

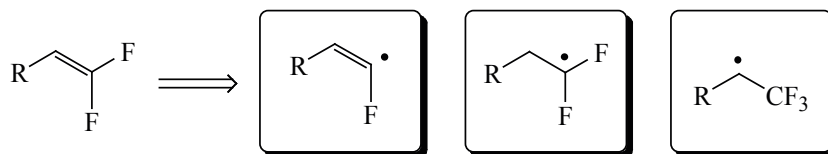
СОДЕРЖАНИЕ

Том 57, номер 7, 2021

Радикальная функционализация *гем*-дифторалкенов

Зубков М.О., Кособоков М.Д., Дильман А.Д.

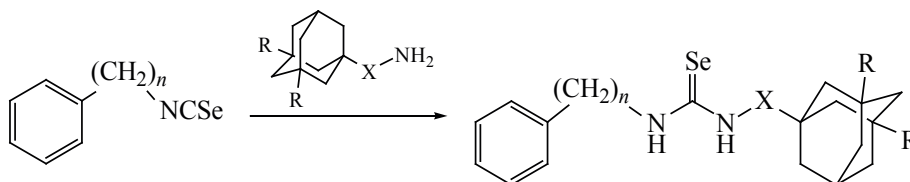
907



Синтез и свойства 1,3-дизамещенных мочевины и их изостерических аналогов, содержащих полициклические фрагменты: XI. 1-[(Адамантан-1-ил)алкил]-3-арил селеномочевины

Кузнецов Я.П., Рассказова Е.В., Питушкин Д.А., Ештуков А.В., Васюнов В.В., Бурмистров В.В., Бутов Г.М.

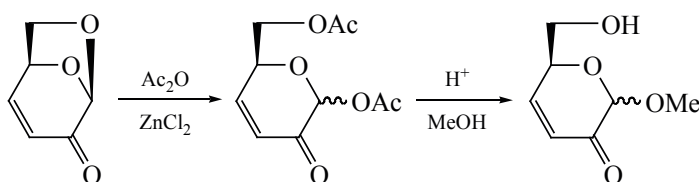
929



Синтез метил-3,4-дидезокси- α -(β)-D-глицерогекс-3-енопиранозидулоз из левоглюкозенона

Файзуллина Л.Х., Галимова Ю.С., Халилова Ю.А., Валеев Ф.А.

942

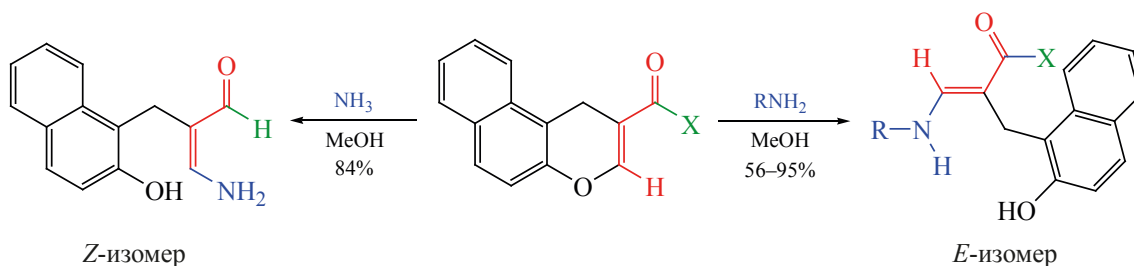


Нуклеофильное винильное замещение в перфторацилхроменах.

Диастереоселективный синтез пуш-пульных енаминокетонов

Осянин В.А., Корженко К.С., Раценкина Д.А., Осипов Д.В., Климошкин Ю.Н.

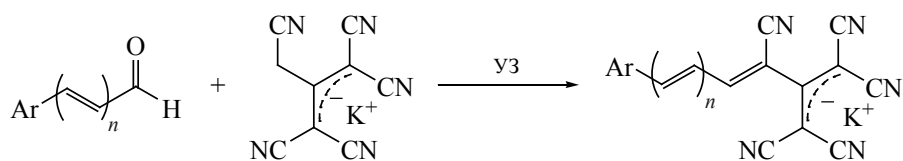
949



Синтез и твердофазная флуоресценция илиденпроизводных тримера малонитрила в водной среде с использованием ультразвукового облучения

Бардасов И.Н., Алексеева А.Ю., Мельник Е.А., Еришова А.И., Еришов О.В.

