 29.3 (2CH₂циклогептан), 35.5 (2CH₂циклогептан), 39.4 (C⁵), 39.3 (C⁶H₂), 121.5 (C^{4a}), 125.6 (CH_{аром}), 126.3 (CH_{аром}), 127.5 (CH_{аром}), 127.6 (2CH_{аром}), 128.2 (2CH_{аром}), 129.7 (C_{аром}), 130.4 (C_{аром}), 130.9 (CH_{аром}), 132.2 (CH_{аром}), 136.6 (C_{аром}), 153.0 (C^{10b}), 157.0 (C²), 160.7 (C⁴). Найдено, %: С 80.51; Н 6.66; N 3.77. C₂₄H₂₃NO₂. Вычислено, %: С 80.64; Н 6.49; N 3.92; O 8.95.

1,5-Дигидроspиро(бензо[*g*]индазол-4,1'-циклогептан)-3-ол (7). Смесь 4.2 г (14 ммоль) аминоэфира **1**, 1.5 мл гидразин гидрата и 20 мл бензола кипятили с обратным холодильником в течение 8 ч. После отгонки растворителя выпавшие кристаллы отфильтровывали и промывали 70% этанолом. Выход 2.6 г (69%), т.пл. > 250°C, *R*_f 0.50 (этилацетат-бензол, 1:2). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3413 (OH), 1600 (C=C аром). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.40–1.80 м (10H_{циклогептан}), 2.02–2.13 м (2H_{циклогептан}), 2.79 с (2H, C⁵H₂), 7.05–7.15 м (3H_{аром}), 7.49–7.54 м (1H_{аром}), 10.60–11.50 уш.с. (2H, NH, OH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 23.0 (2CH₂циклогептан), 30.3 (2CH₂циклогептан), 37.1 (C⁴), 38.1 (2CH₂циклогептан), 43.8 (C⁵H₂), 108.3 (C^{3a}), 120.6 (CH_{аром}), 125.8 (CH_{аром}), 126.5 (CH_{аром}), 126.6 (C_{аром}), 128.0 (CH_{аром}), 135.1 (C_{аром}), 137.5 (C^{9b}), 157.9 (C³). Найдено, %: С 76.22; Н 7.36; N 10.27. C₂₇H₃₀N₂O₃S. Вычислено, %: С 76.09; Н 7.51; N 10.44.

3-Амино-2-фенил-3*H*-спиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан)-4(6*H*)-он (8). Смесь 2.1 г (6 ммоль) 2'-фенилспиро(циклогептан-1,5'-нафто-[1,2-*d*][1,3]оксазин)-4'(6'*H*)-она (**6**), 1 мл гидразина и 20 мл метанола кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из абс. этанола. Выход 0.95 г (44%), т.пл. 155–157°C, *R*_f 0.64 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3350–3250 (NH₂), 1645 (C=O), 1600 (C=C аром). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.44–1.73 м (8H_{циклогептан}), 1.78–1.94 м (2H_{циклогептан}), 2.35–2.48 м (2H_{циклогептан}), 2.95 с (2H, C⁶H₂), 5.74

с (2H, NH₂), 7.15–7.21 м (1H_{аром}), 7.22–7.34 м (2H_{аром}), 7.43–7.51 м (3H_{аром}), 7.94–8.01 м (2H_{аром}), 8.11–8.17 м (1H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 23.9 (2CH₂циклогептан), 29.8 (2CH₂циклогептан), 35.7 (2CH₂циклогептан), 40.0 (C⁵), 40.1 (C⁶H₂), 124.6 (C^{4a}), 125.1 (CH_{аром}), 126.0 (CH_{аром}), 126.9 (2CH_{аром}), 127.2 (CH_{аром}), 129.2 (CH_{аром}), 129.4 (2CH_{аром}), 129.4 (CH_{аром}), 132.3 (C_{аром}), 134.0 (C_{аром}), 136.0 (C_{аром}), 150.7 (C^{10b}), 154.8 (C²), 159.6 (C⁴). Найдено, %: C 77.76; H 6.63; N 11.50. C₂₄H₂₅N₃O. Вычислено, %: C 77.60; H 6.78; N 11.31.

***N*-{4-Оксо-2-фенил-4,6-дигидро-3*H*-спиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан)-3-ил}-ацетамид (9).** Смесь 1.85 г (5 ммоль) аминсоединения **8**, 2 мл хлорангидрида уксусной кислоты и 30 мл абс. бензола кипятили с обратным холодильником в течение 10 ч. К реакционной смеси прибавляли 30 мл гексана, выпавший осадок отфильтровывали и промывали 70% этанолом. Выход 1.8 г (87%), т.пл. 158–160°C, *R*_f 0.70 (этилацетат–бензол, 1:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3182 (NH), 1693 (C=O амид), 1659 (C=O), 1605 (C=C аром). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.43–1.72 м (8H_{циклогептан}), 1.72–1.94 м (2H_{циклогептан}), 1.89 с (3H, CH₃-C=O), 2.23–2.46 м (2H_{циклогептан}), 2.95 с (2H, C⁶H₂), 7.15–7.21 м (1H_{аром}), 7.23–7.35 м (2H_{аром}), 7.39–7.48 м (3H_{аром}), 7.68–7.74 м (2H_{аром}), 8.12–8.18 м (1H_{аром}), 10.75 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 20.0 (CH₃-C=O), 23.9 (CH₂циклогептан), 24.0 (CH₂циклогептан), 29.6 (CH₂циклогептан), 29.9 (CH₂циклогептан), 35.1 (CH₂циклогептан), 36.2 (CH₂циклогептан), 39.9 (C⁶H₂), 40.1 (C⁵), 125.5 (CH_{аром}), 126.0 (CH_{аром}), 126.6 (C^{4a}), 127.1 (2CH_{аром}), 127.2 (CH_{аром}), 128.3 (2CH_{аром}), 129.4 (CH_{аром}), 129.8 (CH_{аром}), 131.9 (C_{аром}), 133.4 (C_{аром}), 136.1 (C_{аром}), 151.3 (C^{10b}), 157.7 (C²), 158.5 (C⁴), 167.9 (CH₃-C=O). Найдено, %: C 75.69; H 6.69; N 29. C₂₆H₂₇N₃O₂. Вычислено, %: C 75.52; H 6.58; N 10.16.

***N*-{4-Оксо-2-фенил-4,6-дигидро-3*H*-спиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан)-3-ил}-бензамид (10).** Смесь из 2.2 г (6 ммоль) аминокхиназолина **8**, 0.84 г (6 ммоль) хлорангидрида бензойной кислоты и 30 мл абс. бензола кипятили с обратным холодильником в течение 8 ч. После отгонки растворителя образовавшиеся кристал-

лы промывали 80% этанолом и сушили на воздухе. Выход 1.7 г (61%), т.пл. 247–248°C, *R*_f 0.72 (этилацетат–бензол, 1:10). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3224 (NH), 1677 (C=O амид), 1660 (C=O), 1603 (C=C аром). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.48–1.73 м (8H_{циклогептан}), 1.74–1.97 м (2H_{циклогептан}), 2.28–2.49 м (2H_{циклогептан}), 2.94 с (2H, C⁶H₂), 7.18–7.24 м (1H_{аром}), 7.26–7.37 м (3H_{аром}), 7.40–7.48 м (4H_{аром}), 7.49–7.56 м (1H_{аром}), 7.78–7.85 м (4H_{аром}), 8.19–8.24 м (1H_{аром}), 11.37 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 23.9 (CH₂циклогептан), 24.1 (CH₂циклогептан), 29.6 (CH₂циклогептан), 29.9 (CH₂циклогептан), 35.0 (CH₂циклогептан), 36.4 (CH₂циклогептан), 39.9 (C⁶H₂), 40.2 (C⁵), 125.6 (CH_{аром}), 126.1 (CH_{аром}), 126.7 (C^{4a}), 127.1 (2CH_{аром}), 127.2 (CH_{аром}), 127.6 (2CH_{аром}), 127.7 (2CH_{аром}), 128.4 (2CH_{аром}), 129.5 (CH_{аром}), 129.8 (CH_{аром}), 131.4 (C_{аром}), 131.5 (CH_{аром}), 132.0 (C_{аром}), 133.4 (C_{аром}), 136.2 (C_{аром}), 151.4 (C^{10b}), 158.0 (C²), 158.7 (C⁴), 165.0 (NH-C=O). Найдено, %: C 78.43; H 6.31; N 8.90. C₃₁H₂₉N₃O₂. Вычислено, %: C 78.29; H 6.15; N 8.84.

***N*-{4-Оксо-2-фенил-4,6-дигидро-3*H*-спиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан)-3-ил}-карбамотиоилбензамид (11).** Смесь 1.85 г (5 ммоль) аминокхиназолина **8**, 0.815 г (5 ммоль) бензоилизотиоцианата и 30 мл абс. этанола кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали этанолом и сушили на воздухе. Выход 2.12 г (78%), т.пл. 232–233°C, *R*_f 0.76 (этилацетат–бензол, 1:10). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3330–3150 (NH), 1679 (C=O амид), 1661 (C=O), 1602 (C=C аром). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.47–1.73 м (8H_{циклогептан}), 1.74–1.94 м (2H_{циклогептан}), 2.28–2.49 м (2H_{циклогептан}), 2.93 с (2H, C⁶H₂), 7.17–7.22 м (1H_{аром}), 7.25–7.36 м (3H_{аром}), 7.40–7.50 м (4H_{аром}), 7.55–7.62 м (1H_{аром}), 7.87–7.92 м (2H_{аром}), 8.01–8.06 м (2H_{аром}), 8.18–8.23 м (1H_{аром}), 11.55 с (1H, NH), 12.75 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 23.92 (2CH₂циклогептан), 29.7 (CH₂циклогептан), 29.8 (CH₂циклогептан), 35.3 (CH₂циклогептан), 36.0 (CH₂циклогептан), 39.9 (C⁶H₂), 40.2 (C⁵), 125.6 (CH_{аром}), 126.0 (CH_{аром}), 126.9 (2CH_{аром}), 127.0 (C^{4a}), 127.2 (CH_{аром}), 127.7 (2CH_{аром}), 128.6 (2CH_{аром}), 128.7 (2CH_{аром}), 129.4 (CH_{аром}), 129.7 (CH_{аром}), 131.3 (CH_{аром}), 132.0 (C_{аром}), 132.4

(C_{аром}), 133.3 (C_{аром}), 136.2 (C_{аром}), 151.1 (C^{10b}), 157.2 (C²), 157.6 (C⁴), 166.60 (NH–C=O), 182.27 (C=S). Найдено, %: С 71.95; Н 5.79; N 10.64; S 6.18. C₃₂H₃₀N₄O₂S. Вычислено, %: С 71.88; Н 5.66; N 10.48; S 6.00.

3-Амино-1H-спиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан)-2,4(3H,6H)-дион (13). Смесь из 8.4 г (20 ммоль) карбамата **12** [16], 10 мл гидразин гидрата и 50 мл этанола кипятили с обратным холодильником в течение 7 ч, прибавляли к реакционной смеси раствор 1.6 г (30 ммоль) KOH в 20 мл воды и продолжали кипячение еще в течение 4 ч. Охлаждали, прибавляли 50 мл воды и подкисляли 3 мл уксусной кислоты. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, затем этанолом и сушили на воздухе. Выход 7.2 г (86%), т.пл. > 250°C, R_f 0.64 (метанол–бензол, 1:5). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3370–3200 (NH, NH₂), 1705 (2-C=O), 1634 (C=O), 1610 (C=C аром). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.28–1.40 м (2H_{циклогептан}), 1.42–1.69 м (6H_{циклогептан}), 1.71–1.85 м (2H_{циклогептан}), 2.21–2.33 м (2H_{циклогептан}), 2.84 с (2H, C⁶H₂), 5.37 с (2H, NH₂), 7.16–7.31 м (1H_{аром}), 7.23–7.36 м (2H_{аром}), 7.81–7.86 м (1H_{аром}), 11.20 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 24.0 (2CH₂циклогептан), 29.7 (2CH₂циклогептан), 36.0 (2CH₂циклогептан), 39.1 (C⁵), 40.7 (C⁶H₂), 114.6 (C^{4a}), 123.6 (CH_{аром}), 126.3 (CH_{аром}), 126.4 (C_{аром}), 127.7 (CH_{аром}), 129.9 (CH_{аром}), 136.3 (C_{аром}), 140.2 (C^{10b}), 147.8 (C²), 158.6 (C⁴). Найдено, %: С 69.61; Н 6.94; N 13.62. C₁₈H₂₁N₃O₂. Вычислено, %: С 69.43; Н 6.80; N 13.49.

N-{2,4-Диоксо-1H-спиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан)-3(2H,4H,6H)-ил}ацетамид (14). Смесь из 2.0 г (6.4 ммоль) аминосоединения **13**, 2 мл хлорангидрида уксусной кислоты и 20 мл абс. бензола кипятили с обратным холодильником в течение 10 ч. После отгонки этанола к остатку прибавляли 30 мл 50%-го этанола, выпавший осадок отфильтровывали, промывали 50%-ным этанолом и сушили на воздухе. Выход 1.7 г (75%), т.пл. 226–228°C, R_f 0.55 (метанол–бензол, 1:5). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3350–3150 (NH), 1754 (C=O амид), 1703 (2-C=O), 1659 (C=O), 1615 (C=C), 1601 (C=C аром). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.28–1.40 м (2H_{циклогептан}), 1.43–1.69 м (6H_{циклогептан}), 1.69–1.84 м (2H_{циклогептан}),

2.03 с (3H, CH₃), 2.10–2.31 м (2H_{циклогептан}), 2.87 с (2H, C⁶H₂), 7.18–7.24 м (1H_{аром}), 7.25–7.39 м (2H_{аром}), 7.85–7.90 м (1H_{аром}), 10.06 с (1H, NH), 11.06 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 20.1 (CH₃), 23.9 (CH₂циклогептан), 24.0 (CH₂циклогептан), 29.7 (CH₂циклогептан), 29.7 (CH₂циклогептан), 35.8 (CH₂циклогептан), 36.0 (CH₂циклогептан), 39.1 (C⁵), 40.6 (C⁶H₂), 115.1 (C^{4a}), 123.9 (CH_{аром}), 126.2 (CH_{аром}), 126.2 (C_{аром}), 127.7 (CH_{аром}), 130.2 (CH_{аром}), 136.6 (C_{аром}), 142.1 (C^{10b}), 149.5 (C²), 160.0 (C⁴), 167.07 [C(O)–NH]. Найдено, %: С 67.87; Н 6.38; N 11.93. C₂₀H₂₃N₃O₃. Вычислено, %: С 67.97; Н 6.56; N 12.08.

N-{2,4-Диоксо-1H-спиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан)-3(2H,4H,6H)-ил}бензамид (15). Смесь из 2.49 г (8 ммоль) аминосоединения **13**, 1.12 г (8 ммоль) хлорангидрида бензойной кислоты и 30 мл абс. бензола кипятили с обратным холодильником в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждали, прибавляли 30 мл гексана, выпавший осадок отфильтровывали, промывали гексаном и сушили на воздухе. Выход 3.1 г (93%), т.пл. > 250°C, R_f 0.60 (этилацетат–бензол, 1:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3320–3200 (NH), 1728 (2-C=O), 1666 (C=O амид), 1601 (C=C аром). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.33–1.68 м (8H_{циклогептан}), 1.70–1.85 м (2H_{циклогептан}), 2.16–2.34 м (2H_{циклогептан}), 2.89 д (1H, C⁶H₂, J 15.5 Гц), 2.95 д (1H, C⁶H₂, J 15.5 Гц), 7.21–7.26 м (1H_{аром}), 7.28–7.41 м (2H_{аром}), 7.45–7.60 м (3H_{аром}), 7.90–7.96 м (1H_{аром}), 7.99–8.05 м (2H_{аром}), 10.73 с (1H, NH), 11.17 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 24.0 (CH₂циклогептан), 24.1 (CH₂циклогептан), 29.7 (CH₂циклогептан), 29.8 (CH₂циклогептан), 35.9 (CH₂циклогептан), 36.2 (CH₂циклогептан), 39.2 (C⁵), 40.6 (C⁶H₂), 115.2 (C^{4a}), 124.0 (CH_{аром}), 126.3 (CH_{аром}), 126.3 (C_{аром}), 127.7 (2CH_{аром}), 127.8 (CH_{аром}), 127.8 (2CH_{аром}), 130.3 (CH_{аром}), 131.2 (CH_{аром}), 132.0 (C_{аром}), 136.6 (C_{аром}), 142.3 (C^{10b}), 149.7 (C²), 160.2 (C⁴), 164.5 [C(O)–NH]. Найдено, %: С 72.39; Н 6.24; N 10.23. C₂₅H₂₅N₃O₃. Вычислено, %: С 72.27; Н 6.06; N 10.11.

N-{2,4-Диоксо-1H-спиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан)-3(2H,4H,6H)-ил}-4-метилбензамид (16). Смесь из 2.0 г (6.4 ммоль) аминосоединения **13**, 0.98 г (6 ммоль) *n*-толилбензоил хлорида и 20 мл абс. бензола кипятили с обратным холо-

дильником в течение 10 ч. Охлаждали и прибавляли 20 мл этанола. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали этанолом. Выход 2.0 г (73%), т.пл. > 250°C, R_f 0.70 (метанол–бензол, 1:5). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3290–3100 (NH), 1726 (2-C=O), 1666 (C=O), 1613 (C=C аром). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 -CCl $_4$, 1:3), δ , м.д.: 1.32–1.67 м (8H_{циклогептан}), 1.70–1.85 м (2H_{циклогептан}), 2.16–2.34 м (2H_{циклогептан}), 2.45 с (3H, CH $_3$), 2.88 д (1H, C 6 H $_2$, J 15.5 Гц), 2.95 д (1H, C 6 H $_2$, J 15.5 Гц), 7.20–7.41 м (5H_{аром}), 7.88–7.95 м (3H_{аром}), 10.62 с (1H, NH), 11.15 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 -CCl $_4$, 1:3), δ , м.д.: 21.0 (CH $_3$), 24.0 (CH $_2$ циклогептан), 24.1 (CH $_2$ циклогептан), 29.7 (CH $_2$ циклогептан), 29.8 (CH $_2$ циклогептан), 35.8 (CH $_2$ циклогептан), 36.2 (CH $_2$ циклогептан), 39.2 (C 5), 40.6 (C 6 H $_2$), 115.2 (C 4a), 124.0 (CH_{аром}), 126.3 (CH_{аром}), 126.3 (C_{аром}), 127.7 (2CH_{аром}), 127.8 (CH_{аром}), 128.3 (2CH_{аром}), 129.2 (C_{аром}), 130.3 (CH_{аром}), 136.6 (C_{аром}), 141.2 (C_{аром}), 142.3 (C 10b), 149.8 (C 2), 160.2 (C 4), 164.3 [C(O)–NH]. Найдено, %: С 72.85; Н 6.48; N, 9.9. C $_{26}$ H $_{27}$ N $_3$ O $_3$. Вычислено, %: С 72.71; Н 6.34; N 9.78.

1-(3-Хлорофенил)-3-{2,4-диоксо-1H-спиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан)-3(2H,4H,6H)-ил}мочевина (17). Смесь 2.0 г (6.4 ммоль) аминсоединения **13**, 0.98 г (6.4 ммоль) *m*-хлорфенилизотианата и 30 мл абс. бензола кипятили с обратным холодильником в течение 10 ч, охлаждали, прибавляли 10 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из бутанола. Выход 1.5 г (51%), т.пл. > 250°C, R_f 0.58 (метанол–бензол, 1:5). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3320–3150 (NH), 1701 (2-C=O), 1671 (C=O), 1640 (C=O), 1612 (C=C аром). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 -CCl $_4$, 1:3), δ , м.д.: 1.28–1.68 м (8H_{циклогептан}), 1.69–1.84 м (2H_{циклогептан}), 2.09–2.38 м (2H_{циклогептан}), 2.90 с (2H, C 6 H $_2$), 6.90 д.д.д (1H_{аром}, J 7.9, 2.1, 1.0 Гц), 7.15–7.40 м (5H_{аром}), 7.65 т (1H_{аром}, J 2.1 Гц), 7.86–7.92 м (1H_{аром}), 8.45 с (1H, NH), 9.09 с (1H, NH), 11.09 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 -CCl $_4$, 1:3), δ , м.д.: 24.0 (2CH $_2$ циклогептан), 29.7 (2CH $_2$ циклогептан), 36.0 (2CH $_2$ циклогептан), 39.1 (C 5), 40.6 (C 6 H $_2$), 115.2 (C 4a), 116.1 (CH_{аром}), 117.8 (CH_{аром}), 121.1 (CH_{аром}), 123.9 (CH_{аром}), 126.3 (CH_{аром}), 126.3 (C_{аром}), 127.7 (CH_{аром}), 129.2 (CH_{аром}), 130.3 (CH_{аром}), 133.3 (C_{аром}), 136.6 (C_{аром}), 140.8 (C_{аром}), 142.2 (C 10b),

150.3 (C 2), 153.2 [C(O)–NH], 160.8 (C 4). Найдено, %: С 64.72; Н 5.55; Cl 7.79; N 12.18. C $_{25}$ H $_{25}$ ClN $_4$ O $_3$. Вычислено, %: С 64.58; Н 5.42; Cl 7.63; N 12.05.