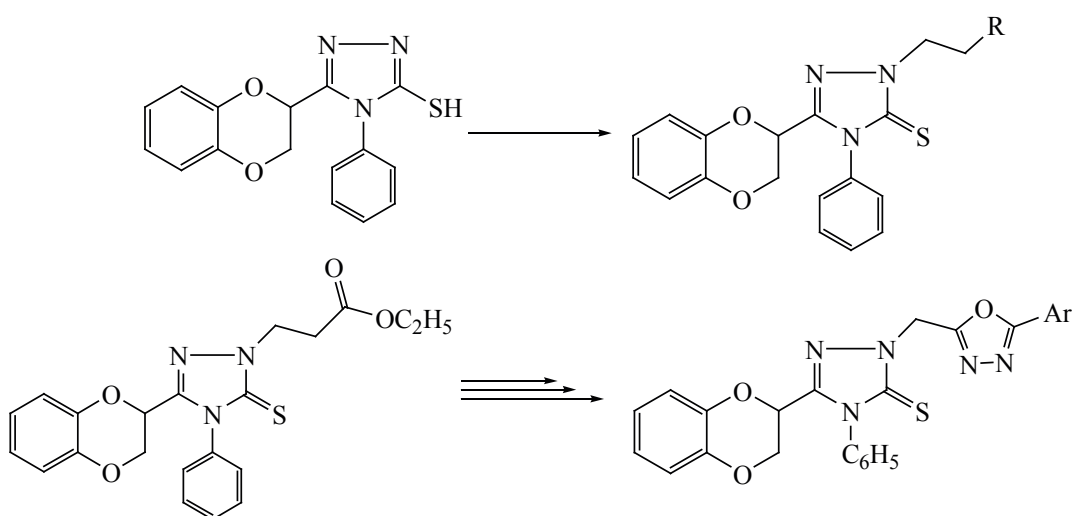
961



Синтез *N*-замещенных производных 3-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-4-фенил-5(4*H*)-тион-1,2,4- триазолов

Вартанян С.О., Авакян А.С., Агекян А.А., Саргсян А.Б., Паносян Г.А.

967

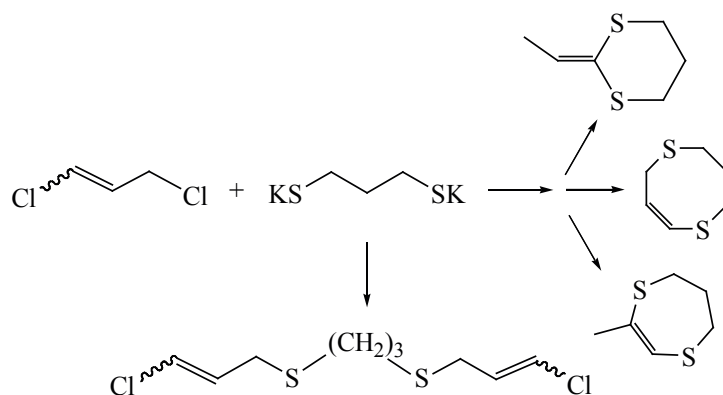


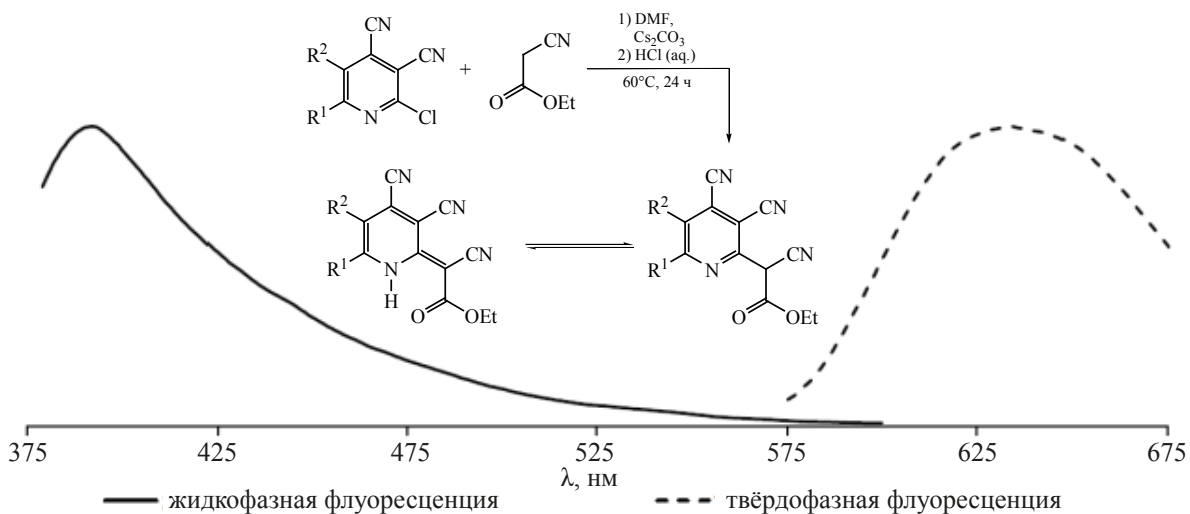
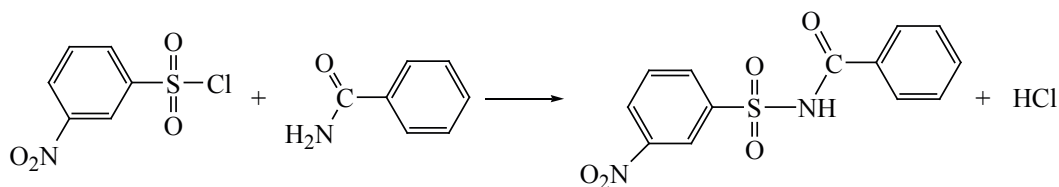
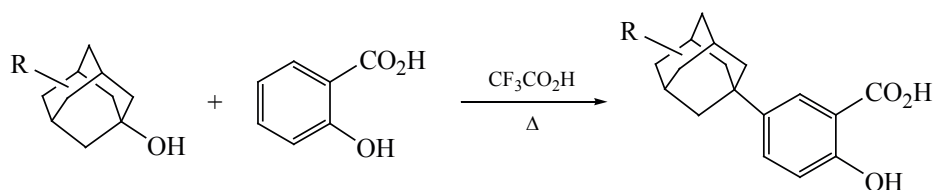
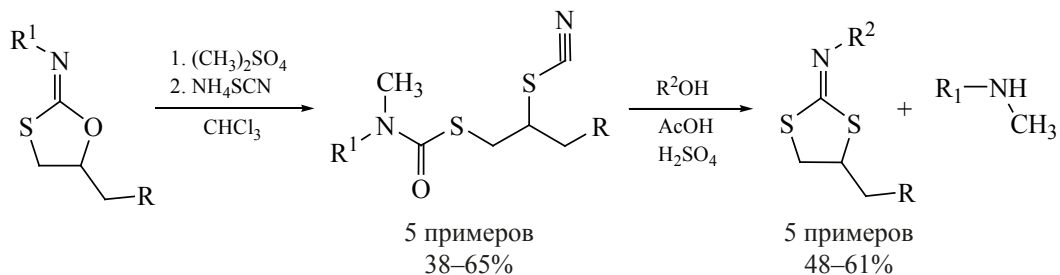
Квантово-химическое изучение механизмов органических реакций: X.

Взаимодействие 1,3-пропандитиолята калия с 1,3-дихлорпропеном в системе гидразингидрат–KOH

Чиркина Е.А., Кривдин Л.Б., Никонова В.С., Грабельных В.А., Корчевин Н.А., Розенцвейг И.Б.