Фенил {2,4-диоксо-1H-спиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан)-3(2H,4H,6H)-ил}карбамат (18). Смесь 12.0 г (38 ммоль) аминсоединения **13**, 6.57 г (42 ммоль) фенилхлорформиата и 100 мл абс. бензола кипятили с обратным холодильником в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали и прибавляли 50 мл гексана. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 90% этанола. Выход 14.8 г (90%), т.пл. 247–249°C, R_f 0.72 (этилацетат–бензол, 1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3250–3100 (NH), 1776 (C=O карбамат), 1716 (2-C=O), 1654 (C=O), 1612 (C=C аром). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 -CCl $_4$, 1:3), δ , м.д.: 1.35–1.83 м (10H_{циклогептан}), 2.15–2.36 м (2H_{циклогептан}), 2.89 с (2H, C 6 H $_2$), 7.15–7.41 м (8H_{аром}), 7.67 с (1H, NH), 7.69–7.74 м (1H_{аром}), 10.15 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 -CCl $_4$, 1:3), δ , м.д.: 24.6 (2CH $_2$ циклогептан), 30.2 (2CH $_2$ циклогептан), 36.5 (2CH $_2$ циклогептан), 40.0 (C 5), 40.8 (C 6 H $_2$), 116.9 (C 4a), 121.5 (C_{аром}), 123.0 (CH_{аром}), 125.9 (C_{аром}), 126.0 (CH_{аром}), 127.5 (CH_{аром}), 129.0 (CH_{аром}), 129.4 (4CH_{аром}), 131.8 (CH_{аром}), 137.8 (C_{аром}), 142.9 (C 10b), 150.7 (C 2), 151.5 [C(O)–NH], 160.9 (C 4). Найдено, %: С 69.72; Н 5.71; N 9.89. C $_{25}$ H $_{25}$ N $_3$ O $_4$. Вычислено, %: С 69.59; Н 5.84; N, 9.74.

1-Бензил-3-{2,4-диоксо-1H-спиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан)-3(2H,4H,6H)-ил}-мочевина (19). Смесь 2.58 г (6 ммоль) карбамата **18**, 2.6 мл бензиламина и 30 мл бутанола кипятили с обратным холодильником 10 ч. Реакционную смесь охлаждали, прибавляли 30 мл воды, осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход 2.0 г (75%), т.пл. 163–166°C, R_f 0.66 (этилацетат–бензол, 1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3350–3150 (NH), 1717 (2-C=O), 1661 (C=O), 1641 (C=O), 1618 (C=C аром). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 -CCl $_4$, 1:3), δ , м.д.: 1.30–1.43 м (2H_{циклогептан}), 1.44–1.70 м (6H_{циклогептан}), 1.71–1.86 м (2H_{циклогептан}), 2.12–2.37 м (2H_{циклогептан}), 2.88 с (2H, C 6 H $_2$), 4.34 д (2H, NHCH $_2$, J 5.8 Гц), 6.89 т (1H, NH–CH $_2$, J 5.8 Гц), 7.16–7.39 м (8H_{аром}), 7.86–7.91 м (1H_{аром}), 8.15 с (1H, NH), 11.00 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 -CCl $_4$, 1:3), δ , м.д.: 24.0 (2CH $_2$ циклогептан), 29.7 (2CH $_2$ циклогептан), 36.0 (2CH $_2$ циклогептан), 39.1

(C⁵), 40.6 (C⁶H₂), 42.9 (NHCH₂), 115.2 (C^{4a}), 123.9 (CH_{аром}), 126.1 (CH_{аром}), 126.1 (C_{аром}), 126.3 (CH_{аром}), 126.4 (CH_{аром}), 126.9 (2CH_{аром}), 127.7 (2CH_{аром}), 130.2 (CH_{аром}), 136.6 (C_{аром}), 139.7 (C_{аром}), 142.0 (C^{10b}), 150.5 (C²), 156.4 [C(O)–NH], 161.1 (C⁴). Найдено, %: С 70.36; Н 6.48; N 12.75. C₂₆H₂₈N₄O₃. Вычислено, %: С 70.25; Н 6.35; N 12.60.

***N*-{2,4-Диоксо-1*H*-спиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан)-3(2*H*,4*H*,6*H*)-ил}морфолин-4-карбоксамид (20)** синтезирован аналогично, исходя из 2.58 г (6 ммоль) карбамата **18** и 2.58 мл морфолина. Выход 1.5 г (59%), т.пл. 253–255°C, *R*_f 0.73 (этилацетат–бензол, 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3300–3100 (NH), 1721 (2-C=O), 1680 (C=O), 1639 (C=O), 1612 (C=C аром). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.30–1.42 м (2H_{циклогептан}), 1.43–1.69 м (6H_{циклогептан}), 1.70–1.84 м (2H_{циклогептан}), 2.14–2.31 м (2H_{циклогептан}), 2.88 с (2H, C⁶H₂), 3.43–3.52 м (4H_{морфолин}), 3.62–3.71 м (4H_{морфолин}), 7.18–7.24 м (1H_{аром}), 7.25–7.38 м (2H_{аром}), 7.85–7.92 м (1H_{аром}), 8.91 с (1H, NH), 11.00 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆–CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 24.0 (2CH₂циклогептан), 29.8 (2CH₂циклогептан), 36.0 (2CH₂циклогептан), 39.1 (C⁵), 40.7 (C⁶H₂), 43.8 (2CH₂морфолин), 65.8 (2CH₂морфолин), 115.1 (C^{4a}), 123.9 (CH_{аром}), 126.3 (CH_{аром}), 126.3 (C_{аром}), 127.7 (CH_{аром}), 130.2 (CH_{аром}), 136.6 (C_{аром}), 141.9 (C^{10b}), 150.1 (C²), 155.2 [C(O)–NH], 160.8 (C⁴). Найдено, %: С 65.18; Н 6.75; N 13.30. C₂₃H₂₈N₄O₄. Вычислено, %: С 65.08; Н 6.65; N 13.20.

ВЫВОДЫ

Варьированием количеств реагентов, растворителя и условий реакций, исходя из этил 4'-амино-1'*H*-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксилата (β -аминоэфир) разработаны методы синтеза ацил-, диацилпроизводных 1'*H*-спиро[циклогептан-1,2'-нафталинового] ряда и 2'-замещенных спиро(циклогептан-1,5'-напто-[1,2-*d*][1,3]оксазин)-4'(6'*H*)-онов. Взаимодействие указанного аминоэфира с гидразин гидратом привело к получению производного бензо[*g*]индазола. Разработаны методы синтеза 3-амино-2-фенил-3*H*-спиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан)-4(6*H*)-она (амин-8) и 3-амино-1*H*-спиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан)-2,4(3*H*,6*H*)-диона (амин-13), из которых получены соответствующи-

щие амидопроизводные. На базе амина-13 синтезированы ди- и тризамещенные мочевины.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shafi S.S., Kumar S.S. *Intern. J. Chem.Tech. Res. (USA)*. **2015**, 8, 164–169
2. Wu L., Zhang Ch. *RSC Adv.* **2016**, 34, 28555–28562. doi 10.1039/C6RA03323G
3. Nowak M., Fornal E., Kontek R., Sroczyński D., Józwiak A., Augustowska E., Warpas A., Adamczyk M., Malinowski Z. *Arkivoc.* **2018**, vii, 248–265. doi 10.24820/ark.5550190.p010.739
4. Keshari A.K., Singh A.K., RaJ V., Rai A., Trivedi P., Ghosh B., Kumar U., Rawat A., Kumar D., Saha S. *Drug Des. Devel. Ther.* **2017**, 11, 1623–1642. doi 10.2147/DDDT.S136692
5. Kantin G.P., Krasavin M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 918–922. doi 10.1007/s10593-017-1985-0
6. Kamela M.M., Zaghyary W.A., Al-Wablic R.I., Anwar M.M. *Egypt. Pharm. J.* **2016**, 15, 98–131.
7. Pozharskii A.F., Ozeryanskii V.A., Mikshiev V.Y., Antonov A.S., Chernyshev A.V., Metelitsa A.V., Borodkin G.S., Fedik N.S., Dyablo O.V. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 5574–5587. doi 10.1021/acs.joc.6b00917
8. Mikshiev V.Y., Antonov A.S., Pozharskii A.F. *Org. Lett.* **2016**, 18, 2872–2875. doi 10.1021/acs.joc.6b00917
9. Sahoo M., Jena L., Daf S., Kumar S. *Genomics Inform.* **2016**, 14, 104–111. doi 10.5808/GI.2016.14.3.104
10. Rui J., Xu X., Yang Y., Huang J., Xu H., Wang. Sh. *Chem. Ind. Forest Prod.* **2016**, 36, 2872–2875.
11. Malinowski Z., Fornal E., Warpas A., Nowak M. *Monatsh. Chem.* **2018**, 9, 1999–2011. doi 10.1007/s00706-018-2268-x
12. Ebied M.Y., Zaghyary W.A., Amin K.M., Hammad Sh.F. *J. Adv. Pharm. Res.* **2017**, 1, 216–227. doi 10.21608/aprh.2017.4043
13. Григорян Н.П., Маркосян А.И., Григорян А.С., Пароникян Р.Г. *Хим. ж. Арм.* **2020**, 73, 74–82.
14. Kantin G.P., Krasavin M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 918–922. doi 10.1007/s10593-017-1985-0
15. Маркосян А.И., Айрапетян К.К., Габриелян С.А., Ширинян В.З., Мамян С.С., Авакимян Д.А., Степанян Г.М. *ЖОрХ.* **2018**, 54, 604–611. [Markosyan A.I., Hayrapetyan K.K., Gabrielyan S.H., Shirinyan V.Z., Mamyanyan S.S., Avakimyan J.A., Stepanyan G.M.]

- Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 606–613.] doi 10.1134/S1070428018040152
16. Gomha S.M., Abbas E.M. H., Farghaly T.A. *J. Het. Chem.* **2017**, *54*, 610–617. doi 10.1002/jhet.2632
17. Маркосян А.И., Айвазян А.С., Габриелян С.А., Мамян С.С., Арсенян Ф.Г., Мурадян Р.Е., Авакимян Дж.А. *Хим.-фарм. ж.* **2020**, *54*, 21–25. [Markosyan A.I., Ayvazyan A.S., Gabrielyan S.H., Mamyuan S.S., Arsenyan F.H., Muradyan R.E., Avakimyan J.A. *Pharm. Chem. J.* **2020**, *54*, 449–454.] doi 10.1007/s11094-020-02221-y
18. Markosyan A.I., Nakopyan Kh.S., Gabrielyan S.H., Mamyuan S.S., Ayvazyan A.G., Arsenyan F.H., Muradyan R.E. *Electron. J. Nat. Sci. NAS RA.* **2018**, *30*, 39–42.
19. Маркосян А.И., Айрапетян К.К., Габриелян С.А., Мамян С.С., Арсенян Ф.Г., Авакимян Дж.А., Мурадян Р.Е. *Хим. ж. Арм.* **2018**, *71*, 377–388.
20. Markosyan A.I., Nakopyan Kh.S., Ayvazyan A.S., Mamyuan S.S., Ayvazyan A.G., Tamazyan R.A., Arsenyan F.H., Stepanyan H.M. *Chem. J. Arm.* **2018**, *71*, 596–608.
21. Markosyan A.I., Ayvazyan A.S., Gabrielyan S.H., Mamyuan S.S. *Chem. J. Arm.* **2019**, *72*, 469–482.
22. Markosyan A.I., Ayvazyan A.S., Gabrielyan S.H., Makaryan G.M., Mamyuan S.S. *Electron. J. Nat. Sci. NAS RA.* **2020**, *34*, 22–27.

Synthesis and Some Transformations of 3-Amino-spiro(benzo[*h*]quinazoline-5,1'-cycloheptanes)

A. I. Markosyan*, A. S. Ayvazyan, S. A. Gabrielyan, and S. S. Mamyuan

*Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry of NAS RA,
prosp. Azatutyan, 26, Yerevan, 0014 Armenia
e-mail: ashot@markosyan.am

Received December 11, 2020; revised December 26, 2020; accepted December 28, 2020

Methods for the synthesis of acyl-, diacyl derivatives, 1'*H*-spiro[cycloheptane-1,2'-naphthalene series and 2'-substituted spiro(cycloheptane-1,5'-naphtho[1,2-*d*][1,3]oxazin)-4'(6'*H*)-ones were developed by varying the amount of reagents, solvent, and reaction conditions starting from ethyl 4'-amino-1'*H*-spiro[cycloheptane-1,2'-naphthalene]-3'-carboxylate (β -aminoester). The interaction of this aminoester with hydrazine hydrate resulted in the derivative benzo[*g*]indazole. Methods for the synthesis of 3-amino-2-phenyl-3*H*-spiro(benzo[*h*]quinazoline-5,1'-cycloheptan)-4(6*H*)-one (amine-8) and 3-amino-1*H*-spiro(benzo[*h*]quinazoline-5,1'-cycloheptan)-2,4(3*H*,6*H*)-dione (amine-13), from which the corresponding amidoderivatives were obtained. On the basis of amine-13, di- and trisubstituted ureas were synthesized.

Keywords: spiro, β -aminoester, acyl derivative, 1,3-oxazine, benzo[*g*]indazole, benzo[*h*]quinazoline, 3-amino derivatives, carbamate, substituted ureas

СИНТЕЗ 1,2,3,4-ТЕТРАЗОЛЬНЫХ И 1,2,4-ОКСАДИАЗОЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА МАЛЕОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2021 г. Е. В. Третьякова*

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

Поступила в редакцию 12.12.2020 г.
После доработки 26.12.2020 г.
Принята к публикации 29.12.2020 г.

На основе нитрильных производных метилового эфира малеопимаровой кислоты, синтезированных из имида и *N*-гидроксимида метил малеопимарата, с использованием реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилов к азидам синтезированы новые 1,2,3,4-тетразольные производные. В результате амидоксимирования нитрильных производных метил малеопимарата получены амидоксимы, реакцией которых с ацетилом хлористым осуществлен синтез гетероциклических производных с фрагментом 1,2,4-оксадиазола.

Ключевые слова: дитерпеноиды, диеновые аддукты, малеопимаровая кислота, 1,2,3,4-тетразолы, 1,2,4-оксадиазолы

DOI: 10.31857/S0514749221030101

ВВЕДЕНИЕ

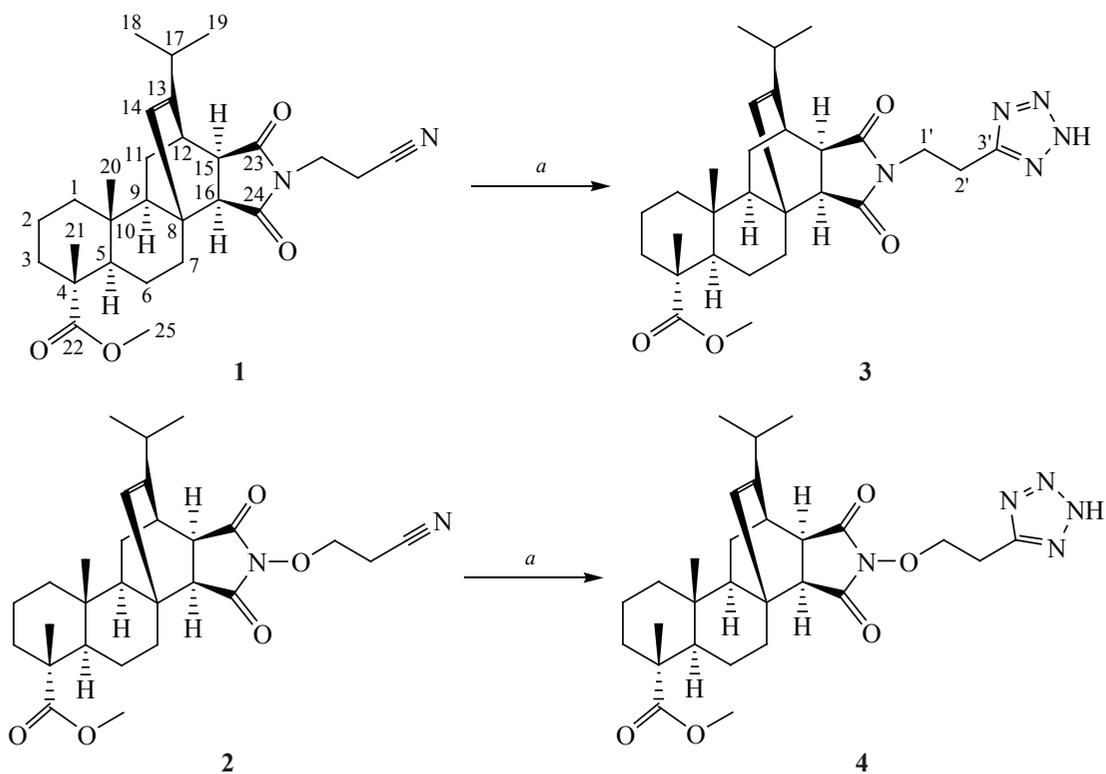
Диеновые аддукты левопимаровой кислоты, основного метаболита сосновой живицы *Pinus Silvestris*, с малеиновым ангидридом и *n*-бензохиноном (малеопимаровая и хинопимаровые кислоты) выступают удобными и доступными синтонами для получения на их основе различных производных с широким спектром биологических свойств и применения [1]. Малепимаровая кислота, имеющая в своем составе ангидридную реакционноспособную группу, часто используется для получения различных гетероциклических производных, обладающих разнообразными фармакологическими свойствами [2–4]. Так, введение в ангидридное кольцо малеопимаровой кислоты азотсодержащих фрагментов приводит к производным с фунгицидной, нематоцидной, бактериальной, цитотоксической и другими видами активности [5–7].

Ранее нами был разработан эффективный метод модификации ангидридного кольца метилового эфира малеопимаровой кислоты с помощью реакции цианэтилирования [4]. Продолжая исследования в области химических трансформаций и фармакологических свойств аддуктов левопимаровой кислоты [8–10], мы провели модификацию нитрильных производных метилового эфира малеопимаровой кислоты по ангидриднему циклу и разработали удобные методы синтеза дитерпеновых гетероциклических производных с фрагментами 1,2,3,4-тетразола и 1,2,4-оксадиазола.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для синтеза производных абиетановых дитерпеноидов, содержащих 1,2,3,4-тетразольный и 1,2,4-оксадиазольный заместители в ангидридном цикле метилового эфира малеопимаровой

Схема 1



Реагенты и условия: *a.* NaN_3 , NH_4Cl , ДМФА, 60°C , 153°C , 8 ч.

кислоты использовали нитрильные производные **1** и **2**, синтезированные нами ранее из имида и *N*-гидросимида метил малеопимарата с хорошими выходами [4].

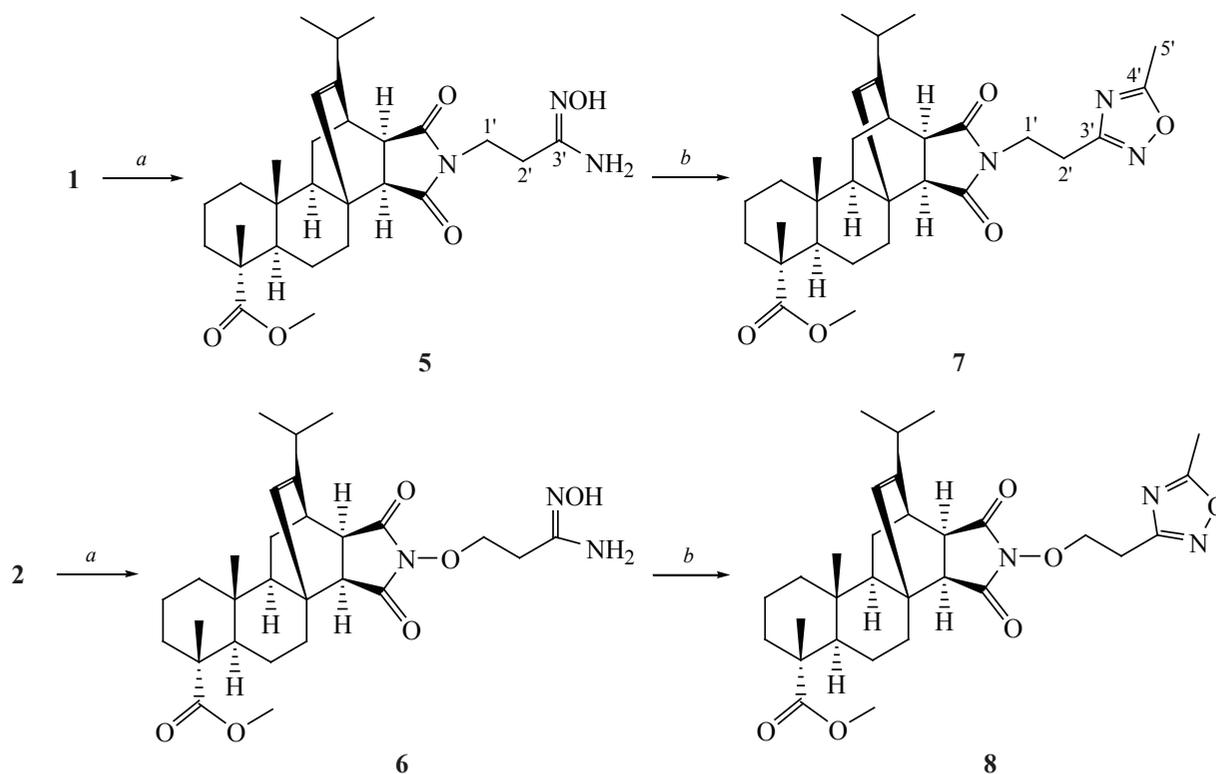
Синтез (тетразол-3'-ил)этил- и (тетразол-3'-ил)-этоксипроизводных **3** и **4** осуществляли с использованием реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилов к азидам [11]. В результате взаимодействия цианэтокси- и цианэтильных производных метилового эфира малеопимаровой кислоты **1** и **2** с азидом натрия в диметилформамиде в присутствии хлорида аммония синтезированы дитерпеновые тетразолы **3** и **4** с выходами 69 и 61% соответственно (схема 1).