973

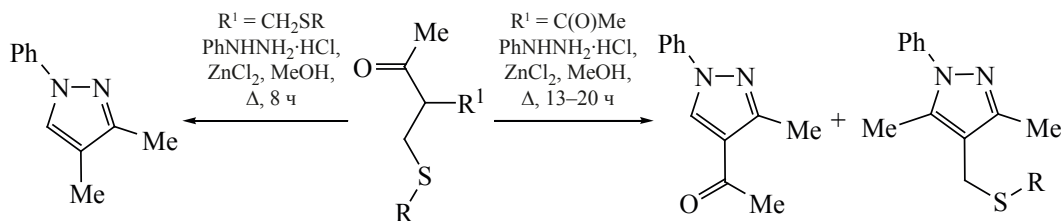




КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

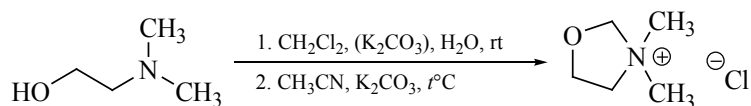
Особенности взаимодействия 3-(алкилсульфанилметил)замещенных пентан-2,4-дионов и 4-(алкилсульфанил)бутан-2-онов с фенилгидразином в присутствии хлорида цинка
Баева Л.А., Гатауллин Р.Р.

1019



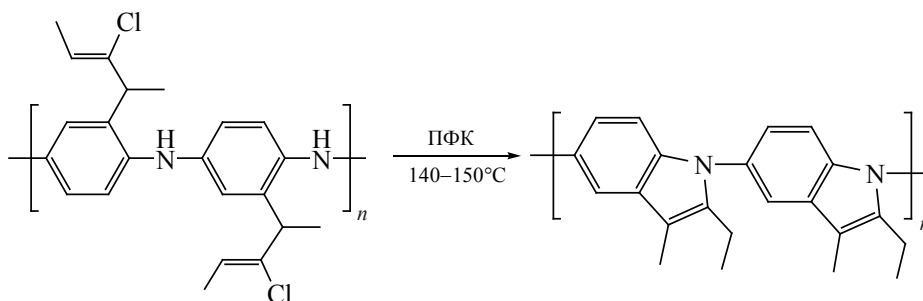
Прямой синтез хлорида *N,N*-диметилксазолидиния хлорметилированием *N,N*-диметиламиноэтанола
Куткин А.В., Кондратьев В.А., Головина Н.В., Жидков М.Е., Чубарова О.В., Литвинов Ю.М.

1027



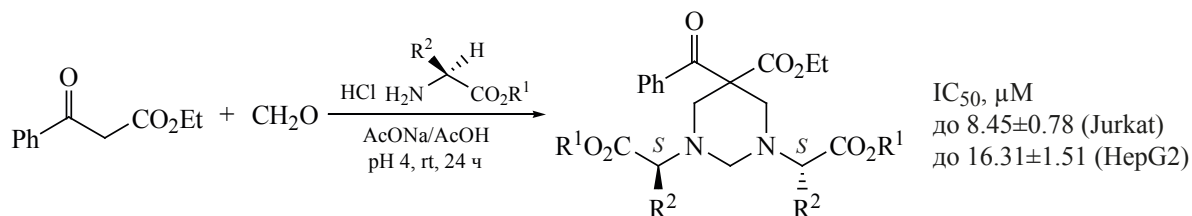
Эффективный метод синтеза поли(2-этил-3-метилиндола)
Латыпова Л.Р., Салихов Ш.М., Мустафин А.Г.

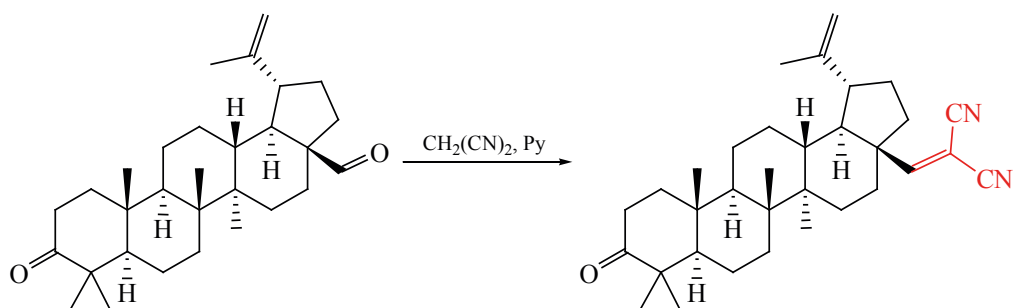
1031



Синтез и цитотоксическая активность 5-бензоилзамещенных производных гексагидропиримидина
Киреева Д.Р., Зилеева З.Р., Ишметова Д.В., Докичев В.А.