Для синтеза гетероциклических дитерпеновых производных, содержащих 1,2,4-оксадиазольный цикл, использовали реакцию нитрилов с солянокислым гидросиламином в присутствии основания с последующей замыканием полученных амидоксимов в оксадиазольный цикл при помощи ангидридов или хлорангидридов карбоновых кислот [12]. Оксимированием нитрильных производных

метилового эфира малеопимаровой кислоты **1** или **2** с солянокислым гидросиламином при кипячении в этаноле в присутствии NaHCO_3 синтезированы дитерпеновые амидоксимы **5** и **6** с выходами 73 и 65% соответственно. Реакцией амидоксимов **5** и **6** с хлористым ацетилем в хлористом метиле при комнатной температуре получены 1,2,4-оксадиазолы **7** и **8** с выходами 80 и 84% после колоночной хроматографии (схема 2).

Структура синтезированных соединений **3–8** установлена с помощью ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии. В спектрах ЯМР ^{13}C всех синтезированных соединений отсутствуют сигналы в области $\delta \sim 117$ м.д., соответствующие атому углерода $\text{C}\equiv\text{N}$ -группы. В спектрах ЯМР ^1H гетероциклических производных **3**, **4** наблюдается сигнал NH-группы тетразольного цикла в области δ 9.28 и 9.16 м.д., сигналы метиленовых протонов (тетразолил)-этильного и этоксильного фрагментов проявляются в виде мультиплетов в области (δ 2.87–2.90 и 2.45–2.63 м.д.) и (δ 3.77–3.79 и 3.76–3.79 м.д.), соответственно. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **3**, **4** сигналы атомов углерода $\text{C}^{3'}$ обнаруживаются

Схема 2



Реагенты и условия: *a.* $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, NaHCO_3 , EtOH , 78°C , 6 ч; *b.* AcCl , CH_2Cl_2 , 22°C , 24 ч.

в области δ 168.17 и 167.23 м.д. Спектры ЯМР ^1H амидоксимов **5** и **6** содержат сигналы NH_2 и NOH групп в области δ 6.12 и 6.04 м.д., в спектрах ЯМР ^{13}C наблюдаются сигналы в области δ 154.06 и 155.31 м.д., соответствующие атому углерода C^3 амидоксимов. В спектрах ЯМР ^{13}C гетероциклических производных **7** и **8** присутствуют характерные синглетные сигналы атомов углерода C^3 (δ 170.83 и 170.13 м.д.) и C^4 (δ 167.19 и 166.57 м.д.) соответственно, свидетельствующие об образовании 1,2,4-оксадиазольного цикла.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определяли на микрошлифе «Voetius». Оптическое поглощение измеряли на поляриметре «Perkin-Elmer 241 MC» (Германия) в трубке длиной 1 дм. ТСХ-анализ проводили на пластинках Сорбфил (ЗАО Сорбполимер, Россия), используя систему растворителей хлороформ–этилацетат, 40:1. Вещества обнаруживали 10% раствором серной кислоты с последующим нагреванием при $100\text{--}120^\circ\text{C}$ в течение 2–3 мин. Элементный анализ осуществляли на

СННС-анализаторе EuroEA-3000, основным стандарт ацетанилид. Колоночную хроматографию проводили на SiO_2 (Silica 60, Macherey-Nagel). Масс-спектры соединений снимали на приборе Thermo Finnigan MAT 95 XP. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C и зарегистрированы на импульсном спектрометре «Bruker» Avance III с рабочей частотой 500.13 (^1H) и 125.47 (^{13}C) МГц с использованием 5 мм датчика с Z-градиентом PABBO при постоянной температуре образца 298 К. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C приведены в м.д. относительно сигнала внутреннего стандарта тетраметилсилана (ТМС).

Общая методика синтеза соединений 3 и 4. К смеси 10 ммоль (0.65 г) азидата натрия и 10 ммоль (0.53 г) хлорида аммония в 20 мл ДМФА при перемешивании добавляли 1 ммоль (0.47 г) соединения **1** или 1 ммоль (0.48 г) соединения **2**. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 8 ч, затем разбавляли хлористым метилом, промывали 10% водным раствором соляной кислоты и водой до нейтральной реакции, сушили над CaCl_2 и упаривали. Остаток очищали колоночной

хроматографией на SiO₂, используя хлористый метилен в качестве элюента.

Метил 13-изопропил-4,10-диметил-23,24-диоксо-*N*-[2'-(2*H*-тетразол-3'-ил)этил]гексадекагидро-8,12-этенонафто[2,1-*e*]изоиндол-4-карбоксилат (3). Выход 0.35 г (69%). *R*_f 0.24, т.пл. 134–136°C. [α]_D²⁰ +17.9° (*c* 0.025, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.60 с (3H, H²⁰), 0.65–0.90 м (5H, H^{1a}, H^{2a,e}, H^{3a,e}), 1.00 д (3H, H¹⁸, *J* 6.9 Гц), 1.15 д (3H, H¹⁹, *J* 7.0 Гц), 1.21–1.81 м (9H, H^{1e}, H⁵, H^{6a,e}, H^{7a,e}, H⁹, H^{11a,e}), 1.30 с (3H, H²¹), 2.25 д (1H, H¹⁷, *J* 8.4 Гц), 2.40–2.44 м (1H, H¹⁶), 2.70–2.76 м (1H, H¹⁵), 2.87–2.90 м (2H, H²), 3.08 д (1H, H¹², *J* 8.4 Гц), 3.66 с (3H, H²⁵), 3.77–3.79 м (2H, H¹), 5.50 с (1H, H¹⁴), 9.28 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 15.49 (C²⁰), 16.70 (C¹⁹), 16.94 (C²), 20.00 (C¹⁸), 20.58 (C²¹), 21.52 (C⁶), 29.74 (C¹¹), 30.71 (C¹), 32.77 (C¹⁷), 34.61 (C⁷), 35.64 (C¹²), 36.42 (C³), 37.58 (C¹⁰), 37.86 (C¹), 40.33 (C⁸), 45.63 (C¹⁵), 46.95 (C⁴), 47.70 (C²), 49.19 (C⁵), 53.00 (C¹⁶), 54.06 (C⁹), 55.01 (C²⁵), 125.14 (C¹⁴), 148.06 (C¹³), 168.17 (C³), 171.18 (C²³), 172.90 (C²⁴), 178.27 (C²²). Найдено, %: С 65.72; Н 7.89; N 13.93. C₂₈H₃₉N₅O₄. Вычислено, %: С 65.99; Н 7.71; N 13.74. *M* 509.64.

Метил 13-изопропил-4,10-диметил-23,24-диоксо-*N*-[2'-(2*H*-тетразол-3'-ил)этокси]гексадекагидро-8,12-этенонафто[2,1-*e*]изоиндол-4-карбоксилат (4). Выход 0.32 г (61%). *R*_f 0.22, т.пл. 114–116°C. [α]_D²⁰ +27.1° (*c* 0.015, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.50 с (3H, H²⁰), 0.80–0.87 м (1H, H^{1a}), 0.89 д (3H, H¹⁸, *J* 6.9 Гц), 0.98 д (3H, H¹⁹, *J* 7.0 Гц), 1.11 с (3H, H²¹), 1.18–1.81 м (12H, H^{1e}, H^{2a,e}, H^{3a,e}, H⁵, H^{6a,e}, H^{7a}, H⁹, H^{11a,e}), 2.18–2.23 м (1H, H¹⁷), 2.36 уш.с (1H, H¹⁶), 2.45–2.63 м (3H, H^{7e}, H²), 2.75 уш.с (1H, H¹⁵), 3.04 с (1H, H¹²), 3.60 с (3H, H²⁵), 3.76–3.79 м (2H, H¹), 5.45 с (1H, H¹⁴), 9.16 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 16.75 (C²⁰), 16.82 (C¹⁹), 16.91 (C²), 19.94 (C¹⁸), 20.51 (C²¹), 21.57 (C⁶), 25.71 (C²), 27.07 (C¹¹), 32.67 (C¹⁷), 34.68 (C⁷), 35.58 (C¹²), 36.62 (C³), 37.56 (C¹⁰), 37.88 (C¹), 40.32 (C⁸), 45.61 (C¹⁵), 46.98 (C⁴), 49.29 (C⁵), 51.94 (C¹⁶), 53.01 (C⁹), 53.08 (C²⁵), 65.69 (C¹), 124.11 (C¹⁴), 148.03 (C¹³), 167.23 (C³), 171.28 (C²⁴), 177.29 (C²³), 179.02 (C²²). Найдено, %: С 64.02; Н 7.47; N 13.50. C₂₈H₃₉N₅O₅. Вычислено, %: С 63.98; Н 7.48; N 13.32. *M* 525.64.

Общая методика синтеза соединений 5 и 6.

К раствору 8.0 ммоль (0.56 г) NH₂OH·HCl в 10 мл этанола добавляли 4.0 ммоль (0.34 г) NaHCO₃ и раствор 1 ммоль (0.47 г) соединения 1 или 1 ммоль (0.48 г) соединения 2 в 20 мл этанола. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 6 ч, охлаждали до комнатной температуры и выливали в 10% водный раствор соляной кислоты. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтрального значения pH и сушили на воздухе. Остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂, используя систему петролейный эфир–этилацетат 1:1.

Метил *N*-[3'-амино-3'-(гидроксиимино)пропил]-13-изопропил-4,10-диметил-23,24-диоксогексадекагидро-8,12-этенонафто[2,1-*e*]изоиндол-4-карбоксилат (5). Выход 0.36 г (73%). *R*_f 0.54, т.пл. 166–168°C. [α]_D²⁰ +33.9° (*c* 0.01, CH₂Cl₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.61 с (3H, H²⁰), 0.65–0.90 м (5H, H^{1a}, H^{2a,e}, H^{3a,e}), 1.02 д (3H, H¹⁸, *J* 6.9 Гц), 1.17 д (3H, H¹⁹, *J* 7.0 Гц), 1.21–1.81 м (9H, H^{1e}, H⁵, H^{6a,e}, H^{7a,e}, H⁹, H^{11a,e}), 1.30 с (3H, H²¹), 2.25 д (1H, H¹⁷, *J* 8.4 Гц), 2.40–2.44 м (1H, H¹⁶), 2.70–2.76 м (1H, H¹⁵), 2.85–2.87 м (2H, H²), 3.08 д (1H, H¹², *J* 8.4 Гц), 3.65 с (3H, H²⁵), 3.75–3.77 м (2H, H¹), 5.48 с (1H, H¹⁴), 6.12 уш.с (3H, NH₂, NOH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 15.47 (C²⁰), 16.70 (C¹⁹), 16.91 (C²), 19.98 (C¹⁸), 20.33 (C²¹), 21.48 (C⁶), 29.77 (C¹¹), 32.55 (C¹), 32.77 (C¹⁷), 34.10 (C²), 34.61 (C⁷), 35.66 (C¹²), 36.72 (C³), 37.33 (C¹⁰), 37.99 (C¹), 40.37 (C⁸), 45.80 (C¹⁵), 47.05 (C⁴), 49.25 (C⁵), 53.11 (C¹⁶), 53.96 (C⁹), 54.91 (C²⁵), 124.98 (C¹⁴), 148.26 (C¹³), 173.14 (C³), 173.28 (C²³), 173.94 (C²⁴), 179.11 (C²²). Найдено, %: С 67.32; Н 8.37; N 8.93. C₂₈H₄₁N₃O₅. Вычислено, %: С 67.31; Н 8.27; N 8.41. *M* 499.64.

Метил *N*-{[3'-амино-3'-(гидроксиимино)пропил]окси}-13-изопропил-4,10-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-8,12-этенонафто[2,1-*e*]изоиндол-4-карбоксилат (6). Выход 0.33 г (65%). *R*_f 0.60, т.пл. 158–160°C. [α]_D²⁰ +11.7° (*c* 0.01, CH₂Cl₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.55 с (3H, H²⁰), 0.82–0.89 м (1H, H^{1a}), 0.90 д (3H, H¹⁸, *J* 6.9 Гц), 0.98 д (3H, H¹⁹, *J* 7.0 Гц), 1.15 с (3H, H²¹), 1.18–1.81 м (12H, H^{1e}, H^{2a,e}, H^{3a,e}, H⁵, H^{6a,e}, H^{7a}, H⁹, H^{11a,e}), 2.18–2.23 м (1H, H¹⁷), 2.39 уш.с (1H, H¹⁶), 2.48–2.66 м (3H, H^{7e}, H²), 2.77 уш.с (1H, H¹⁵), 3.02 с (1H, H¹²), 3.59 с (3H, H²⁵), 3.91–4.03 м (2H, H¹), 5.45 с

(1H, H¹⁴), 6.04 уш.с (3H, NH₂, NOH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 16.77 (C²⁰), 16.88 (C¹⁹), 17.05 (C²), 19.99 (C¹⁸), 20.51 (C²¹), 21.57 (C⁶), 26.17 (C²), 27.08 (C¹¹), 32.67 (C¹⁷), 34.66 (C⁷), 35.58 (C¹²), 36.62 (C³), 37.56 (C¹⁰), 37.88 (C¹), 40.32 (C⁸), 45.60 (C¹⁵), 47.02 (C⁴), 49.33 (C⁵), 51.72 (C¹⁶), 52.95 (C⁹), 53.00 (C²⁵), 65.14 (C¹), 124.09 (C¹⁴), 148.21 (C¹³), 171.39 (C²⁴), 172.83 (C³), 176.13 (C²³), 179.02 (C²²). Найдено, %: С 65.30; Н 8.00; N 8.20. C₂₈H₄₁N₃O₆. Вычислено, %: С 65.22; Н 8.01; N 8.15. M 515.64.

Общая методика синтеза соединений 7 и 8.

К раствору 1.0 ммоль (0.47 г) соединения **1** или 1.0 ммоль (0.48 г) соединения **2** в 10 мл CH₂Cl₂ добавляли 1.3 ммоль (0.18 мл) хлористого ацетила. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 24 ч, затем промывали 10% раствором соляной кислоты и водой, сушили над CaCl₂ и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂, используя хлористый метилен в качестве элюента.

Метил 13-изопропил-4,10-диметил-N-[2'-(4'-метил-1,2,4-оксадиазол-3'-ил)этил]-1,3-диоксогексадекагидро-8,12-этенонафто[2,1-е]изоиндол-4-карбоксилат (7). Выход 0.42 г (80%). R_f 0.40, т.пл. 122–124°C. [α]_D²⁰ +30.1° (с 0.025, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.60 с (3H, H²⁰), 0.66–0.90 м (5H, H^{1a}, H^{2a,e}, H^{3a,e}), 1.01 д (3H, H¹⁸, J 6.9 Гц), 1.17 д (3H, H¹⁹, J 7.0 Гц), 1.21–1.81 м (9H, H^{1e}, H⁵, H^{6a,e}, H^{7a,e}, H⁹, H^{11a,e}), 1.30 с (3H, H²¹), 2.25 д (1H, H¹⁷, J 8.4 Гц), 2.33 с (3H, H⁵), 2.40–2.45 м (1H, H¹⁶), 2.70–2.76 м (1H, H¹⁵), 2.85–2.87 м (2H, H²), 3.08 д (1H, H¹², J 8.4 Гц), 3.65 с (3H, H²⁵), 3.75–3.77 м (2H, H¹), 5.40 с (1H, H¹⁴). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 15.69 (C²⁰), 16.55 (C¹⁹), 16.77 (C⁵), 17.21 (C²), 20.01 (C¹⁸), 20.33 (C²¹), 21.48 (C⁶), 23.77 (C²), 29.77 (C¹¹), 32.88 (C¹), 33.07 (C¹⁷), 34.61 (C⁷), 35.66 (C¹²), 36.72 (C³), 37.33 (C¹⁰), 37.99 (C¹), 40.37 (C⁸), 45.80 (C¹⁵), 47.05 (C⁴), 49.25 (C⁵), 53.11 (C¹⁶), 53.96 (C⁹), 54.91 (C²⁵), 124.42 (C¹⁴), 147.99 (C¹³), 167.19 (C⁴), 170.83 (C³), 174.28 (C²³), 176.55 (C²⁴), 179.22 (C²²). Найдено, %: С 68.85; Н 7.90; N 8.00. C₃₀H₄₁N₃O₅. Вычислено, %: С 68.81; Н 7.89; N 8.02. M 523.66.

Метил 13-изопропил-4,10-диметил-N-[2'-(4'-метил-1,2,4-оксадиазол-3'-ил)этокси]-1,3-диоксогексадекагидро-8,12-этенонафто[2,1-е]изоиндол-4-карбоксилат (8). Выход 0.45 г (84%).

R_f 0.44, т.пл. 118–120°C. [α]_D²⁰ +20.3° (с 0.015, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.56 с (3H, H²⁰), 0.82–0.89 м (1H, H^{1a}); 0.90 д (3H, H¹⁸, J 6.9 Гц), 0.98 д (3H, H¹⁹, J 7.0 Гц), 1.15 с (3H, H²¹), 1.18–1.81 м (12H, H^{1e}, H^{2a,e}, H^{3a,e}, H⁵, H^{6a,e}, H^{7a}, H⁹, H^{11a,e}), 2.18–2.23 м (1H, H¹⁷), 2.30 с (3H, H⁵), 2.41 уш.с (1H, H¹⁶), 2.48–2.66 м (3H, H^{7e}, H²), 2.78 уш.с (1H, H¹⁵), 3.02 с (1H, H¹²), 3.60 с (3H, H²⁵), 4.01–4.08 м (2H, H¹), 5.45 с (1H, H¹⁴). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 16.66 (C²⁰), 16.92 (C⁵), 17.08 (C¹⁹), 17.11 (C²), 20.15 (C¹⁸), 20.51 (C²¹), 21.57 (C⁶), 26.17 (C²), 27.08 (C¹¹), 32.67 (C¹⁷), 34.66 (C⁷), 35.58 (C¹²), 36.62 (C³), 37.56 (C¹⁰), 37.88 (C¹), 40.32 (C⁸), 45.60 (C¹⁵), 47.02 (C⁴), 49.33 (C⁵), 51.72 (C¹⁶), 52.95 (C⁹), 53.00 (C²⁵), 65.39 (C¹), 124.52 (C¹⁴), 148.31 (C¹³), 166.57 (C⁴), 170.13 (C³), 171.22 (C²⁴), 175.99 (C²³), 179.09 (C²²). Найдено, %: С 66.75; Н 7.68; N 7.82. C₃₀H₄₁N₃O₆. Вычислено, %: С 66.77; Н 7.66; N 7.79. M 539.66.

ВЫВОДЫ

На основе химических трансформаций метилового эфира малеопимаровой кислоты по ангидридному циклу предложен удобный метод синтеза дитерпеновых гетероциклов, содержащих в своем составе тетраольный и оксадиазольный циклы.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Толстикова Г.А., Толстикова Т.Г., Шульц Э.Э., Толстикова С.Е., Хвостов М.В. *Смоляные кислоты хвойных России. Химия, фармакология*. Новосибирск: Академическое изд-во «ГЕО», 2011.
2. Хабибуллина Г.Р., Федотова Е.С., Третьякова Е.В., Тюмкина Т.В., Парфенова Л.В., Ибрагимов А.Г. *ЖОХ*. 2019, 89, 29–36. [Khabibullina G.R., Fedotova E.S., Tretyakova E.V., Tyumkina T.V., Parfenova L.V., Ibragimov A.G. *Russ. J. Gen. Chem.* 2019, 89, 25–31.] doi 10.1134/S1070363219010055
3. Rakhimova E.B., Kirsanov V.Yu., Tret'yakova E.V., Khalilov L.M., Ibragimov A.G., Dzhemileva L.U.,

- D'yakonov V.A., Dzhemilev U.M. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 21039–21048. doi 10.1039/d0ra03209c
- Третьякова Е.В., Салимова Е.В., Парфенова Л.В. *Биоорг. хим.* **2018**, *44*, 554–559. [Tret'yakova E.V., Salimova E.V., Parfenova L.V. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2018**, *44*, 547–552.] doi 10.1134/S1068162018050175
 - Schuller W.H., Minor J.C., Block S.S., Lawrence R.V. Пат. US3636215A, **1972**. США.
 - Wang J., Chen Y.P., Yao K., Wilbon P.A., Zhang W., Ren L., Zhou J., Nagarkatti M., Wang Ch., Chu F., He X., Decho A.W., Tang Ch. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 916–918. doi 10.1039/C1CC16432E
 - Yao G.-Y., Ye M.-Y., Huang R.-Zh., Li Y.-J., Zhu Y.-T., Pan Y.-M., Liao Zh.-X., Wang H.-Sh. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 6755–6758. doi 10.1016/j.bmcl.2013.10.028
 - Tretyakova E.V., Smirnova I.E., Salimova E.V., Odinokov V.N. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 6543–6550. doi 10.1016/j.bmc.2015.09.006
 - Третьякова Е.В., Салимова Е.В., Шакурова Э.Р., Парфенова Л.В., Одиноков В.Н. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 1664–1667. [Tret'yakova E.V., Salimova E.V., Shakurova E.R., Parfenova L.V., Odinokov V.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 1701–1704.] doi 10.1134/S1070428017110161
 - Tretyakova E.V., Salimova E.V., Parfenova L.V. *Nat. Prod. Res.* **2020**, doi 10.1080/14786419.2020.1762187
 - Malik M.A., Wani M.Y., Al-Thabaiti Sh.A., Shiekh R.A. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2014**, *78*, 15–37. doi 10.1007/s10847-013-0334-x
 - Baykov S., Semenov A., Tarasenko M., Boyarskiy V.P. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152403. doi 10.1016/j.tetlet.2020.152403

Synthesis of Maleopimaric Acid Methyl Ether 1,2,3,4-Tetrazole and 1,2,4-Oxadiazole Derivatives

E. V. Tret'yakova*

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

Received December 12, 2020; revised December 26, 2020; accepted December 29, 2020

On the basis of methyl maleopimaric acid methyl ester nitrile derivatives, synthesized from methyl maleopimarate imide and *N*-hydroxyimide, using the 1,3-dipolar cycloaddition of nitriles to azides new 1,2,3,4-tetrazole derivatives were synthesized. As a result of amidoximation of methyl maleopimarate nitrile derivatives, amidoximes were obtained, the reaction of which with acetyl chloride carried out the synthesis of heterocyclic derivatives with a 1,2,4-oxadiazole fragment.

Keywords: diterpenoids, diene adducts, maleopimaric acid, 1,2,3,4-tetrazoles, 1,2,4-oxadiazoles

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЕ 3-ФЕНИЛ-1*H*-[1,4]ОКСАЗИНО[4,3-*a*]БЕНЗИМИДАЗОЛ-1-ОНА В 4-ФЕНИЛ-2,5-ДИГИДРО-1*H*-[1,2,5]ТРИАЗЕПИНО-[5,4-*a*]БЕНЗИМИДАЗОЛ-1-ОН

© 2021 г. А. О. Харанеко*, Т. М. Пехтерева, О. И. Харанеко

ГУ «Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко»,
Украина, 83114 Донецк, ул. Р. Люксембург, 70
*e-mail: antonhar08@rambler.ru

Поступила в редакцию 13.12.2020 г.

После доработки 25.12.2020 г.

Принята к публикации 26.12.2020 г.

Предложен метод синтеза 3-фенил-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазол-1-она -первого представителя новой гетероциклической системы бензимидазоло- α -пиронов и изучено его превращение в 4-фенил-2,5-дигидро-1*H*-[1,2,5]триазепино[5,4-*a*]бензимидазол-1-он в реакции с гидразингидратом.

Ключевые слова: метил 1-(2-оксо-2-фенилэтил)-1*H*-бензимидазол-2-карбоксилат, 3-фенил-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазол-1-он, 2-(1*H*-бензимидазол-1-ил)-1-фенилэтанон, 4-фенил-2,5-дигидро-1*H*-[1,2,5]-триазепино[5,4-*a*]бензимидазол-1-он, 3-фенилпиразино[1,2-*a*]бензимидазол-1(2*H*)-он

DOI: 10.31857/S0514749221030113

ВВЕДЕНИЕ

Интерес к гетероконденсированным 1,2,5-триазепинам связан с широким спектром их биологической активности [1]. Однако создание лекарственных препаратов на их основе сдерживается малой доступностью таких соединений. В природе они не встречаются, единственный источник такого рода структур – органический синтез. К сожалению, в литературе отсутствуют систематические исследования методов сборки и аннелирования 1,2,5-триазепинового цикла.

Ранее нами была предложена стратегия синтеза первого представителя новой гетероциклической системы 1,4-дифенил-5*H*-[1,2,5]триазепино[5,4-*a*]бензимидазола [2], основанная на реакции 2-(2-бензоил-1*H*-бензимидазол-1-ил)-1-фенилэтанола с гидразингидратом и последующей термической гетероциклизации образовавшегося продукта. Принимая во внимание, что аннелирование 1,2,5-триазепинового цикла к другому гетеро-

циклическому ядру по аналогии с аннелированием 1,2-дiazепинового цикла может быть осуществлено не только в реакции 1,5-дикарбонильных соединений с гетероциклом в цепи с гидразином [3], но и в реакции гетероконденсированных α -пиронов с гидразином [1], и продолжая наши исследования по синтезу бензимидазоло[1,2,5]триазепинов, мы попытались осуществить и такой протокол реакции.

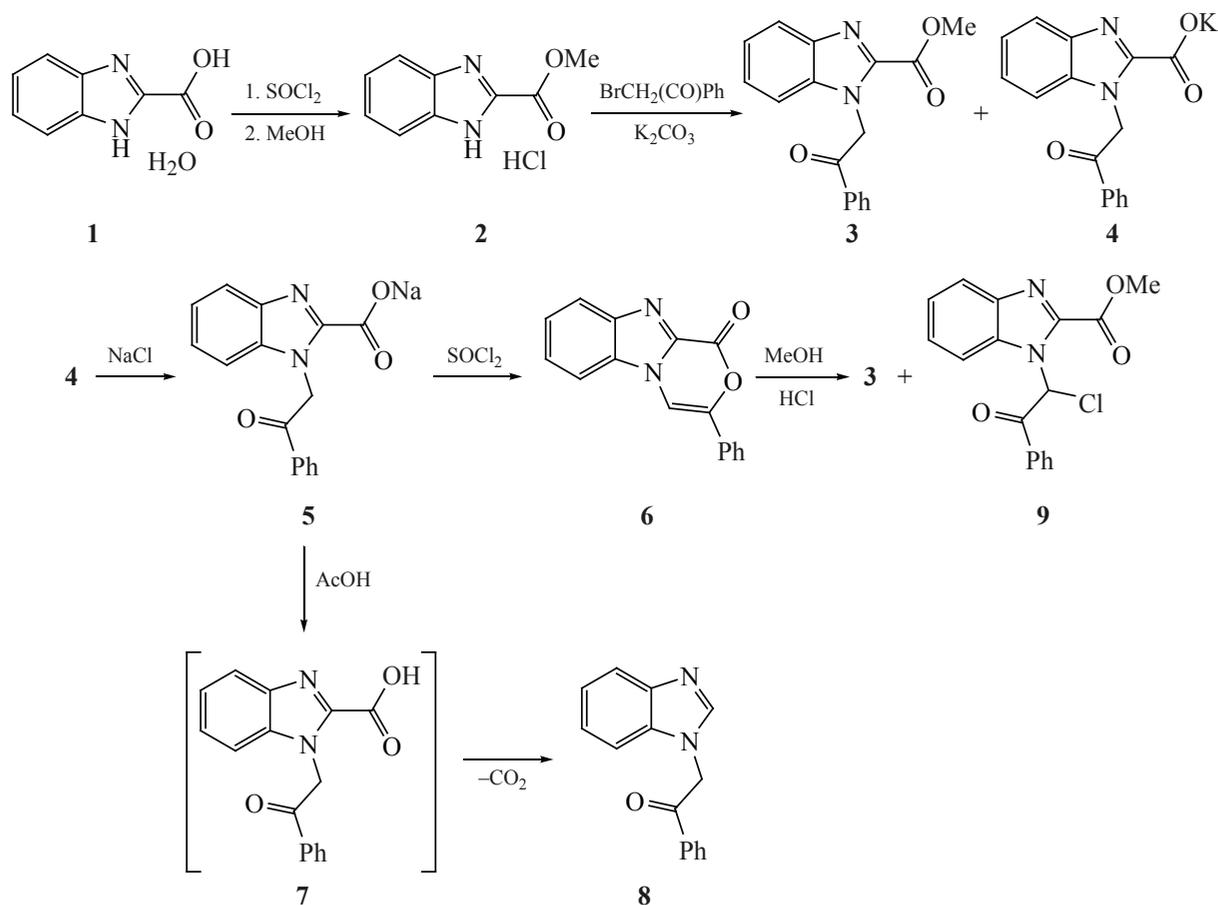
Цель работы стал поиск препаративного метода синтеза бензимидазоло- α -пирона и его превращение в соответствующий бензимидазоло[1,2,5]триазепин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Стратегия синтеза 3-фенил-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазол-1-она **6** представлена на схеме 1.

Метилловый эфир **2** был получен по методу, аналогичному предложенному в [4]. Калий 1-(2-ок-

Схема 1



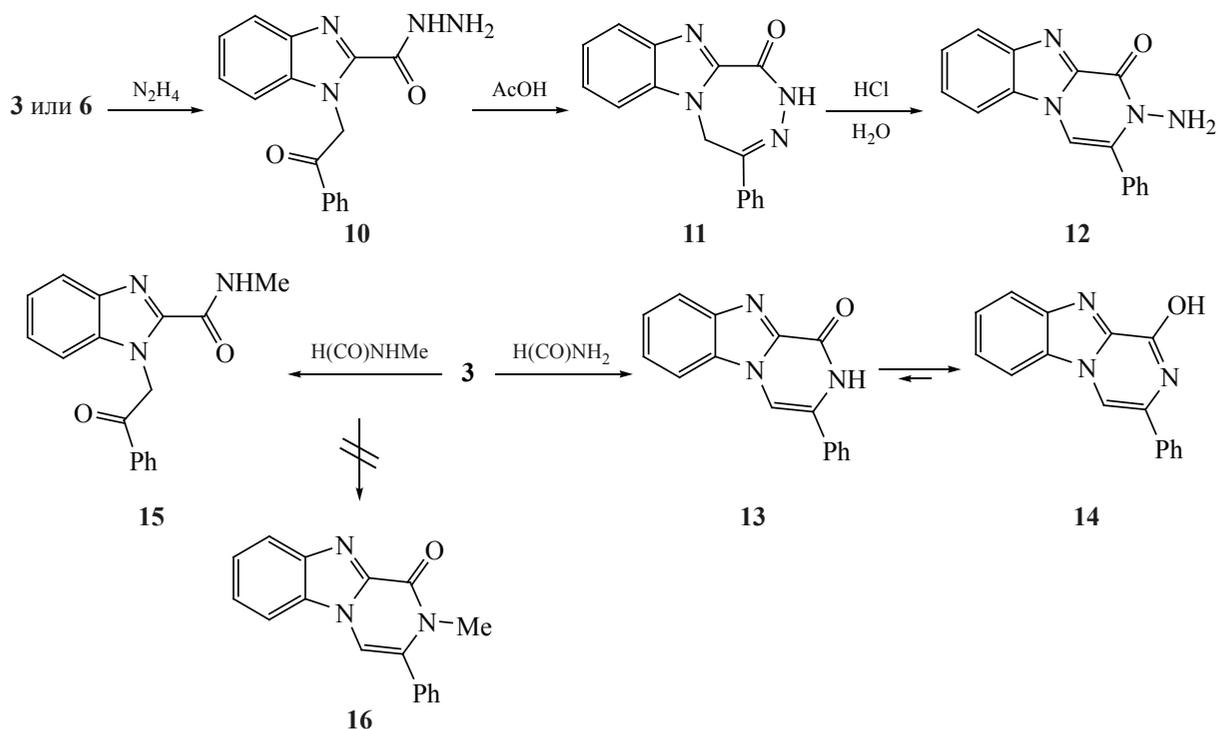
со-2-фенилэтил)-1*H*-бензимидазол-2-карбоксилат **4** – продукт фенацилирования метилового эфира **2**. Эта реакция может быть проведена в ацетоне или ацетонитриле, но лучший результат был получен в неабсолютизованном ацетонитриле. В результате такой реакции образуется смесь метил 1-(2-оксо-2-фенилэтил)-1*H*-бензимидазол-2-карбоксилата **3** и калий 1-(2-оксо-2-фенилэтил)-1*H*-бензимидазол-2-карбоксилата **4**, который из-за низкой растворимости выводился из системы. Далее в работе использовали натриевую соль бензимидазола **5**, полученную из калиевой соли **4**, из-за ее плохой растворимости в воде.

Циклизацию натрий 1-(2-оксо-2-фенилэтил)-1*H*-бензимидазол-2-карбоксилата **5** проводили в среде тионилхлорида как растворителя и реагента с последующей полной отгонкой тионилхлорида. Целевой продукт 3-фенил-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазол-1-он **6** практически нерастворим в метаноле. Это позволило выделить его с выходом

50% из реакционной массы в виде мелкого бледно-желтого порошка, добавив к ней абсолютный метанол. В метанольном маточнике было обнаружено небольшое количество метил 1-(2-оксо-2-фенилэтил)-1*H*-бензимидазол-2-карбоксилата **3** и метил 1-(1-хлор-2-оксо-2-фенилэтил)-1*H*-бензимидазол-2-карбоксилата **9**. Кетоэфир **3**, по-видимому, образуется в результате переэтерификации оксазинона **6** катализируемой следами HCl, возникающей из остатков тионилхлорида с метанолом. Присутствие соединения **9** нам объяснить не удалось. Возможно, такое хлорирование протекает по радикальному механизму под воздействием света.

Кипячение кетоэфира **3** в уксусном ангидриде в течение 8 ч также дает оксазинон **6** с выходом около 10% в виде желтоватых игольчатых кристаллов. ЯМР-спектры этого продукта и продукта, выделенного в реакции бензимидазола с тионилхлоридом, полностью идентичны. Увеличение

Схема 2



продолжительности кипячения эфира **3** приводит лишь к осмолению реакционной массы.

Полученный оксазин **6** стал первым представителем новой гетероциклической системы бензимидазоло- α -пиронов.

При подкислении водного раствора натриевой соли **5** выделяется кислота **7**, высушенная при комнатной температуре в течение суток. Оказалось, что за это время кислота полностью декарбоксилировалась до 2-(1*H*-бензимидазол-1-ил)-1-фенилэтанона **8**.

По аналогии с данными [5, 6, 7] можно было предположить, что оксазиносин **6** в реакции с гидразингидратом даст 4-фенил-2,5-дигидро-1*H*-[1,2,5]-триазепино[5,4-*a*]бензимидазол-1-он **11**. Однако этого не произошло. Был выделен 1-(2-оксо-2-фенилэтил)-1*H*-бензимидазол-2-карбоксигидразид **10**. Гидразон по феноцильной группе в этих условиях не обнаружен. Такой же результат дает и кетоэфир **3** (схема 2). Полученный гидразид **10** в уксусной кислоте с хорошим выходом циклизуется в триазепинон **11**. Такая циклизация соответствует механизму представленному ранее [8].

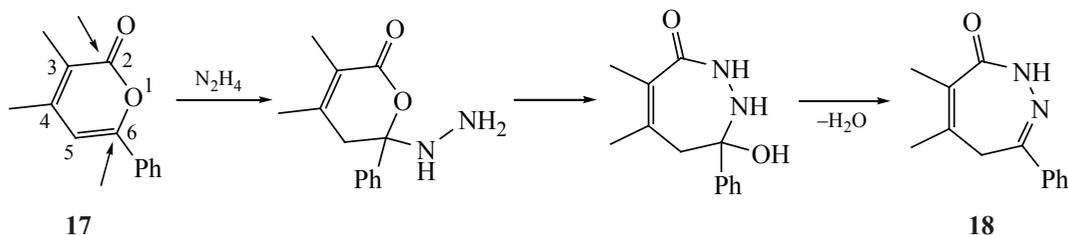
Известна способность триазепинового цикла к сужению под действием минеральных кислот [9]. В случае с триазепиноном **11** такого сужения не происходит. При действии кипящей соляной кислоты в течение 5 мин происходит гидролиз триазепинона **11** и его декарбоксилирование до бензимидазола **8**.

Отметим, что кетоэфир **3** может вступать в реакцию не только с гидразином, но и с другими *N*-нуклеофилами. При кипячении кетоэфира **3** с избытком формамида в течение 30 мин с количественным выходом образуется 3-фенилпиразино[1,2-*a*]бензимидазол-1-ол **14**. Его резонансная структура 3-фенилпиразино[1,2-*a*]бензимидазол-1(2*H*)-он **13**. Кипячение кетоэфира **3** в *N*-метилформамиде в течение 30 мин дает *N*-метил-1-(2-оксо-2-фенилэтил)-1*H*-бензимидазол-2-карбоксамид **15**. Ароматизация пиразинона **13** в 3-фенилпиразино[1,2-*a*]бензимидазол-1-ол **14** объясняет его количественное образование, что невозможно в случае с *N*-метилформамидом и 2-метил-3-фенилпиразино[1,2-*a*]бензимидазол-1(2*H*)-он **16** не образуется.

Ранее на примере пиразолооксоzepина [5] и изокумарина [6] было показано, что рециклизация

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 3 2021

Схема 3



6-фенил-2*H*-пиран-2-она **17** сгидразином до диазепинона **18** начинается с атаки гидразина по C^6 , т.к. двойная связь C^5-C^6 поляризована и положительный заряд расположен у C^6 (схема 3). Такой механизм [7, 8, 9] характерен для лактонов с π -амфотерными или π -избыточными ароматическими циклами.

Но в структуре **17** имеется еще один реакционный центр C^2 . Однако, в силу сопряжения карбонильной группы с расположенным рядом ароматическим ядром, реакционный центр C^2 слабо выражен.

Оксазинон **6** имеет имидазольную π -дефицитную ароматическую систему и в данном случае связь C^5-C^6 не поляризована. Поэтому реакционным центром становится C^2 , что объясняет образование гидразида **10**. Дальнейшая циклизация

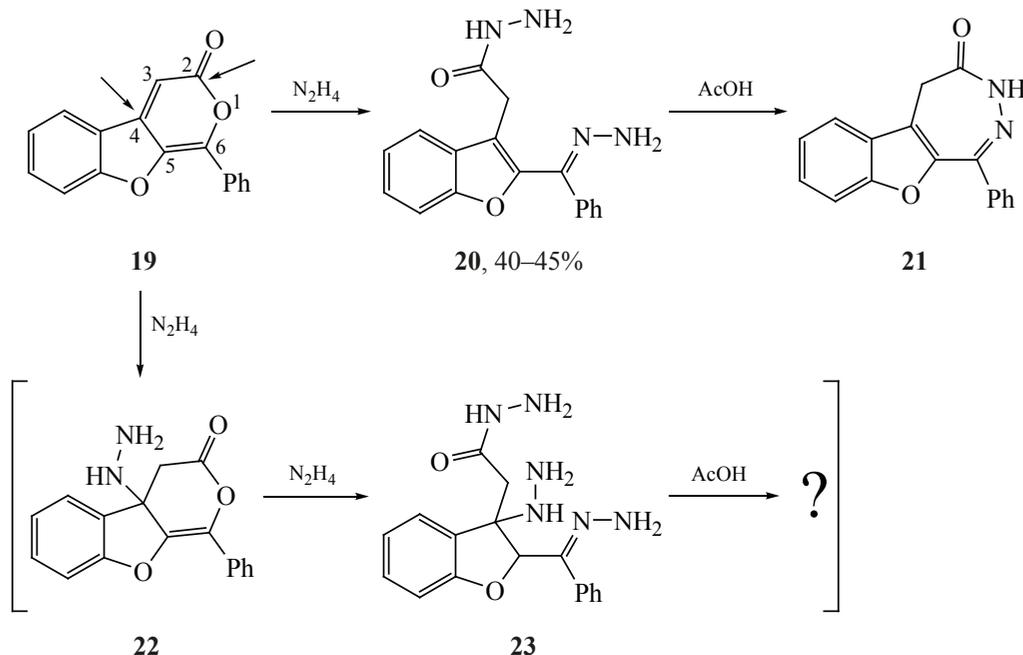
гидразида **10** в триазепинон **11** протекает по механизму, предложенному в [10].

Одним из примеров раскрытия гидразином лактонового цикла, у которого связь C^5-C^6 не поляризована, описан С.В. Толкуновым и сотрудниками [11]. Полученный ими 1-фенил-3*H*-пирано[3,4-*b*][1]бензофуран-3-он **19** дает с гидразином 2-{2-[(*E,Z*)-гидразоно(фенил)метил]-1-бензофуран-3-ил}ацетогидразид **20**, а не соответствующий диазепинон **21** (схема 4).

У C^5 и C^6 расположены одинаковые заместители и двойная связь C^5-C^6 не поляризована. Поэтому наиболее вероятным реакционным центром будет C^2 , что и наблюдалось авторами [11].

У данного соединения есть еще один реакционный центр C^4 , т.к. представленное соединение можно рассматривать как 2-фенилакриловый

Схема 4



эфир, а для него характерно присоединение гидразина по реакции Михаэля с образованием 4*a*-гидразино-1-фенил-4,4*a*-дигидро-3*H*-пирано[3,4-*b*]-[1]бензофуран-3-она **22**, который в последствии, с имеющимся избытком гидразина, может дать 2-{3-гидразино-2-[(*E,Z*)-гидразино(фенил)метил]-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил}ацетогидразид **23**. Вероятно, продукт **23** остался в маточнике после перекристаллизации продуктов реакции взаимодействия лактона **19** с гидразином. Особый интерес представляет циклизация гидразидгидразона **23** в тех же условиях, что и гидразидгидразона **20**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Bruker Avance II (400 и 100 МГц, соответственно) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Температуры плавления синтезированных соединений определены на нагревательном приборе типа Voetius и не подвергались коррекции.