1036





АВТОРЫ ВЫПУСКА

Агекян А.А.	967	Ештуков А.В.	929	Мустафин А.Г.	1031
Авакян А.С.	967	Жидков М.Е.	1027	Ненайденко В.Г.	1047
Алексеева А.Ю.	961	Зилеева З.Р.	1036	Никонова В.С.	973
Баева Л.А.	1019	Зубков М.О.	907	Осипов Д.В.	949
Бардасов И.Н.	961	Ишметова Д.В.	1036	Осянин В.А.	949
Борисова И.А.	987	Киреева Д.Р.	1036	Паносян Г.А.	967
Бурмистров В.В.	929	Климочкин Ю.Н.	949	Петрова А.В.	1042
Бутов Г.М.	929	Ковалев В.В.	994	Питушкин Д.А.	929
Валеев Ф.А.	942	Кондратьев В.А.	1027	Рассказова Е.В.	929
Вартанян С.О.	967	Корженко К.С.	949	Ращепкина Д.А.	949
Васипов В.В.	929	Корчевин Н.А.	973	Розенцвейг И.Б.	973
Галимова Ю.С.	942	Кособоков М.Д.	907	Салихов Ш.М.	1031
Гатауллин Р.Р.	1019	Кочетова Л.Б.	1006	Саргсян А.Б.	967
Головина Н.В.	1027	Кривдин Л.Б.	973	Файзуллина Л.Х.	942
Грабельных В.А.	973	Круглякова А.А.	1006	Халилова Ю.А.	942
Дильман А.Д.	907	Кузнецов Я.П.	929	Чиркина Е.А.	973
Докичев В.А.	1036	Кустова Т.П.	1006	Чубарова О.В.	1027
Дяченко В.Д.	1047	Куткин А.В.	1027	Чунихин С.С.	1012
Дяченко И.В.	1047	Латыпова Л.Р.	1031	Ширяев А.К.	987
Ершов О.В.	1012	Литвинов Ю.М.	1027	Ширяев В.А.	987
Ершов О.В.	961	Лобов А.Н.	1042	Шокова Е.А.	994
Ершова А.И.	961	Мельник Е.А.	961		

УДК 547.024, 547-302

РАДИКАЛЬНАЯ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ *гем*-ДИФТОРАЛКЕНОВ

© 2021 г. М. О. Зубков, М. Д. Кособоков, А. Д. Дильман*

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

Поступила в редакцию 22.03.2021 г.

После доработки 28.03.2021 г.

Принята к публикации 29.03.2021 г.

гем-Дифторалкены – легкодоступные строительные блоки для получения широкого спектра фторорганических соединений. В обзоре обобщены данные о радикальных реакциях с участием *гем*-дифторалкенов. Эти процессы включают стадию присоединения радикала по двойной связи или стадию одноэлектронного восстановления дифторалкенового фрагмента. Отдельный акцент сделан на фотокаталитических реакциях, которые протекают при воздействии видимого света.

Ключевые слова: фторорганические соединения, *гем*-дифторалкены, радикальные реакции, фотокатализ

DOI: 10.31857/S0514749221070016

ВВЕДЕНИЕ

Введение атомов фтора в органические молекулы может радикально менять их химические, физико-химические, а также биологические свойства. Способность фторированных фрагментов влиять на профиль биологической активности соединений сделала их незаменимым инструментом для дизайна потенциальных лекарственных препаратов [1–3] и агрохимикатов [4]. В то же время из-за уникальной реакционной способности фторорганических соединений введение фторированных фрагментов зачастую – нетривиальная задача [5].