Метил 1-(2-оксо-2-фенилэтил)-1*H*-бензимидазол-2-карбоксилат (3). Смесь 10 г (47 ммоль) соединения **2**, 14 г (70 ммоль) γ -бромацетофенона и 16 г (0.116 моль) мелкоизмельченного K_2CO_3 перемешивали в 140 мл ацетонитрила при кипении в течение 6 ч. Смесь охладили, отфильтровали и промыли ацетонитрилом осадок. Ацетонитрил полностью удалили отгонкой, и остаток перекристаллизовали из пропанола-2. Выход 2.6 г (19%), бесцветные кристаллы, т.пл. 165–166°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.88 с (3H, CH_3), 6.23 с (2H, CH_2), 7.34 т (1H, CH, *J* 6.8 Гц), 7.39 т (1H, CH, *J* 7.2 Гц), 7.60 т (2H, CH, *J* 7.6 Гц), 7.65–7.75 м (2H, CH), 7.81 д (1H, CH, *J* 7.6 Гц), 8.12 д (2H, CH, *J* 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 51.6 (CH_2), 52.1 (CH_3), 111.1 (CH), 120.9 (CH), 123.0 (CH), 124.9 (CH), 128.0 (2CH), 128.5 (2CH), 133.6 (CH), 134.4, 136.4, 140.6, 141.2, 159.9, 192.3 (CO). Найдено, %: С 69.34; Н 4.83; N 9.57. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 69.38; Н 4.79; N 9.52; O 16.31. *M* 294.31.

Натрий 1-(2-оксо-2-фенилэтил)-1*H*-бензимидазол-2-карбоксилат (5). Отфильтрованный осадок перемешивали в 200 мл насыщенного раствора NaCl при 80°C 30 мин. Смесь охладили, отфильтровали **5** и промыли насыщенным раствором NaCl и высушили.

2-(1*H*-Бензимидазол-1-ил)-1-фенилэтанон (8). К раствору 0.5 г соединения **5** в 5 мл воды до-

бавили уксусную кислоту до pH 6, отфильтровали выпавший осадок и промыли водой. Выход 260 мг (95%), бесцветные кристаллы, т.пл. 120–121°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 5.96 с (2H, CH_2), 7.15–7.24 м (2H, CH), 7.35–7.44 м (1H, CH), 7.59 т (2H, CH, *J* 7.6 Гц), 7.36–7.66 м (1H, CH), 7.70 т (1H, CH, *J* 7.2 Гц), 8.08 с (1H, CH), 8.11 д (2H, CH, *J* 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 50.5 (CH_2), 110.1 (CH), 119.2 (CH), 121.0 (CH), 121.9 (CH), 128.0 (2CH), 128.5 (2CH), 133.5 (CH), 134.4, 143.1, 144.5 (CH), 192.6 (CO). Найдено, %: С 76.21; Н 5.18; N 11.89. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 76.25; Н 5.12; N 11.86; O 6.77. *M* 236.28.

3-Фенил-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазол-1-он (6). К 100 мл SOCl_2 при перемешивании добавили 5–6 капль ДМФА и постепенно присыпали натриевую соль **5**. Перемешивали 15 мин при комнатной температуре и кипятили 1 ч. После охлаждения и отгонки SOCl_2 к остатку добавили при перемешивании абсолютный метанол. Перемешивали 10 мин и отфильтровали осадок. Осадок промыли абсолютным метанолом и водой. Выход 6.2 г (50%), мелкие желтые кристаллы, т.пл. 248–249°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.43 т (1H, CH, *J* 7.2 Гц), 7.46–7.55 м (3H, CH), 7.67 т (1H, CH, *J* 7.2 Гц), 7.88 д (2H, CH, *J* 8.0 Гц), 7.91 д (1H, CH, *J* 8.4 Гц), 8.21 д (1H, CH, *J* 8.4 Гц), 8.91 с (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 103.4 (CH), 112.6 (CH), 121.3 (CH), 124.0 (2CH), 125.3 (CH), 125.7 (CH), 128.7 (2CH), 129.1 (CH), 129.9, 130.4, 134.6, 141.2, 143.0, 152.5 (CO). Найдено, %: С 73.18; Н 3.87; N 10.71. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 73.27; Н 3.84; N 10.68; O 12.20. *M* 262.27.

Метил 1-(1-хлор-2-оксо-2-фенилэтил)-1*H*-бензимидазол-2-карбоксилат (9). После удаления метанола из маточника при получении **6**, остаток перекристаллизовали из пропанола-2. Полученный кристаллический продукт 1.35 г содержал имдазолы **3** и **9** в соотношении 2:3. После повторной кристаллизации из 8 мл метанола получено 0.5 г соединения **9**, бесцветные кубические кристаллы, т.пл. 140–141°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.02 с (3H, CH_3), 7.37 т (1H, CH, *J* 7.2 Гц), 7.43 т (1H, CH, *J* 7.2 Гц), 7.51 т (2H, CH, *J* 8.0 Гц), 7.60–7.67 м (2H, CH), 7.79 д (1H, CH, *J* 8.0 Гц), 7.98 д (2H, CH, *J* 8.0 Гц), 8.93 с (1H, CHCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 52.8 (CH_3), 66.0 (CHCl), 113.9 (CH),

121.4 (СН), 123.9 (СН), 125.7 (СН), 128.5 (2СН), 128.6 (2СН), 132.8, 133.7 (СН), 134.1, 139.9, 141.4, 159.8 (СОО), 187.1 (СО). Найдено, %: С 62.07; Н 4.04; Cl 10.77; N 8.56. C₁₇H₁₃ClN₂O₃. Вычислено, %: С 62.11; Н 3.99; Cl 10.78; N 8.52; O 14.60. *M* 328.76.

1-(2-Оксо-2-фенилэтил)-1*H*-бензимидазол-2-карбоксигидразид (10). Кипятили 0.8 ммоль **3** или **6** в 3 мл метанола с 2 ммоль гидразингидрата в течение 1 ч. Добавили 8 мл воды и выпавший осадок отфильтровали. Выход 130 мг (58%), бесцветные мелкие кристаллы, т.пл. 177–178°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 6.29 с (2H, CH₂), 7.25–7.35 м (2H, CH), 7.55–7.65 м (3H, CH), 7.69 т (1H, CH, *J* 7.2 Гц), 7.73–7.79 м (1H, CH), 8.12 д (2H, CH, *J* 7.6 Гц), 10.09 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 51.2 (CH₂), 110.7 (СН), 119.9 (СН), 122.6 (СН), 123.7 (СН), 128.0 (2СН), 128.5 (2СН), 133.4 (СН), 134.6, 136.4, 140.9, 142.9, 157.8 (CONH), 192.5 (СО). Найдено, %: С 65.37; Н 4.83; N 19.07. C₁₆H₁₄N₄O₂. Вычислено, %: С 65.30; Н 4.79; N 19.04; O 10.87. *M* 294.32.

4-Фенил-2,5-дигидро-1*H*-[1,2,5]триазепино-[5,4-*a*]бензимидазол-1-он (11). Кипятили 162 мг (0.6 ммоль) **10** в смеси 0.1 мл уксусной кислоты с 3 мл воды в течение 30 мин. После охлаждения осадок отфильтровали. Выход 150 мг (98%), бесцветные мелкие кристаллы, т.пл. 248–249°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 5.60 с (2H, CH₂), 7.30 т (1H, CH, *J* 6.4 Гц), 7.35–7.51 м (4H, CH), 7.74 д (1H, CH, *J* 7.6 Гц), 7.96–8.12 м (3H, CH), 11.70 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 39.8 (CH₂), 110.8 (СН), 120.6 (СН), 122.9 (СН), 124.5 (СН), 126.8 (2СН), 128.5 (2СН), 130.4 (СН), 132.9, 133.7, 142.0, 144.1, 157.0, 157.6. Найдено, %: С 79.59; Н 4.42; N 20.31. C₁₆H₁₂N₄O. Вычислено, %: С 79.55; Н 4.38; N 20.28; O 5.79. *M* 276.30.

3-Фенилпиазино[1,2-*a*]бензимидазол-1(2*H*)-он (13). Кипятили 30 мин 200 мг (0.7 ммоль) соединения **3** в 2 мл формамида. Смесь охладили, выпавшие бесцветные кристаллы отфильтровали и промыли водой, выход 165 мг (93%), т.пл. 342–343°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 7.39–7.54 м (5H, CH), 7.79 д (2H, CH, *J* 7.2 Гц), 7.86–7.92 м (1H, CH), 8.21 м (1H, CH), 8.34 с (1H, CH), 11.78 уш.с (1H, NH или OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 103.6 (СН), 112.6 (СН), 120.7 (СН), 124.0 (СН), 126.4

(2СН), 127.4, 128.6 (2СН), 128.8 (СН), 130.3, 131.4, 139.7, 142.8, 154.8 (СО). Найдено, %: С 73.63; Н 4.29; N 16.12. C₁₆H₁₁N₃O. Вычислено, %: С 73.55; Н 4.24; N 16.08; O 6.12. *M* 261.29.

***N*-Метил-1-(2-оксо-2-фенилэтил)-1*H*-бензимидазол-2-карбоксамид (15).** Кипятили 30 мин 200 мг (0.7 ммоль) **3** в 2 мл *N*-метилформамида. Смесь охладили и добавили 5 мл воды. Осадок отфильтровали, промыли водой и высушили. После перекристаллизации из метанола выход 73 мг (35%), бесцветные кристаллы, т.пл. 172–173°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.79 д (3H, CH₃, *J* 4.6 Гц), 6.28 с (2H, CH₂), 7.25–7.35 м (2H, CH), 7.55–7.62 м (3H, CH), 7.69 т (1H, CH, *J* 7.6 Гц), 7.72–7.77 м (1H, CH), 8.11 д (2H, CH, *J* 7.6 Гц), 8.80 к (1H, NH, *J* 4.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 25.5 (CH₃), 51.3 (CH₂), 110.8 (СН), 119.8 (СН), 122.6 (СН), 123.7 (СН), 128.0 (2СН), 128.4 (2СН), 129.5, 133.3 (СН), 134.6, 136.6, 140.7, 159.4 (CON), 192.4 (СО). Найдено, %: С 69.65; Н 5.19; N 14.38. C₁₇H₁₅N₃O₂. Вычислено, %: С 69.61; Н 5.15; N 14.33; O 10.91. *M* 293.33.

ВЫВОДЫ

Нами предложен препаративный метод синтеза бензимидазоло- α -пирона и изучено его превращение в соответствующий бензимидазоло[1,2,5]-триазепин. Рассмотрен возможный механизм соответствующего превращения. Показано, что для синтеза триазепинона **11** или других циклических производных на основе бензимидазол-2-карбоновой кислоты необязательно получать лактон **6**, достаточно получить кетозфир **3**.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Elattar K.M., Abozeid M.A., Etman H.A. *Synth. Commun.* **2016**, *46*, 93–117. doi 10.1080/00397911.2015.1109126
2. Харанеко А.О. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 123–126. [Kharaneko A.O. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 115–117.] doi 10.1134/S0514749219010117
3. Харанеко А.О. *ЖОрХ.* **2016**, *52*, 904–908. [Kharaneko A.O. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 892–896.] doi 10.1134/S1070428016060221

4. Copeland R.A.B., Day A.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 1072–1075. doi 10.1021/ja01246a019
5. Харанеко А.О., Харанеко О.И. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 738–742. [Kharaneko A.O., Kharaneko, O.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 742–746.] doi 10.1134/S1070428018050111
6. Шабликiна О.В., Крехова О.Ф., Коноваленко А.С., Москвіна В.С., Хиля В.П. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* **2018**, *12*, 71–78. doi 10.15407/dopovidi2018.12.071
7. Харанеко А.О., Пехтерева Т.М., Харанеко О.И. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 619–627. [Kharaneko A.O., Pekhtereva T.M., Kharaneko, O.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 654–661.] doi 10.1134/S1070428020040144
8. Харанеко О.И., Богза С.Л. *ЖОрХ.* **2016**, *52*, 1049–1055. [Kharaneko A.O., Bogza S.L. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1043–1049.] doi 10.1134/S1070428016070228
9. Хабаров К.М., Харанеко О.И., Богза С.Л. *ХТС.* **2009**, *45*, 594–601. [Khabarov K.M., Kharaneko O.I., Bogza S.L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45*, 468–474.] doi 10.1007/s10593-009-0280-0
10. Харанеко А.О. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 727–734. [Kharaneko O.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 738–745.] doi 10.1134/S1070428017050153
11. Ересько А.Б., Толкунов В.С., Толкунов С.В. *ХТС.* **2010**, *46*, 1397–1403. [Eresko A.B., Tolkunov V.S., Tolkunov S.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2010**, *46*, 1127–1132.] doi 10.1007/s10593-010-0637-4

Synthesis and Conversion of 3-Phenyl-1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]benzimidazol-1-one into 4-Phenyl-2,5-dihydro-1*H*-[1,2,5]triazepino[5,4-*a*]benzimidazol-1-one

A. O. Kharaneko*, T. M. Pekhtereva and O. I. Kharaneko

Litvinenko Institute of Physical Organic and Coal Chemistry, ul. R. Luxemburg, 70, Donetsk, 83114 Ukraine
*e-mail: antonhar08@rambler.ru

Received December 13, 2020; revised December 25, 2020; accepted December 26, 2020

The method for the synthesis of 3-phenyl-1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]benzimidazol-1-one, the first representative of a new heterocyclic system of benzimidazol- α -pyrones, was proposed, and its transformation into 4-phenyl-2,5-dihydro-1*H*-[1,2,5]triazepino[5,4-*a*]benzimidazol-1-one in reaction with hydrazine hydrate was studied.

Keywords: methyl 1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1*H*-benzimidazole-2-carboxylate, 3-phenyl-1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]benzimidazol-1-one, 2-(1*H*-benzimidazol-1-yl)-1-phenylethanone, 4-phenyl-2,5-dihydro-1*H*-[1,2,5]triazepino[5,4-*a*]benzimidazol-1-one, 3-phenylpyrazino[1,2-*a*]benzimidazol-1(2*H*)-one

УДК 547.541.1 + 547.412.12

N-ФЕНИЛ-*N*-(1*H*-ТЕТРАЗОЛ-5-ИЛМЕТИЛ)ТРИФЛАМИД

© 2021 г. Л. Л. Толстикова*, Б. А. Шаинян

ФГБУН «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН», Россия, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1
*e-mail: tolstikova@iriioch.irk.ru

Поступила в редакцию 12.12.2020 г.

После доработки 28.12.2020 г.

Принята к публикации 29.12.2020 г.

N-Фенилтрифламид реагирует с бромацетонитрилом, образуя с количественным выходом *N*-(цианометил)-*N*-(фенил)трифламид CF₃SO₂N(Ph)CH₂CN, который с азидом натрия дает с умеренным выходом продукт [2+3]-циклоприсоединения – *N*-фенил-*N*-(1*H*-тетразол-5-илметил)трифламид.

Ключевые слова: *N*-фенилтрифламид, [2+3]-циклоприсоединение, *N*-фенил-*N*-(1*H*-тетразол-5-илметил)-трифламид

DOI: 10.31857/S0514749221030125

Тетразолы – важный класс азотсодержащих гетероциклических соединений, привлекающих внимание благодаря широкому спектру применения в области органического синтеза, медицинской и координационной химии, катализа, материаловедения, и др. [1–3].

Продолжая исследования в области химии трифламида и его производных [4] мы обратились к синтезу соединений, имеющих в своем составе как трифламидную, так и тетразольную функции.

Стратегия синтеза 5-замещенных тетразолов основывается, главным образом, на двух подходах: функционализации гетероциклического ядра и гетероциклизации ациклических азотсодержащих субстратов. В литературе это было проде-

монстрировано на примере реакции трифторметансульфонилфторида с 5-аминотетразолом [5] и реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения *N*-трифторметилсульфонил-*N'*-арилкарбодиимида к азид-аниону [6] (схема 1).

Однако вовлечь в реакцию с трифторметилсульфонилазидом *N*-дизамещенные карбодиимиды (R = Ph, Cy), по аналогии с известным методом синтеза 1,5-дизамещенных тетразолов [1, 2] (сухой бензол, 60–70°C, 60 ч), нам не удалось (схема 2).

Другой подход к синтезу 5-замещенных 1*H*-тетразолов – реакция [2 + 3]-циклоприсоединения азидов к нитрилам [1–3]. Для трифламидных производных такой подход до настоящего времени не был осуществлен.

Схема 1

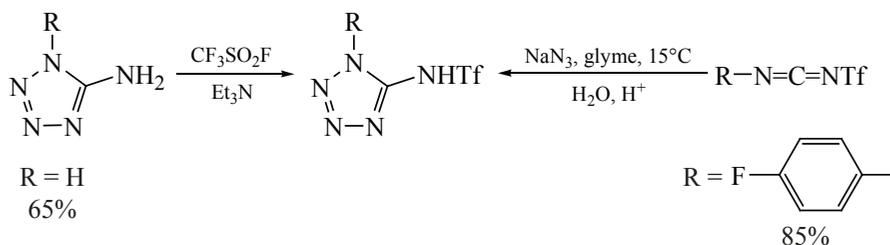
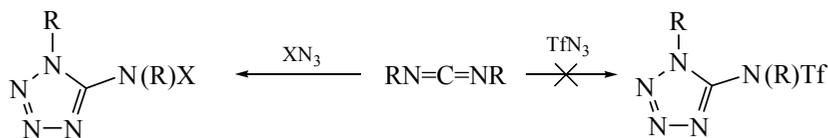
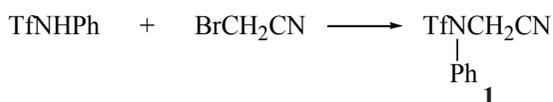


Схема 2



R = Ph, Cy, *i*-Pr; X = H, Na, SiMe₃.

Схема 3



Ранее нами показано, что взаимодействие трифламида и его натриевой соли с бромацетонитрилом в присутствии поташа в ТГФ приводит к продуктам цианометилирования – цианометилтрифламиду TfNHCH₂CN и *N,N*-бис(цианометил)трифламиду TfN(CH₂CN)₂ [7]. В настоящей работе мы нашли, что в реакции фенилтрифламида с 10%-ным избытком бромацетонитрила в тех же условиях с количественным выходом образуется ранее неизвестный *N*-(цианометил)-*N*-(фенил)трифламид **1**, строение которого доказано методами ИК, ЯМР спектроскопии и элементного анализа (схема 3).

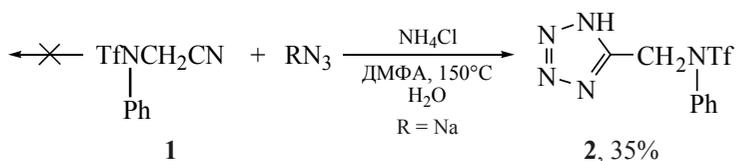
Соединение **1** представляет собой светло-бежевые кристаллы, хорошо растворимые в полярных растворителях. В спектре ЯМР ¹H соединения **1** в CDCl₃ сигнал метиленовых протонов (4.64 м.д.) смещен в слабое поле относительно аналогичного сигнала в бромацетонитриле (3.79 м.д.), как и сигнал ароматических протонов (7.46–7.53 м.д.) относительно аналогичного сигнала в *N*-фенилтрифламиде (7.20–7.36 м.д.). Сигнал группы CH₂ в спектре ЯМР ¹³C при 41.5 м.д. смещен в слабое поле относительно такового у BrCH₂CN (5.3 м.д.) и присутствует сигнал C≡N группы при 113.5 м.д.

Оказалось, что цианометилтрифламид **1** не вступает в реакцию с NaN₃ (CH₂Cl₂, 40°C; CH₃CN, 80°C) или Me₃SiN₃ (CH₂Cl₂, 40°C), как и с TfN₃ в CH₂Cl₂ при комнатной температуре в присутствии 1–10 мол % Cu₂(OTf)₂·C₆H₆ в качестве катализатора (условия, в которых алифатические азиды реагируют с аренсульфонилцианидами PhSO₂CN и TolSO₂CN), давая 1,5-дизамещенные тетразолы с высокими выходами [8] (схема 4).

Осуществить взаимодействие нитрила **1** с азидом удалось лишь в гораздо более жестких условиях, на примере реакции с азидом натрия в диметилформамиде при сильном нагревании (~150°C) в присутствии хлористого аммония. Реакция идет со значительным осмолением, поэтому выход целевого *N*-фенил-*N*-(1*H*-тетразол-5-илметил)трифламида **2** невелик, выделенный выход составил 35%.

Тетразол **2** представляет собой кристаллическое высокоплавкое вещество с т.пл. 170–172°C. Его строение доказано методами ИК, ЯМР спектроскопии и элементного анализа. ИК спектр соединения **2** содержит полосу поглощения валентных колебаний ν_{NH} при 3132–2988 см⁻¹, колебания сопряженных C=N и N=N связей тетразольного цикла представлены интенсивной полосой поглощения при 1397 см⁻¹. Полосы поглощения в области 1142–1067 см⁻¹ отвечают колебаниям тетразольного цикла и накладываются на полосу симметричных валентных колебаний группы SO₂ трифламидного фрагмента.

Схема 4



R = Na (CH₂Cl₂, 40°C; MeCN, 80°C);

R = Me₃Si (CH₂Cl₂, 40°C);

R = Tf [CH₂Cl₂, 40°C, 1–10 мол % Cu₂(OTf)₂·C₆H₆].

В спектре ЯМР ^1H соединения **2** сигнал метиленовых протонов при 5.33 м.д. смещен в слабое поле относительно аналогичного сигнала в соединении **1** (4.64 м.д.). В спектре ЯМР ^{13}C появляется сигнал тетразольного углерода при 154.5 м.д., сигнал CH_2 группы 47.6 м.д. смещен в слабое поле по сравнению с сигналом CH_2 группы 41.5 м.д. в соединении **1**. В спектре 2D (^1H - ^{15}N) *N*-фенил-*N*-(1*H*-тетразол-5-илметил)трифламид **2** дает два сигнала. Сигналы ароматических протонов (7.40–7.45 м.д. и протонов метиленовой группы (5.33 м.д.) коррелируют с сигналом атома азота трифламидного фрагмента при –278.4 м.д., а сигналы метиленовых протонов (5.33 м.д.) – с сигналами ^{15}N атомов N^1 и N^4 тетразольного кольца при –92.9 м.д. Сигналы атомов азота N^2 и N^3 не проявляются.

***N*-(Цианометил)-*N*-(фенил)трифламид (1).**

Смесь 0.98 г (4.35 ммоль) *N*-фенилтрифламида, 0.57 г (4.80 ммоль) бромацетонитрила, 0.57 г (4.10 ммоль) K_2CO_3 в 5 мл ТГФ перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром, фильтрат упаривали. Выход 1.15 г (99.8%), т.пл. 97–100°C. ИК спектр (пленка), ν , cm^{-1} : 2926, 2380, 1405, 1297, 1199, 1147, 1088, 887, 698, 599. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 4.64 с (2H, CH_2), 7.46–7.53 м (5H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 41.46 (NCH_2), 113.55 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 119.84 к (CF_3 , J_{CF} 322.3 Гц), 128.79, 130.36, 130.72, 136.05. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: –73.75. Найдено, %: С 40.08; Н 2.68; N 8.18; S 12.54. $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 40.91; Н 2.67; N 10.60; S 12.14.

***N*-Фенил-*N*-(1*H*-тетразол-5-илметил)трифламид (2).** К раствору 0.34 г (1.30 ммоль) соединения **1** в 3 мл ДМФА прибавляли 0.13 г (2.10 ммоль) NaN_3 и 0.11 г (2.12 ммоль) NH_4Cl , смесь нагревали в течение 1–1.5 ч при 150°C, охлаждали, выливали в холодную воду и подкисляли 10%-ной HCl до кислой реакции. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили. Выход 0.14 г (35%), т.пл. 170–172°C. ИК спектр (пленка), ν , cm^{-1} : 3132, 2988, 1397, 1226, 1200, 1142, 1067, 871, 690, 599. Спектр ЯМР ^1H (CD_3CN), δ , м.д.: 4.66 уш.с (1H, NH), 5.33 с (2H, CH_2), 7.40–7.45 м (5H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3CN), δ , м.д.: 47.58, 121.11 к (CF_3 , J_{CF} 321.55 Гц), 130.18, 130.65, 130.87, 137.34, 154.50. Спектр ЯМР ^{15}N (CD_3CN),

δ , м.д.: –92.9 (N^1), –278.4 (NTf). Спектр ЯМР ^{19}F (CD_3CN), δ , м.д.: –74.46. Найдено, %: С 34.84; Н 2.61; N 21.13; S 9.90. $\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 35.18; Н 2.62; N 22.79; S 10.44.

ИК спектры регистрировали на приборе Varian 3100 FT-IR. Спектры ЯМР снимали на спектрометре Bruker DPX-400 на рабочих частотах 400 (^1H), 100 (^{13}C), 40 (^{15}N), 376 (^{19}F) МГц. Химические сдвиги ^{15}N получены из двумерных спектров 2D (^1H - ^{15}N) с использованием градиентного датчика в режиме *hmbcgh*. В качестве внутреннего стандарта использовали сигналы остаточных протонов или атомов углерода растворителя, химические сдвиги приведены относительно ТМС (^1H , ^{13}C), CH_3NO_2 (^{15}N), CCl_3F (^{19}F).

ВЫВОДЫ

Осуществлен синтез *N*-(цианометил)-*N*-(фенил)трифламида **1** в мягких условиях по реакции доступных реагентов (*N*-фенилтрифламида и бромацетонитрила). Полученный нитрил оказался неактивен в реакции [2+3]-циклоприсоединения к органическим азидам (TfN_3 , Me_3SiN_3), однако варьирование условий реакции позволило осуществить реакцию [2+3]-циклоприсоединения на примере взаимодействия нитрила **1** с азидом натрия в жестких условиях (ДМФА, 150°C) и синтезировать целевой тетразол – *N*-фенил-*N*-(1*H*-тетразол-5-илметил)трифламид **2** с умеренным выходом 35%.

БЛАГОДАРНОСТИ

В работе было использовано оборудование Байкальского аналитического центра коллективного пользования Сибирского отделения РАН. Авторы выражают благодарность Л.И. Лариной (ИрИХ) за съемку спектров ЯМР ^{15}N .

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sarvary A., Maleki A. *Mol Divers.* **2015**, *19*, 189–212. doi 10.1007/s11030-014-9553-3
2. Колдобский Г.И., Островский В.А. *Усп. Хим.* **1994**, *63*, 847–865. [Koldobskii G.I., Ostrovskii V.A. *Russ. Chem. Rev.* **1994**, *63*, 797–814.] doi 10.1070/RC1994v063n10ABEH000119

- Ostrovskii V.A., Trifonov R.E. *Fluorine in Heterocyclic Chemistry*. Ed. V. Nenajdenko. Cham: Springer Nature. **2014**, *1*, 459–513. doi 10.1007/978-3-319-04346-3_11
- Shainyan B.A., Tolstikova L.L. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 699–733. doi 10.1021/cr300220h
- Garg S., Shreeve J.M. *J. Fluor. Chem.* **2011**, *132*, 241–243. doi 10.1016/j.jfluchem.2011.01.007
- Yagupolskii L.M., Shelyazhenko S.V., Maletina I.I., Petrik V.N., Rusanov E.B., Chernega A. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *7*, 1225–1233. doi 10.1002/1099-0690(200104)2001:7<1225::AID-EJOC1225>3.0.CO;2-6
7. Толстикова Л.Л., Шаинян Б.А. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 641–643. [Tolstikova L.L., Shainyan B.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 716–718.] doi 10.31857/S0514749220040187
8. Bosch L., Vilarrasa J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3926–3930. doi 10.1002/anie.200605095

***N*-Phenyl-*N*-(1*H*-tetrazol-5-ylmethyl)triflamide**

L. L. Tolstikova* and B. A. Shainyan

*A.E. Favorskii Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences,
ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 Russia*

**e-mail: tolstikova@irioc.irk.ru*

Received December 12, 2020; revised December 28, 2020; accepted December 29, 2020

N-Phenyltriflamide reacts with bromoacetonitrile to form *N*-(cyanomethyl)-*N*-(phenyl)triflamide CF₃SO₂N-PhCH₂CN in quantitative yield. The latter reacts with sodium azide to give the product of [2+3]-cycloaddition, *N*-phenyl-*N*-(1*H*-tetrazol-5-ylmethyl)triflamide in moderate yield.

Keywords: *N*-phenyltriflamide, [2+3]-cycloaddition, *N*-phenyl-*N*-(1*H*-tetrazol-5-ylmethyl)triflamide

УДК 547.832.7

НОВЫЕ ФТОРСОДЕРЖАЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 2-МЕТИЛТИО-4-АРИЛАМИНОХИНАЗОЛИНОВ¹

© 2021 г. Э. В. Носова^{a, b, *}, Ю. В. Пермякова^a, Г. Н. Липунова^b, В. Н. Чарушин^{a, b}

^a ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»,
кафедра органической и биомолекулярной химии, Россия, 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19

*e-mail: emilia.nosova@yandex.ru

^b ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН» (ИОС УрО РАН),
Россия, 620219 Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22

Поступила в редакцию 10.12.2020 г.

После доработки 21.12.2020 г.

Принята к публикации 22.12.2020 г.

Синтезирован ряд новых 4-ариламинохиназолинов на основе 2-метилтио-6,7,8-трифторхиназолин-4(3H)-она. Показано, что реакции этих соединений с циклоалкилиминами протекают с замещением атома фтора в положении 7 и с сохранением метилтиогруппы в положении 2. 6,7,8-Трифтор-2-метилтио-4-(2-метоксифениламино)хиназолин проявил туберкулостатическую активность *in vitro* (МИК 1.5 мкг/мл).

Ключевые слова: фторсодержащие хинолины, хлор-дезоксигенирование, нуклеофильное замещение, 4-ариламинохиназолины, туберкулостатическая активность

DOI: 10.31857/S0514749221030137

Хиназолин представляет собой популярный скаффолд в дизайне лекарственных препаратов с различными механизмами действия [1, 2]. Недавно были получены данные по ингибированию двух субъединиц цитохрома bc1 микобактерий производными 2-этилтио-4-метиламинохиназолинов [3]. Среди аминохиназолинов особого внимания заслуживает ариламинохиназолиновый фрагмент, который стал одним из важных типов фармакофоров, широко используемых в разработке нового класса цитостатиков [4].

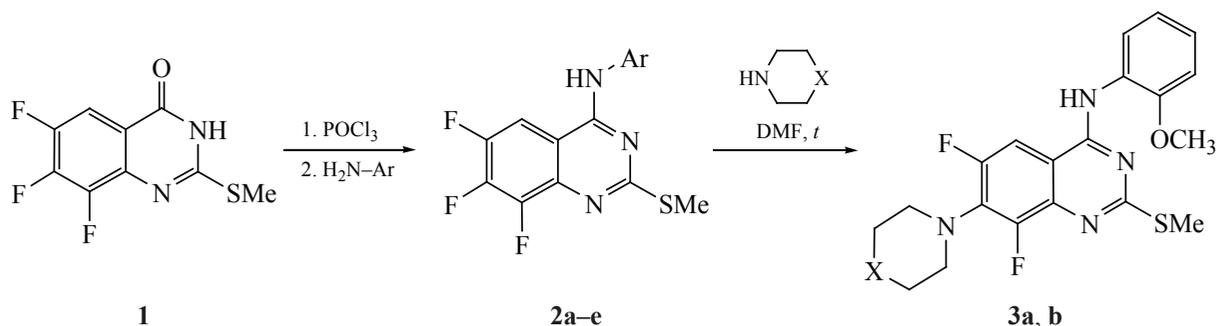
Ранее нами был разработан способ синтеза 2-метилтио-6,7,8-трифторхиназолин-4(3H)-она **1**, основанный на циклоконденсации тетрафторбензоилхлорида с S-метилизотиомочевинной [5] и показано, что модификация положения 4 соединения

1 может приводить к производным, активным в отношении покс-вирусов [6]. 2-Метилтио-4-хлор-6,7,8-трифторхиназолин, образующийся при взаимодействии **1** с хлорокисью фосфора, представляет собой субстрат с тремя конкурирующими центрами для нуклеофильной атаки, причем при кипячении с производным анилина в ацетонитриле нуклеофильному замещению подвергается только атом хлора в положении 4 [5].

В данной работе нами получены новые производные 4-ариламинохиназолина **2a–e**, **3a**, **b** (схема 1) для исследования их туберкулостатической активности. Кипячение 4-хлорпроизводного, генерированного из хиназолинона **1**, с ариламином в ацетонитриле в течение 3 ч приводит к целевым продуктам **2a–e** с выходами 72–86%.

¹ Статья публикуется по материалам доклада, представленного на IV Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов», 16–20 ноября 2020, г. Екатеринбург.

Схема 1



2, Ar = 4-метоксифенил (**a**), 2-метоксифенил (**b**), 4-(метоксикарбонил)фенил (**c**), 4-бромфенил (**d**), 3-нитро-4-фторфенил (**e**); **3**, X = N-COOEt (**a**), O (**b**).

Ранее было показано, что при взаимодействии 2-метилтио-4-анилино-6,7,8-трифторхиназолина с циклоалкиламинами реакция может протекать по двум направлениям: с замещением метилтио-группы в положении 2 (при действии морфолина) либо с замещением атома фтора в положении 7 (при действии пирролидина) [6]. При кипячении соединения **2b** с 1-этоксикарбонилпиперазином или морфолином в среде диметилформаида в течение 3.5 ч замещению на соответствующий амин подвергается атом фтора в положении 7, в результате были получены 7-замещенные производные **3a, b**. Вероятно, наличие метокси-группы в *орто*-положении ароматического заместителя создает пространственные затруднения, и тем самым препятствует замещению группы SMe. Кроме того, метоксианилиновый фрагмент оказывает более электронодонорный эффект на пиридиновый фрагмент, чем анилиновый, что снижает реакционную способность метилтиогруппы в положении 2 к нуклеофильному замещению.

Структура фторсодержащих хиназолинов **2, 3** установлена на основании данных ЯМР ^1H , ^{19}F и масс-спектров. Убедительным доказательством образования соединений **3a, b** выступает наличие двух сигналов фтора на спектре ЯМР ^{19}F . Кроме того, в спектре ЯМР ^1H проявляется характерный сигнал протона H^5 в виде дублета, сигнал протонов группы SMe присутствует. В пользу структур **3a, b** также свидетельствуют данные масс-спектров, интенсивность пика молекулярного иона составляет 18–23% (m/z 489 и 418, соответственно). Стопроцентную интенсивность имеют пики, образующиеся при отрыве метокси-группы от молекулярного иона (m/z 458 и 387, соответственно).

В УрНИИ Фтизиопульмонологии МЗ РФ исследована туберкулостатическая активность новых фторсодержащих хиназолинов на плотной питательной среде «Новая». 6,7,8-Трифтор-2-метилтио-4-(2'-метоксифениламино)хинолин **2b** проявил туберкулостатическую активность на

Противотуберкулезная активность хинолинов **2a, b, d** в отношении лабораторных штаммов микобактерий туберкулеза *in vitro* и острая токсичность на мышах *in vivo*

Соединение	Минимальная ингибирующая концентрация (МИК), мкг/мл				Острая токсичность на мышах, ЛД ₅₀ , мг/кг
	H ₃₇ Rv	<i>M. avium</i>	<i>M. terrae</i>	МЛУ	
2a	6.2	–	–	–	–
2b	1.5	1.5	1.5	1.5	300
2d	12.5	–	–	–	–
Офлоксацин	0.1	0.1	0.1	0.1	5450 ^a
Изониазид	0.1	0.1	0.1	–	133 ^b

^a DrugBank

^b LD₅₀ при оральном введении мышам [7]

уровне 1.5 мкг/мл в отношении лабораторных штаммов H₃₇Rv, *M. Avium* и *M. Terraе* и клинических штаммов микобактерий туберкулеза (МЛУ и ХДР), выделенных от больных, находящихся на лечении в клинике НИИ Фтизиопульмонологии. Максимально переносимая доза (МПД) для соединения **2b** составила 90 мг/кг (при разовой дозе 600 мг/кг). Гибель 80% животных наступает при разовой дозе 300 мг/кг. Хиназолин **2b** по острой токсичности уступает изониазиду, для которого LD₅₀ 133 мг/кг.

6,7,8-Трифтор-2-метилтио-4-(4'-метоксифениламино)хиназолин (2a). К 1.0 г (4 ммоль) хиназолинона **1** добавляли 5 мл хлорокиси фосфора, реакционную массу кипятили 1.5 ч, после охлаждения раствор выливали в лед, отфильтровывали осадок 4-хлорхиназолина, после сушки интермедиата на воздухе к нему добавляли 5 мл безводного ацетонитрила и 0.493 г (4 ммоль) *n*-анизида, реакционную массу кипятили в течение 3 ч, после охлаждения осадок соединения **2a** отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из диметилсульфоксида. Выход 1.08 г (77%), т.пл. 179–181°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.52 с (3H, SCH₃), 3.82 с (3H, OCH₃), 6.94 д.д (2H, H^{3'}, H^{5'}, ³J 6.9, ⁴J 2.2 Гц), 7.64 д.д (2H, H^{2'}, H^{6'}, ³J 6.9, ⁴J 2.2 Гц), 8.39 д.д.д (1H, H⁵, ³J 11.2, ⁴J 7.8, ⁵J 2.0 Гц), 9.7 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м.д.: –153.50 д.д.д (1F, F⁷, ³J_{FF} 21.6, ³J_{FF} 18.5, ⁴J_{FH} 7.9 Гц), –147.98 д (1F, F⁸, ³J_{FF} 18.5 Гц), –138.08 д.д (1F, F⁶, ³J_{FF} 21.6, ³J_{FH} 11.9 Гц). Масс-спектр (ЭУ), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 352 (21) [M]⁺, 351 (100) [M – H]⁺, 350 (16), 336 (36), 304 (17), 290 (10), 274 (11), 214 (14). Найдено, %: С 54.66; Н 3.41; N 12.01. C₁₆H₁₂F₃N₃O₃S. Вычислено, %: С 54.70; Н 3.44; N 11.96.

Соединения **2b–e** получены аналогично.

6,7,8-Трифтор-2-метилтио-4-(2'-метоксифениламино)хиназолин (2b). Выход 72%, т.пл. 182–184°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.42 с (3H, SCH₃), 3.85 с (3H, OCH₃), 7.00–7.03 м (1H_{аром.}), 7.09–7.12 м (1H_{аром.}), 7.26–7.29 м (1H_{аром.}), 7.55–7.59 м (1H_{аром.}), 8.36 д.д.д (1H, H⁵, ³J 10.1, ⁴J 7.9, ⁵J 1.9 Гц), 9.5 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F {¹H}, δ, м.д.: –153.47 д.д (1F, F⁷, ³J_{FF} 21.6, ³J_{FF} 18.5 Гц), –147.99 д (1F, F⁸, ³J_{FF} 18.5 Гц), –137.87 д (1F, F⁶, ³J_{FF} 21.6 Гц). Масс-спектр (ЭУ), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 352 (62) [M]⁺, 351 (35)

[M – H]⁺, 321 (21), 320 (100), 274 (20), 92 (12), 77 (13), 65 (17), 51 (15), 50 (11). Найдено, %: С 54.64; Н 3.39; N 12.03. C₁₆H₁₂F₃N₃O₃S. Вычислено, %: С 54.70; Н 3.44; N 11.96.

6,7,8-Трифтор-2-метилтио-4-(4'-(метоксикарбонил)фениламино)хиназолин (2c). Выход 79%, т.пл. > 300°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.55 с (3H, SCH₃), 3.88 с (3H, COOCH₃), 7.99–8.12 м (4H, H^{2'}, H^{3'}, H^{5'}, H^{6'}), 8.48 д.д.д (1H, H⁵, ³J 9.7, ⁴J 8.1, ⁵J 1.6 Гц), 9.9 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м.д.: –152.46 д.д.д (1F, F⁷, ³J_{FF} 21.7, ³J_{FF} 18.4, ⁴J_{FH} 7.7 Гц), –147.60 д (1F, F⁸, ³J_{FF} 18.4 Гц), –137.20 д.д (1F, F⁶, ³J_{FF} 21.7, ³J_{FH} 11.3 Гц). Масс-спектр (ЭУ), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 380 (22) [M]⁺, 379 [M – H]⁺, 378 (23), 364 (9), 332 (15), 318 (11), 274 (29), 120 (15). Найдено, %: С 53.78; Н 3.15; N 11.13. C₁₇H₁₂F₃N₃O₂S. Вычислено, %: С 53.82; Н 3.19; N 11.08.

6,7,8-Трифтор-2-метилтио-4-(4'-бромфениламино)хиназолин (2d). Выход 74%, т.пл. 137–139°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.10 с (3H, SCH₃), 7.52 д.д (2H, H^{3'}, H^{5'}, ³J 6.9, ⁴J 3.0 Гц), 7.78 д.д (2H, H^{2'}, H^{6'}, ³J 6.9, ⁴J 3.0 Гц), 8.42 д.д.д (1H, H⁵, ³J 11.3, ⁴J 7.8, ⁵J 1.9 Гц), 9.8 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F {¹H}, δ, м.д.: –152.74 д.д (1F, F⁷, ³J_{FF} 21.5, ³J_{FF} 17.9), –147.67 д (1F, F⁸, ³J_{FF} 17.9 Гц), –137.45 д (1F, F⁶, ³J_{FF} 21.5 Гц). Масс-спектр (ЭУ), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 402 (42) [M]⁺, 401 (100) [M – H]⁺, 400 (57), 399 (92), 398 (16), 355 (10), 354 (16), 353 (11), 352 (15), 320 (10), 275 (10), 274 (51), 273 (20), 214 (18), 157 (13), 155 (11), 92 (12), 91 (24), 90 (14), 78 (11), 77 (12), 76 (30), 75 (29), 65 (11), 64 (18), 63 (39), 49 (16), 46 (25), 45 (40), 44 (39). Найдено, %: С 44.96; Н 2.21; N 10.55. C₁₅H₉BrF₃N₃S. Вычислено, %: С 45.02; Н 2.27; N 10.50.