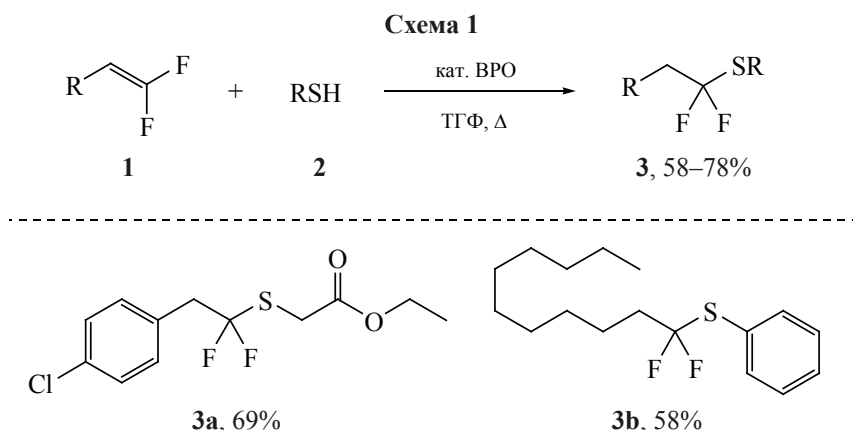
гем-Дифторалкены – доступные соединения, получающиеся при помощи реакций олефинирования карбонильной группы [6, 7]. Известно много примеров фторзамещенных алкенов, проявляющих биологическую активность [8–11]. В то же время *гем*-дифторалкены представляют собой удобный класс строительных блоков для синтеза фторорганических соединений самой разнообразной структуры [6, 12, 13]. Радикальные процес-

сы, интенсивно развившиеся за последние десять лет, также не обошли стороной данный класс соединений. Однако систематического обзора радикальных превращений *гем*-дифторалкенов до сих пор проведено не было. Цель настоящего обзора – обобщение современных знаний о радикальных методах функционализации *гем*-дифторалкенов. Особое внимание уделено применению для этих целей фотокаталитических методов.

РЕАКЦИИ, ПРОТЕКАЮЩИЕ В ТЕРМИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Исторически первым радикальным превращением *гем*-дифторалкенов было присоединение к ним тиолов, описанное в 1981 г. (схема 1) [14]. Реакция протекает при нагревании алкена **1** с тиолом **2** в присутствии бензоилпероксида (ВРО) в качестве радикального инициатора. При этом тиолированию подвергаются в том числе алифатические *гем*-дифторалкены.

В той же работе была предпринята попытка распространения данного подхода на соединения,



содержащие другие С–Н связи с относительно невысокой энергией диссоциации, а именно альдегиды. Однако низкие выходы продуктов заставили искать альтернативные подходы. Позднее была описана реакция присоединения альдегидов к акцепторным сульфонил-замещенным *гем*-дифторалкенам, протекающая в присутствии бензоилпероксида при кипячении в бензоле (схема 2) [15].

В аналогичных условиях в данное превращение вступают и простые эфиры **6**, в которых активируется С–Н связь, находящаяся в α -положении по отношению к атому кислорода. Так, тетрагидрофуран, диоксолан и диоксан успешно реагируют с *гем*-дифторалкенами с образованием продуктов **7** (схема 3) [15].

Неоднократные попытки ввести в подобное превращение диалкилфосфиты **8** посредством активации связи водород-фосфор показали, что оптимальный радикальный инициатор в данном случае – *трет*-бутил пероксопивалат (ТВПП) [16, 17].

Его использование позволяет снизить температуру реакции до 60°C, что благотворно сказывается на выходах продуктов (схема 4). Кроме того, в реакцию вступают также тиофосфиты и даже гипофосфит натрия с образованием продуктов типа **9b** и **9c**, соответственно [18].

В последние годы такая стратегия была распространена и на другие слабые связи, обеспечив подход к присоединению карбен-боранов и активированных силанов к *гем*-дифторалкенам. В этих реакциях наилучшим образом себя проявили классические инициаторы азобис(карбонитрильного) типа, такие как ACCN и AIBN. Так, недавно был описан подход к присоединению к *гем*-дифторалкенам боранов **10**, выступающих производными *N*-гетероциклических карбенов (схема 5) [19, 20]. Было показано, что в реакцию с успехом вступают как *гем*-дифторстиролы, так и *гем*-дифторакрилаты и *гем*-дифторакриламиды. Важно отметить, что для осуществления присоединения необходимо присутствие в реакции не только инициатора, но и