6,7,8-Трифтор-2-метилтио-4-(3'-нитро-4'-фторфениламино)хиназолин (2e). Выход 86%, т.пл. 158–160°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.55 с (3H, SCH₃), 7.54 д.д (1H, H^{5'}, ³J_{HF} 10.8, ³J_{HH} 9.2 Гц), 8.25–8.28 м (1H, H^{6'}), 8.42 д.д.д (1H, H⁵, ³J 10.8, ⁴J 7.7, ⁵J 2.1 Гц), 8.78 д.д (1H, H^{2'}, ⁴J_{HF} 6.8, ⁴J_{HH} 2.8 Гц), 10.1 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F {¹H}, δ, м.д.: –152.09 д.д (F⁷, ³J_{FF} 21.5, ³J_{FF} 18.4 Гц), –147.32 д (F⁸, ³J_{FF} 18.4 Гц), –136.86 д (F⁶, ³J_{FF} 21.5 Гц), –124.09 с (F³). Масс-спектр (ЭУ), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 384 (88) [M]⁺, 368 (21), 367 (100), 338 (28), 337 (87), 336 (54), 292 (42), 291 (57), 215 (12),

214 (45), 183 (19), 157 (10), 144 (10), 110 (20), 109 (19), 108 (26), 106 (15), 95 (11), 94 (55), 93 (13), 83 (21), 82 (37), 81 (28), 75 (12), 70 (12), 63 (22), 62 (10), 57 (20), 46 (29), 45 (63), 44 (41). Найдено, %: С 46.93; Н 2.16; N 14.52. $C_{15}H_8F_4N_4O_2S$. Вычислено, %: С 46.88; Н 2.10; N 14.58.

6,8-Дифтор-[7-(4-этоксикарбонилпиперазино)]-2-метилтио-4-(4'-метоксифениламино)-хиназолин (3а). К 0.546 г (1.55 ммоль) хиназолинона **2b** в 3.3 мл диметилформамида добавляли 0.97 мл (6.52 ммоль) 1-этоксикарбонилпиперазина, реакционную массу кипятили 3.5 ч, после охлаждения осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и перекристаллизовывали из диметилсульфоксида. Выход 0.58 г (76%), т.пл. 161–163°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.27 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 2.51 с (3H, SCH_3), 3.30–3.36 м [4H, $N(CH_2)_2$], 3.57–3.63 м (4H, OCH_2), 4.10 к (2H, OCH_2 , J 7.0 Гц), 3.85 с (3H, OCH_3), 7.00–7.04 м ($1H_{аром}$), 7.07–7.11 м ($1H_{аром}$), 7.22–7.27 м ($1H_{аром}$), 7.65–7.68 м ($1H_{аром}$), 8.03 д (1H, H^5 , 3J 11.6 Гц), 9.08 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д.: –135.23 д (F^8 , $^4J_{FF}$ 7.8 Гц), –122.24 д (F^6 , $^4J_{FF}$ 7.8 Гц). Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{отн}$, %): 489 (23) [M] $^+$, 458 (100), 459 (28), 56 (25). Найдено, %: С 56.43; Н 5.15; N 14.31. $C_{23}H_{25}F_2N_5O_3S$. Вычислено, %: С 56.70; Н 5.50; N 14.66.

Хиназолин **3b** синтезировали аналогично.

6,8-Дифтор-[7-(морфолин-4-ил)]-2-метилтио-4-(4'-метоксифениламино)-хиназолин (3b). Выход 72%, т.пл. 143–145°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.42 с (3H, SCH_3), 3.33–3.39 м [4H, $N(CH_2)_2$], 3.77–3.83 м [4H, $O(CH_2)_2$], 3.85 с (3H, OCH_3), 6.98–7.01 м ($1H_{аром}$), 7.06–7.09 м ($1H_{аром}$), 7.21–7.24 м ($1H_{аром}$), 7.65–7.69 м ($1H_{аром}$), 8.02 д (1H, H^5 , 3J 11.6 Гц), 9.1 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д.: –135.69 д (F^8 , $^4J_{FF}$ 7.8 Гц), –122.25 д (F^6 , $^4J_{FF}$ 7.8 Гц). Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{отн}$, %): 418 (19) [M] $^+$, 387 (100), 388 (22). Найдено, %: С 57.41; Н 4.82; N 13.39. $C_{20}H_{20}F_2N_4O_2S$. Вычислено, %: С 54.60; Н 4.96; N 13.50.

Спектры ЯМР 1H и ^{19}F зарегистрированы в растворе $DMSO-d_6$ на спектрометре Bruker Avance-400, тетраметилсилан (ЯМР 1H и ^{13}C) и $CFCl_3$ (ЯМР ^{19}F) были использованы как внутренние стандарты. Масс-спектры зарегистрированы на спектрометре SHIMADZU GCMS-QP2010

Ultra с электронной ионизацией (EI) образца. Элементный анализ выполнен на приборе Perkin–Elmer 2400 Series II CHN analyzer. Температуры плавления определены на приборе Boetius melting point apparatus.

ВЫВОДЫ

Нами разработан эффективный метод получения фторсодержащих 2-метилтио-4-ариламино-6,7,8-трифторхиназолинов, базирующийся на доступном фторсинтоне – тетрафторбензойной кислоте. Полученные данные свидетельствуют о том, что для дизайна новых туберкулоstaticов целесообразно проводить химическую модификацию 4-анизидино-2-метилтио-6,7,8-трифторхиназолина по положениям 2 и 7 за счет введения фармакофорных групп.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают особую благодарность М.А. Кравченко (Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Минздрава России) за проведение тестирования соединений в отношении микобактерий туберкулеза.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, проект № FEUZ-2020-0058 (H687.42B.223/20).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mohamed H.S., Abdel-Latif M.K., Ahmed S. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1660–1668. doi 10.1134/S1070428020090250
- Бахтеева Е.И., Ким Д.Г., Шарутин В.В. *ЖОрХ* **2020**, *56*, 1321–1328. [Bakhteeva E.I., Kim D.G., Sharutin V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1505–1511.] doi 10.1134/S1070428020090018
- Lupien A., Foo C.S.-Y., Savina S., Vocat A., Piton J., Monakhova N., Benjak A., Lamprecht D.A., Steyn A.J.C., Pethe K., Makarov V.A., Cole S.T. *PLoS Pathog.* **2020**, *16*, 1008270. doi 10.1371/journal.ppat.1008270
- Липунова Г.Н., Носова Э.В., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. *Усп. хим.* **2016**, *85*, 759–793. [Lipunova G.N., Nosova E.V., Charushin V.N., Chupakhin O.N.

- Russ. Chem. Rev.* **2016**, *85*, 759–793.] doi 10.1070/RCR4591
5. Layeva A.A., Nosova E.V., Lipunova G.N., Trashakova T.V., Charushin V.N. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 748–754. doi 10.1016/j.jfluchem.2007.03.005
6. Липунова Г.Н., Носова Э.В., Лаева А.А., Чарушин В.Н. *Хим.-фарм. ж.* **2011**, *45*, 76–79. [Lipunova G.N., Nosova E.V., Layeva A.A., Charushin V.N. *Pharm. Chem. J.* **2011**, *45*, 76–79.] doi 10.1007/s11094-011-0595-x
7. *Handbook of Anti-Tuberculosis Agents Tuberculosis. Tuberculosis.* **2008**, *88*, 85–196. doi 10.1016/S1472-9792(08)70002-7

Novel Fluorine-Containing Derivatives of 2-Methylthio-4-arylaminquinazolines

E. V. Nosova^{a, b, *}, Yu. V. Permyakova^a, G. N. Lipunova^b, and V. N. Charushin^{a, b}

^a Department of Organic and Biomolecular Chemistry, Ural Federal University, ul. Mira, 19, Ekaterinburg, 620002 Russia
*e-mail: emilia.nosova@yandex.ru

^b Postovsky Institute of Organic Synthesis, Ural Division of the Russian Academy of Sciences, ul. S. Kovalevskoy, 22, Ekaterinburg, 620219 Russia

Received December 10, 2020; revised December 21, 2020; accepted December 22, 2020

A series of novel 4-arylaminquinazolines based on 2-methylthio-6,7,8-trifluoroquinazolin-4(3H)-one has been synthesized. It was found that interaction of these compounds with cycloalkylimines leads to the substitution of F⁷ atom and methylthio group at position 2 retains. 6,7,8-Trifluoro-2-methylthio-4-(2-methoxyphenylamino)-quinazoline demonstrated tuberculostatic activity in vitro (MIC 1.5 µg/mL).

Keywords: fluorine-containing quinazolines, chlorodesoxygenation, nucleophilic substitution, 4-arylaminquinazolines, tuberculostatic activity

УДК 547.826.1

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 4-ГАЛОГЕН-3-ГИДРОКСИФУРО[3,4-*c*]ПИРИДИН-1(3*H*)-ОНОВ С МОРФОЛИНОМ И ТИОМОРФОЛИНОМ

© 2021 г. С. В. Федосеев*, О. Е. Ершов

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»,
Россия, 428015 Чебоксары, Московский просп., 15
*e-mail: sergey.fedoseev88@gmail.com

Поступила в редакцию 14.12.2020 г.
После доработки 26.12.2020 г.
Принята к публикации 29.12.2020 г.

Взаимодействие 4-галоген-3-гидроксифуоро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-оно в среде этилацетата в течение нескольких минут приводит к образованию морфолино и тиоморфолино замещенных 4-галогенфуоро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-оно в.

Ключевые слова: изоникотиновая кислота, 3-формилизоникотиновая кислота, фуоро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-оны, морфолин, тиоморфолин

DOI: 10.31857/S0514749221030149

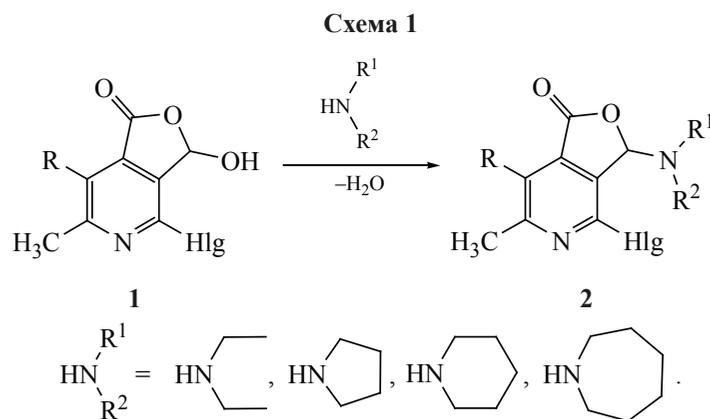
Морфолин и тиоморфолин нередко оказываются частью органических соединений, обладающих разной биологической активностью. Структуры с морфолиновым или тиоморфолиновым фрагментами могут применяться в качестве mTOR киназы для лечения неврологических расстройств [1–3], фосфоинозитид-3-киназы [3, 4], киназы анапластической лимфомы [5], ацетилхолинэстеразы [6], аллостерических ингибиторов MALT1 [7], пан-ингибиторов Vcl-2, Vcl-xL и Mcl-1 [8], ингибиторов устойчивых к ванкомицину энтерококков [9], антибактериальных средств против чувствительных и устойчивых к антибиотикам грамположительных бактерий [10], антагониста рецептора σ_1 (σ_1R) при лечении боли [11], антидота при отравлении нервно-паралитическими агентами (ингибиторами ацетилхолинэстеразы) [12], препаратов при расстройствах ЦНС, связанных с проникновением N1-антигистаминов [13], модификаторов поли(L-лизина) на основе метаболитов для улучшения трансфекции [14], а так же в качестве средств,

обладающих противотуберкулезной, противомозговой, антиоксидантной [6] и антипролиферативной [15–17] активностью. Кроме того, морфолин и тиоморфолин могут входить в состав донорного фрагмента донорно-акцепторных хромофоров [18].

Ранее нами показано, что в результате реакции 4-галоген-3-гидроксифуоро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-оно **1** [19, 20] с ациклическими и алициклическими вторичными аминами в среде этилацетата в течение нескольких минут происходит образование 3-диалкиламино-4-галогенфуоро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-оно **2** (схема 1) [21].

Для получения новых производных 4-галоген-3-гидроксифуоро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-оно **1** было рассмотрено их взаимодействие с морфолином и тиоморфолином.

Обнаружено образование 4-галоген-3-мофолинофуоро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-оно **3a**, **b** и 4-



бром-6-метил-3-тиоморфолино-7-этилфуро[3,4-*c*]-пиридин-1(3*H*)-она **3c** с выходом 71–78% (схема 2).

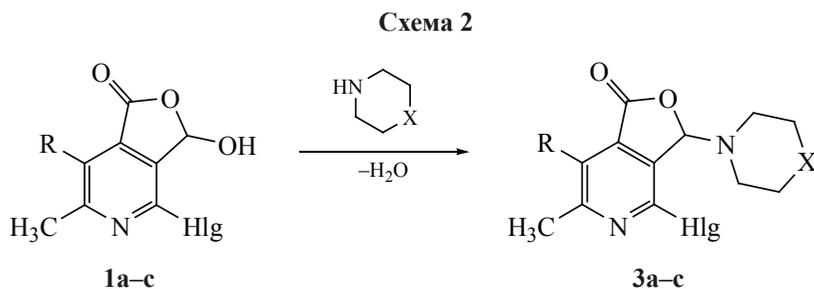
Структура синтезированных соединений была доказана методами ИК, ЯМР ^1H спектроскопии и масс-спектрометрии.

В спектрах ЯМР ^1H присутствуют сигналы протонов алкильных заместителей морфолинового фрагмента в области 2.68–2.75 и 3.55–3.62 м.д. для соединений **3a**, **b** и тиоморфолинового для соединения **3c** в области 2.58–2.62 и 2.79–2.86 м.д. Кроме того, на спектрах проявляются сигналы алкилов непосредственно связанных с пиридиновым циклом в области 2.52–3.14 м.д. и более удаленные от него при 1.12 м.д. Сигнал протона при углероде фуранового цикла проявляется в области 6.43–6.50 м.д. Для масс-спектра соединения **3a–c** характерны пики молекулярных ионов различной интенсивности, причем для хлорпиридина **3a** характерно соотношение изотопов 1:3, а для бромпиридина **3b**, **c** – 1:1.

6-Метил-3-морфолино-4-хлор-7-этилфуро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-он (3a). К суспензии 0.227 г (1 ммоль) 3-гидроксифуро[3,4-*c*]пири-

дин-1(3*H*)-она **1a** в этилацетате добавляли 0.100 г (1.25 ммоль) морфолина и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. По окончании реакции (ТСХ) реакцию массу упаривали, кристаллизовали из пропан-2-ола. Сушили в вакуум-эксикаторе над CaCl_2 . Выход 0.231 г (78%), т.пл. 104–106°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1727, 1603, 1567, 1460. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , 500.13 МГц), δ , м.д.: 1.12 т (3H, CH_3 , J 7.5 Гц), 2.59 с (3H, CH_3), 2.70–2.75 м [4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 2.95–3.04 м (1H, CH_2), 3.06–3.14 м (1H, CH_2), 3.55–3.60 м [4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$], 6.49 с (1H, CH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 296 (4) [M , ^{35}Cl] $^+$, 298 (1) [M , ^{37}Cl] $^+$. Найдено, %: С 56.98; Н 6.05; N 9.69. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 56.67; Н 5.77; N 9.44. M 296.75.

4-Бром-6,7-диметил-3-морфолинофуро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-он (3b). Выход 0.232 г (71%), т.пл. 182–184°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1753, 1602, 1566, 1458. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , 500.13 МГц), δ , м.д.: 2.53 с (3H, CH_3), 2.55 с (3H, CH_3), 2.68–2.75 м [4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 3.55–3.62 м [4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$], 6.50 с (1H, CH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 326 (13) [M , ^{79}Br] $^+$, 328 (11) [M , ^{81}Br] $^+$.



1 , Hlg = Cl, R = C_2H_5 (**a**); Hlg = Br, R = CH_3 (**b**), C_2H_5 (**c**);
 3 , Hlg = Cl, R = C_2H_5 , X = O (**a**); Hlg = Br, R = CH_3 , X = O (**b**), R = C_2H_5 , X = S (**c**).

Найдено, %: С 48.07; Н 4.84; N 8.91. $C_{13}H_{15}BrN_2O_3$.
Вычислено, %: С 47.72; Н 4.62; N 8.56. *M* 327.18.

**4-Бром-6-метил-3-тиоморфолино-7-этилфу-
ро[3,4-с]пиридин-1(3H)-он (3с).** Выход 0.261 г
(73%), т.пл. 142–144°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1756,
1599, 1569, 1457. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 ,
500.13 МГц), δ , м.д.: 1.12 т (3H, CH_3 , J 7.5 Гц),
2.58–2.62 м [7H, CH_3 , $S(CH_2)_2$], 2.79–2.86 м [4H,
 $N(CH_2)_2$], 2.95–3.02 м (1H, CH_2), 3.06–3.14 м (1H,
 CH_2), 6.43 с (1H, CH). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %):
356 (21) [M , ^{79}Br] $^+$, 358 (19) [M , ^{81}Br] $^+$. Найдено,
%: С 47.51; Н 4.98; N 8.16. $C_{14}H_{17}BrN_2O_2S$. Вы-
числено, %: С 47.07; Н 4.80; N 7.84. *M* 357.27.

Чистоту синтезированных соединений контро-
лировали методом ТСХ (элюент – этилацетат) на
пластинках Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ, проявляли
с помощью УФ облучения, паров иода, термиче-
ского разложения. Температуру плавления опре-
деляли на приборе OptiMelt МРА100. ИК спек-
тры снимали на приборе ИК Фурье-спектрометре
ФСМ-1202 в тонком слое (суспензия в вазелино-
вом масле). Спектры ЯМР 1H регистрировали на
спектрометре Bruker DRX-500, рабочая частота
500.13 МГц, внутренний стандарт – ТМС. Масс-
спектры снимали на приборе Shimadzu GCMS-QP
2010 SE (электронный удар, 70 эВ). Элементный
анализ выполнен на СНН-анализаторе Perkin
Elmer-2400.

ВЫВОДЫ

Взаимодействие 4-галоген-3-гидроксифу-
ро[3,4-с]пиридин-1(3H)-онов **1** с морфолином и ти-
оморфолином в среде этилацетата приводит к
образованию ранее неизвестных 4-галоген-3-мо-
фолинофуоро[3,4-с]пиридин-1(3H)-оны **3a**, **b** и 4-
бром-6-метил-3-тиоморфолино-7-этилфуоро[3,4-с]-
пиридин-1(3H)-он **3c** с выходом 71–78%.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена за счет гранта Президента
РФ для государственной поддержки молодых
российских ученых, номер соглашения № 075-15-
2020-229 (МК-269.2020.3).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта ин-
тересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Borsari C., Keles E., Rageot D., Treyer A., Bohnacker T., Bissegger L., De Pascale M., Melone A., Sriramaratnam R., Beaufils F., Hamburger M., Hebeisen P., Loscher W., Fabbro D., Hillmann P., Wymann M.P. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 13595–13617. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c00620
- Borsari C., Rageot D., Dall'Asen A., Bohnacker T., Melone A., Sele A.M., Jackson E., Langlois J.-B., Beaufils F., Hebeisen P., Fabbro D., Hillmann P., Wymann M.P. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 8609–8630. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b00972
- Rageot D., Bohnacker T., Keles E., McPhail J.A., Hoffmann R.M., Melone A., Borsari C., Sriramaratnam R., Sele A.M., Beaufils F., Hebeisen P., Fabbro D., Hillmann P., Burke J.E., Wymann M.P. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 6241–6261. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b00525
- Borsari C., Rageot D., Beaufils F., Bohnacker T., Keles E., Buslov I., Melone A., Sele A.M., Hebeisen P., Fabbro D., Hillmann P., Wymann M.P. *ACS Med. Chem. Lett.* **2019**, *10*, 1473–1479. doi 10.1021/acsmchemlett.9b00333
- Chen J., Zhou Y., Dong X., Liu L., Bai L., McEachern D., Przybranowski S., Yang C.-Y., Stuckey J., Li X., Wen B., Zhao T., Sun S., Sun D., Jiao L., Jing Y., Guo M., Yang D., Wang S. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 13994–14016. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c01550
- Cebeci Y.U., Bayrak H., Sirin Y. *Bioorg. Chem.* **2019**, *88*, 102928–102937. doi 10.1016/j.bioorg.2019.102928
- Soldermann C.P., Simic O., Renatus M., Erbel P., Melkko S., Wartmann M., Bigaud M., Weiss A., McSheehy P., Endres R., Santos P., Blank J., Schuffenhauer A., Bold G., Buschmann N., Zoller T., Altmann E., Manley P.W., Dix I., Buchdunger E., Scesa J., Quancard J., Schlapbach A., Bornancin F., Radimerski T., Regnier C.H. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 14576–14593. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c01245
- Song T., Li X., Chang X., Liang X., Zhao Y., Wu G., Xie S., Su P., Wu Z., Feng Y., Zhang Z. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 11–20. doi 10.1016/j.bmc.2012.11.008
- Kaur J., Cao X., Abutaleb N.S., Elkashif A., Graboski A.L., Krabill A.D., AbdelKhalek A.H., An W., Bhardwaj A., Seleem M.N., Flaherty D.P. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 9540–9562. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c00734
- Wu Y., Ding X., Yang Y., Li Y., Qi Y., Hu F., Qin M., Liu Y., Sun L., Zhao Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *185*, 111781–111795. doi 10.1016/j.ejmech.2019.111781

- Diaz J.L., Garcia M., Torrens A., Caamano A.M., Enjo J., Sicre C., Lorente A., Port A., Montero A., Yeste S., Alvarez I., Martin M., Maldonado R., de la Puente B., Vidal-Torres A., Cendan C.M., Vela J.M., Almansa C. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 14979–14988. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c01575
- Zorbaz T., Mišetić P., Probst N., Žunec S., Zandona A., Mendaš G., Micek V., Hrvat N.M., Katalinić V., Braiki A., Jean L., Renard P.-Y., Marković V.G., Kovarik Z. *ACS Chem. Neurosci.* **2020**, *11*, 1072–1084. doi 10.1021/acschemneuro.0c00032
- Ravula S.B., Yu J., Tran J.A., Arellano M., Tucci F.C., Moree W.J., Li B.-F., Petroski R.E., Wen J., Malany S., Hoare S.R.J., Madan A., Crowe P.D., Beaton G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 421–426. doi 10.1016/j.bmcl.2011.10.115
- Urello M.A., Xiang L., Colombo R., Ma A., Joseph A., Boyd J., Peterson N., Gao C., Wu H., Christie R.J. *Biomacromolecules.* **2020**, *21*, 3596–3607. doi 10.1021/acs.biomac.0c00614
- Joshi P.V., Sayed A.A., RaviKumar A., Puranik V.G., Zinjarde S.S. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *136*, 246–258. doi 10.1016/j.ejmech.2017.05.002
- Lücking U., Wortmann L., Wengner A.M., Lefranc J., Lienau P., Briem H., Siemeister G., Bömer U., Denner K., Schäfer M., Koppitz M., Eis K., Bartels F., Bader B., Bone W., Moosmayer D., Holton S.J., Eberspächer U., Grudzinska-Goebel J., Schatz C., Deeg G., Mumberg D., von Nussbaum F. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 7293–7325. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c00369
- Leger P.R., Hu D.X., Biannic B., Bui M., Han X., Karbarz E., Maung J., Okano A., Osipov M., Shibuya G.M., Young K., Higgs C., Abraham B., Bradford D., Cho C., Colas C., Jacobson S., Ohol Y.M., Pookot D., Rana P., Sanchez J., Shah N., Sun M., Wong S., Brockstedt D.G., Kassner P.D., Schwarz J.B., Wustrow D.J. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 5398–5420. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c00245
- Fedoseev S.V., Belikov M.Yu., Ievlev M.Yu., Ershov O.V. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 17923–17926. doi 10.1039/c9nj04874j
- Fedoseev S.V., Ershov O.V., Lipin K.V., Belikov M.Yu. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 10597–10600. doi 10.1039/C5RA27585G
- Федосеев С.В., Липин К.В., Беликов М.Ю., Тафеенко В.А. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 1689–1694. [Fedoseev S.V., Lipin K.V., Belikov M.Yu., Tafeenko V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1669–1673.] doi 10.1134/S1070428019110046
- Федосеев С.В., Беликов М.Ю., Ершов О.В. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 65–69. [Fedoseev S.V., Belikov M.Yu., Ershov O.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 49–52.] doi 10.1134/S107042802001008X

Interaction of 4-Halo-3-hydroxyfuro[3,4-*c*]pyridin-1(3*H*)-ones with Morpholine and Thiomorpholine

S. V. Fedoseev* and O. E. Ershov

I.N. Ul'yanov Chuvash State University, Moskovskii prosp., 15, Cheboksary, 428015 Russia

**e-mail: sergey.fedoseev88@gmail.com*

Received December 14, 2020; revised December 26, 2020; accepted December 29, 2020

The interaction of 4-halo-3-hydroxyfuro[3,4-*c*]pyridin-1(3*H*)-ones with morpholine and thiomorpholine in ethyl acetate for several minutes leads to the formation of morpholino and thiomorpholino substituted 4-halo-furo[3,4-*c*]pyridin-1(3*H*)-ones.

Keywords: isonicotinic acid, 3-formylisonicotinic acid, furo[3,4-*c*]pyridin-1(3*H*)-ones, morpholine, thiomorpholine

УДК 547.35 ≈ 547.25 + 547.362 + 547.422 + 547.491.4 + 547.741

СИНТЕЗ И НЕОЖИДАННАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ 5-[(1,3-ДИОКСОЛАН-2-ИЛМЕТИЛ)СУЛЬФАНИЛ]- 1*H*-ПИРРОЛ-2-АМИНА В 5-{[2-(2-ГИДРОКСИЭТОКСИ)- ЭТЕНИЛ]СУЛЬФАНИЛ}-1*H*-ПИРРОЛ-2-АМИН В ПРИСУТСТВИИ СУПЕРОСНОВАНИЯ

© 2021 г. Н. А. Недоля*, О. А. Тарасова, А. И. Албанов, Б. А. Трофимов

ФГБУН «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН», Россия, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1
*e-mail: na_nedolya@mail.ru

Поступила в редакцию 16.01.2021 г.
После доработки 18.01.2021 г.
Принята к публикации 20.01.2021 г.

Последовательные реакции между монолитоированным *N,N*-диэтил-2-пропин-1-амином, 2-(винилокси)этилизотиоцианатом и 2-(бромметил)-1,3-диоксоланом приводят к 1-[2-(винилокси)этил]-5-[(1,3-диоксолан-2-илметил)сульфанил]-*N,N*-диэтил-1*H*-пиррол-2-амину с выходом 91%. Процесс реализуется в одну препаративную стадию. При взаимодействии синтезированного пиррола с системой *t*-BuOK–ДМСО (комнатная температура, 1 ч) вместо ожидаемого 1-винилпроизводного получен 1-[2-(винилокси)этил]-5-{[2-(2-гидроксиэтокс)этинил]сульфанил}-*N,N*-диэтил-1*H*-пиррол-2-амин с выходом 68%.

Ключевые слова: функционализированные пирролы, пропаргиламин, 2-(винилокси)этилизотиоцианат, 2-(бромметил)-1,3-диоксолан, сверхоснования, литиирование, циклизация, алкилирование, расщепление

DOI: 10.31857/S0514749221030150

Ранее нами была обнаружена неожиданная трансформация 1-[2-(винилокси)этил]-1*H*-пирролов в 1-винилпирролы в системе *t*-BuOK–ДМСО, реализующаяся в беспрецедентно мягких условиях – при комнатной температуре или кратковременном нагревании [1, 2]. Так, реакция 1-[2-(винилокси)этил]-*N,N*-диметил-5-(метилсульфанил)-1*H*-пиррол-2-амина **1**, полученного из монолитоированного *N,N*-диметил-2-пропин-1-амина, 2-(винилокси)этилизотиоцианата и метилиодида в одну препаративную стадию с выходом 77%, с 2 эквивалентами *t*-BuOK в ДМСО при комнатной температуре приводит к 1-винил-*N,N*-диметил-5-(метилсульфанил)-1*H*-пиррол-2-амину **2** с выходом 91% [1].

Процесс включает депротонирование [2-(винилокси)этильного] заместителя, расщепление связи C–O и элиминирование винилового спирта.

Использование 2-(бромметил)-1,3-диоксолана в качестве алкилирующего агента в реакции монолитоированных пропаргиламинов с изотиоцианатами позволило легко ввести фармакофорный и высокорекреационноспособный 1,3-диоксолановый цикл в структуру 1*H*-пиррол-2-амина. Так, из *N,N*-диэтилпроп-2-ин-1-амина, 2-(винилокси)этилизотиоцианата и 2-(бромметил)-1,3-диоксолана получен 1-[2-(винилокси)этил]-5-[(1,3-диоксолан-2-илметил)сульфанил]-*N,N*-диэтил-1*H*-пиррол-2-амин **3** с препаративным выходом 91% (схема 2).

^1H - ^{15}N -НМВС) и масс-спектров согласуются с составом и структурой соединений **3** и **5**.

1-[2-(Винилокси)этил]-5-[(1,3-диоксолан-2-илметил)сульфанил]-*N,N*-диэтил-1*H*-пиррол-2-амин (3). Раствор 17.5 ммоль BuLi в 7 мл гексана прибавляли при перемешивании к раствору 2.20 г (19.8 ммоль) *N,N*-диэтилпроп-2-ин-1-амина в 20 мл ТГФ при -60°C в атмосфере аргона. После повышения температуры до 0°C к реакционной массе одной порцией прибавляли смесь 1.95 г (15.1 ммоль) 2-(винилокси)этилизотиоцианата и 3 мл ТГФ, перемешивали 5 мин при 40 – 45°C , охлаждали до -40°C , прибавляли раствор 1.80 г (16.0 ммоль) *t*-BuOK в 8.5 мл ДМСО и перемешивали 5 мин при 50 – 55°C . Затем реакционную массу охлаждали до 0°C , прибавляли 2.63 г (15.7 ммоль) 2-бромметил-1,3-диоксолана, нагревали до 10°C (температура повышалась до 25°C), перемешивали 70 мин при комнатной температуре и ещё 10 мин после кратковременного нагревания до 42°C . Реакционную массу обрабатывали 20 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl . После отделения органического слоя, продукты реакции из водной фракции экстрагировали эфиром (2×30 мл), объединённую органическую фракцию промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (3×30 мл), сушили MgSO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении (сначала на роторном испарителе, затем при 1 мм рт.ст.) на горячей бане. В остатке получили 4.91 г ($\sim 100\%$) коричневой маслянистой жидкости, – по спектру ЯМР ^1H , практически чистый пиррол **3**. После дополнительной очистки методом колоночной хроматографии на основном Al_2O_3 (элюент – гексан, гексан–эфир, 10:1, 3:1) выделили 4.46 г (91%) пиррола **3**; маслянистая прозрачная коричневая жидкость, содержание основного вещества 99%, n_D^{22} 1.5251. ИК спектр (плёнка), ν , cm^{-1} : 3110, 2969 с, 2931 с, 2881 с, 2825 пл, 1618 с, 1538 с, 1445 с, 1403 с, 1381 пл, 1316 с, 1197 с, 1133 с, 1089 пл, 1037 с, 968 с, 950 пл, 820 с, 760 с, 700 ср, 639 сл, 563 сл, 463 сл. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.97 т [6H, N(CH₂CH₃)₂, 3J 7.1 Гц], 2.77 д (2H, SCH₂, 3J 4.7 Гц), 2.86 к [4H, N(CH₂CH₃)₂, 3J 7.1 Гц], 3.85–3.96 м (4H, OCH₂CH₂O), 3.89 т (2H, NCH₂CH₂O, 3J 6.8 Гц), 3.97 д.д, 4.20 д.д (2H, OCH=CH₂, $^3J_{\text{транс}}$ 14.3, $^3J_{\text{цис}}$ 6.8, $^2J_{\text{зем}}$ 2.1 Гц), 4.31 т (2H, NCH₂CH₂O, 3J 6.8 Гц), 4.98 т (1H, OCHO, 3J 4.7 Гц), 5.78 д (1H, H³, 3J 3.9 Гц), 6.36 д (1H,

4 , 3J 3.9 Гц), 6.41 д.д (1H, OCH=CH₂, $^3J_{\text{транс}}$ 14.3, $^3J_{\text{цис}}$ 6.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.94 [N(CH₂CH₃)₂], 41.48 (SCH₂), 41.61 (NCH₂CH₂O), 49.64 [N(CH₂CH₃)₂], 65.34 (OCH₂CH₂O), 67.14 (NCH₂CH₂O), 86.93 (OCH=CH₂), 100.37 (C³), 103.22 (OCHO), 115.05 (C⁵), 117.39 (C⁴), 143.97 (C²), 151.59 (OCH=CH₂). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C сделано с помощью 2D спектров COSY, HSQC и НМВС. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 327 (12) [$M + 1$]⁺, 326 (59) [M]⁺, 240 (13), 239 (57), 207 (11), 194 (12), 193 (100), 167 (21), 138 (10), 137 (19), 96 (10), 79 (13), 73 (20), 45 (33), 43 (22). Найдено, %: С 58.77; Н 7.88; N 8.43; S 9.71. C₁₆H₂₆N₂O₃S. Вычислено, %: С 58.87; Н 8.03; N 8.58; S 9.82.

1-[2-(Винилокси)этил]-5-{2-(2-гидроксиэтокси)этинил}сульфанил}-*N,N*-диэтил-1*H*-пиррол-2-амин (5). Смесь 0.65 г (1.99 ммоль) пиррола **3**, 0.45 г (4.00 ммоль, 2 экв) *t*-BuOK и 1.6 мл ДМСО перемешивали 1 ч при комнатной температуре, обрабатывали 20 мл воды, продукты реакции экстрагировали эфиром (4×15 мл). Объединённую органическую фракцию промывали водой (3×15 мл), сушили MgSO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении (сначала на роторном испарителе, затем при 1 мм рт.ст.) на горячей бане. В остатке получили 0.60 г зеленовато-коричневой жидкости, содержащей 74% пиррола **5** (смесь *Z*- и *E*-изомеров, 42:58) и 26% непрореагировавшего пиррола **3** (по спектру ЯМР ^1H). Из смеси методом колоночной хроматографии на основном Al_2O_3 (элюент – гексан–эфир, 10:1, 3:1, 1:1, 1:3, эфир) выделили 0.41 г пиррола **5**. Выход 68%, жидкость тёмно-зелёного цвета. ИК спектр (плёнка), ν , cm^{-1} : 3419 с, 3111 сл, 3053 сл, 2969 с, 2932 с, 2873 с, 2832 пл, 1620 о.с, 1539 ср, 1449 с, 1403 ср, 1378 пл, 1319 ср, 1293 пл, 1197 с, 1170 с, 1109 пл, 1078 с, 1012 пл, 944 сл, 896 сл, 823 ср, 763 ср, 700 сл, 633 сл, 606 сл, 567 сл, 510 сл. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (*Z*-изомер): 0.97 т [6H, N(CH₂CH₃)₂, 3J 7.1 Гц], 2.58 с (1H, OH), 2.86 к [4H, N(CH₂CH₃)₂, 3J 7.1 Гц], 3.74–3.79 м (2H, OCH₂CH₂OH), 3.88 т (2H, NCH₂CH₂O, 3J 6.8 Гц), 3.85–3.92 м (2H, OCH₂CH₂OH), 3.99 д.д, 4.22 д.д (2H, OCH=CH₂, $^3J_{\text{транс}}$ 14.3, $^3J_{\text{цис}}$ 6.9, $^2J_{\text{зем}}$ 2.1 Гц), 4.26 т (2H, NCH₂CH₂O, 3J 6.8 Гц), 4.91 д (1H, SCH=CHO, 3J 5.3 Гц), 5.78 д (1H, H⁴, 3J 3.9 Гц), 6.18 д (1H, SCH=CHO, 3J 5.3 Гц), 6.34 д (1H, H³, 3J 3.9 Гц), 6.41 д.д (1H, OCH=CH₂, $^3J_{\text{транс}}$ 14.3, $^3J_{\text{цис}}$

6.9 Гц). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}_{\text{Jmod}}$, δ , м.д. (*Z*-изомер): 12.63 [$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 41.03 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 49.23 [$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 61.53 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 66.73 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 74.21 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 86.93 ($\text{OCH}=\text{CH}_2$), 103.13 ($\text{SCH}=\text{CHO}$), 99.99 (C^4), 114.18 (C^2), 116.02 (C^3), 143.91 (C^5), 144.66 ($\text{SCH}=\text{CHO}$), 151.00 ($\text{OCH}=\text{CH}_2$). Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м.д. (*Z*-изомер): -332.1 (NEt_2), -219.7 ($\text{N}_{\text{пиррол}}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (*E*-изомер): 0.97 т [6H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, 3J 7.1 Гц], 2.28 с (1H, OH), 2.86 к [4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, 3J 7.1 Гц], 3.74–3.79 м (4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.90 т (2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, 3J 6.8 Гц), 3.99 д.д., 4.20 д.д. (2H, $\text{OCH}=\text{CH}_2$, $^3J_{\text{транс}}$ 14.3, $^3J_{\text{цис}}$ 6.9, $^2J_{\text{зем}}$ 2.1 Гц), 4.25 т (2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, 3J 6.8 Гц), 5.35 д (1H, $\text{SCH}=\text{CHO}$, 3J 12.2 Гц), 5.77 д (1H, H^4 , 3J 3.9 Гц), 6.31 д (1H, H^3 , 3J 3.9 Гц), 6.41 д.д. (1H, $\text{OCH}=\text{CH}_2$, $^3J_{\text{транс}}$ 14.3, $^3J_{\text{цис}}$ 6.9 Гц), 6.68 д (1H, $\text{SCH}=\text{CHO}$, 3J 12.2 Гц). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}_{\text{Jmod}}$, δ , м.д. (*E*-изомер): 12.63 [$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 41.03 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 49.21 [$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 61.01 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 66.76 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.82 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 86.77 ($\text{OCH}=\text{CH}_2$), 99.39 ($\text{SCH}=\text{CHO}$), 99.96 (C^4), 115.30 (C^2), 115.70 (C^3), 143.76 (C^5), 151.23 ($\text{SCH}=\text{CHO}$), 151.32 ($\text{OCH}=\text{CH}_2$). Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м.д. (*E*-изомер): -332.1 (NEt_2), -220.1 ($\text{N}_{\text{пиррол}}$). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C сделано с помощью 2D спектров COSY, HSQC и HMBC. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 327 (20) [$M + 1$] $^+$, 326 (100) [M] $^+$, 293 (40), 281 (20), 255 (43), 209 (13), 207 (19), 196 (10), 193 (32), 183 (25), 181 (13), 179 (11), 177 (14), 168 (11), 167 (18), 166 (18), 165 (11), 163 (12), 154 (13), 153 (12), 151 (19), 149 (41), 139 (13), 138 (14), 137 (19), 136 (14), 135 (19), 126 (12), 121 (15), 110 (21), 108 (12), 107 (18), 96 (15), 80 (16), 79 (47), 73 (25), 71 (15), 45 (77), 43 (23). Найдено, %: С 58.94; Н 8.07; N 8.45; S 9.90. $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 58.87; Н 8.03; N 8.58; S 9.82.

Спектры ЯМР зарегистрированы на приборе Bruker DPX-400 (Германия) [400.13 (^1H) и 100.62 (^{13}C) МГц]; гомо- и гетероядерные корреляции COSY, HSQC и HMBC проведены на приборе Bruker AV-400 (Германия) в CDCl_3 , рабочая частота ^{15}N – 40.6 МГц, внутренние стандарты – ГМДС (δ_{H} 0.05 м.д.), CDCl_3 (δ_{C} 77.00 м.д.) и MeNO_2 (δ_{N} 0.00 м.д.). ИК спектры записаны на спектрометре Varian 3100 FT-IR (США). Масс-спектры электронной ионизации (70 эВ) получали на приборе Shimadzu GCMSQP5050A (Япония).

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 3 2021

Ход реакций контролировали методами ТСХ (на пластинах Silica gel 60 F₂₅₄) и ЯМР ^1H .

ТГФочищали диспергированным KOH (~50 г/л), кипячением и перегонкой над Na в присутствии бензофенона в атмосфере аргона. *N,N*-Диэтил-2-пропин-1-амин и 2-(винилокси)этилизотиоцианат синтезированы по методикам [3] и [4, 5] соответственно. Бутиллитий (2.5 М раствор в гексане) и другие использованные в работе реагенты и растворители – коммерческие препараты. Для охлаждения применяли жидкий азот.

ВЫВОДЫ

Обнаруженная структурная реорганизация 5-[(1,3-диоксолан-2-илметил)сульфанил]-1*H*-пиррол-2-амин при контакте с системой *t*-BuOK–ДМСО может стать основой концептуально новой методологии атом-экономного синтеза ранее недоступных 5-[[2-(2-гидроксиэтокси)этилен]сульфанил]-1*H*-пиррол-2-аминов – многоцелевых строительных блоков и перспективных объектов для биологических исследований.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nedolya N.A., Tarasova O.A., Albanov A.I., Trofimov V.A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5316–5318. doi 10.1016/j.tetlet.2010.07.179
2. Тарасова О.А., Недоля Н.А., Албанов А.И., Трофимов В.А. *ЖОрХ.* **2010**, *46*, 777–780. [Tarasova O.A., Nedolya N.A., Albanov A.I., Trofimov V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 773–776.] doi 10.1134/S1070428010050337
3. Brandsma L. *Best Synthetic Methods: Synthesis of Acetylenes, Allenes and Cumulenes: Methods and Techniques.* Amsterdam: Elsevier, **2004**.
4. Trofimov V.A., Nedolya N.A., Gerasimova V.V., Voronkov M.G. *Sulfur Lett.* **1988**, *8*, 73–78.
5. Трофимов В.А., Недоля Н.А., Папшева Н.П., Герасимова В.В., Воронков М.Г. *ЖОрХ.* **1988**, *24*, 1771–1772.

Synthesis and Unexpected Transformation of 5-[(1,3-Dioxolan-2-ylmethyl)sulfanyl]-1*H*-pyrrol-2-amine into 5-{[2-(2-Hydroxyethoxy)ethenyl]sulfanyl}-1*H*-pyrrol-2-amine in the Presence of Superbase

N. A. Nedolya*, O. A. Tarasova, A. I. Albanov, and B. A. Trofimov

*A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,
ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 Russia*

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

Received January 16, 2021; revised January 18, 2021; accepted January 20, 2021

Consecutive reactions of monolithiated *N,N*-diethyl-2-propyn-1-amine, 2-(vinylloxy)ethyl isothiocyanate, and 2-(bromomethyl)-1,3-dioxolane lead to 5-[(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)sulfanyl]-*N,N*-diethyl-1-[2-(vinylloxy)ethyl]-1*H*-pyrrol-2-amine in 91% yield. Process realizes in one preparative step. When synthesized pyrrole reacts with system *t*-BuOK–DMSO (rt, 1 h), instead of expected 1-vinyl-derivative, 5-{[2-(2-hydroxyethoxy)ethenyl]sulfanyl}-1*H*-pyrrol-2-amine was obtained in 68% yield.

Keywords: functionalized pyrroles, propargylamine, 2-(vinylloxy)ethyl isothiocyanate, 2-(bromomethyl)-1,3-dioxolane, superbases, lithiation, cyclization, alkylation, cleavage