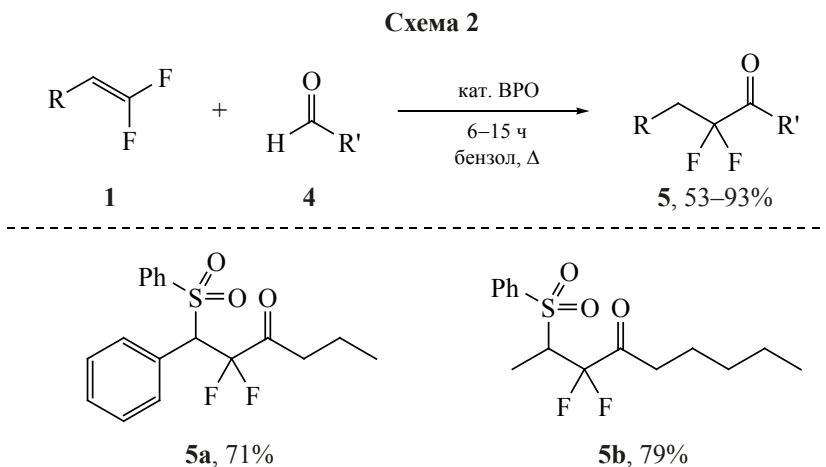
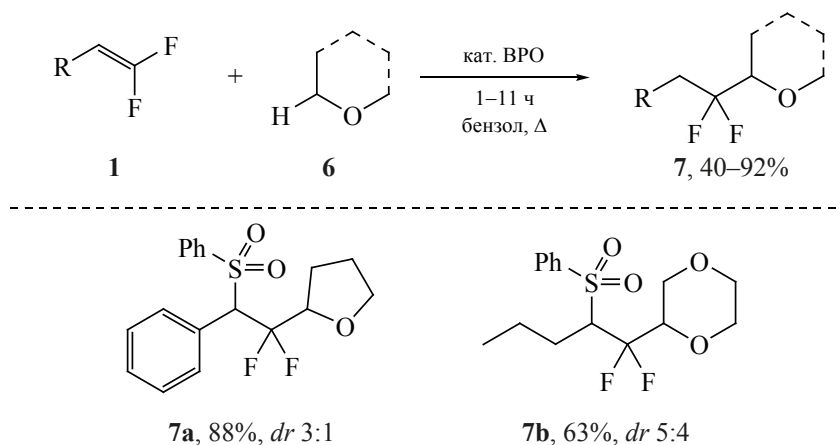


Схема 3



каталитического количества тиола, выступающего в роли катализатора переноса атома водорода от борана к промежуточному алкильному радикалу.

Также было показано, что в аналогичных условиях *гем*-дифторстиролы эффективно вступают в реакцию с трис(триметилсилил)силаном **12** (схема 6) [20]. Данный процесс не требует тиольного катализа и приводит к образованию фторированных силанов **13** с хорошими выходами.

Приведенные выше реакции присоединения относятся к редокс-нейтральным цепным процессам. В то же время в ряде случаев генерация радикала требует наличия в системе стехиометрического окислителя или восстановителя. Например, под действием металлического цинка алкильные радикалы генерируются из ацилоксифталимидов **14**, получаемых напрямую из карбоновых кислот (схема 7) [21]. Их присоединение к *гем*-дифторсти-

ролам и последующее восстановление приводит к элиминированию фторид-аниона и получению формального продукта замещения атома фтора.

Аналогичный процесс протекает при генерации радикалов из алкенов в рамках железо-катализируемого процесса переноса атома водорода (схема 8) [22]. В качестве стехиометрического восстановителя в данном случае выступает фенилсилан. В реакцию вступают как алифатические алкены (продукт **17a**), так и эфиры енолов (продукт **17b**).

Окислительная генерация радикала используется в процессе аннелирования *гем*-дифторстиролов к арил-замещенным оксамовым кислотам **18** (схема 9) [23]. Реакция протекает через радикальное присоединение к *гем*-дифторстиролу карбамойльного радикала, образующегося в результате декарбоксилирования исходной кислоты в присут-

Схема 4

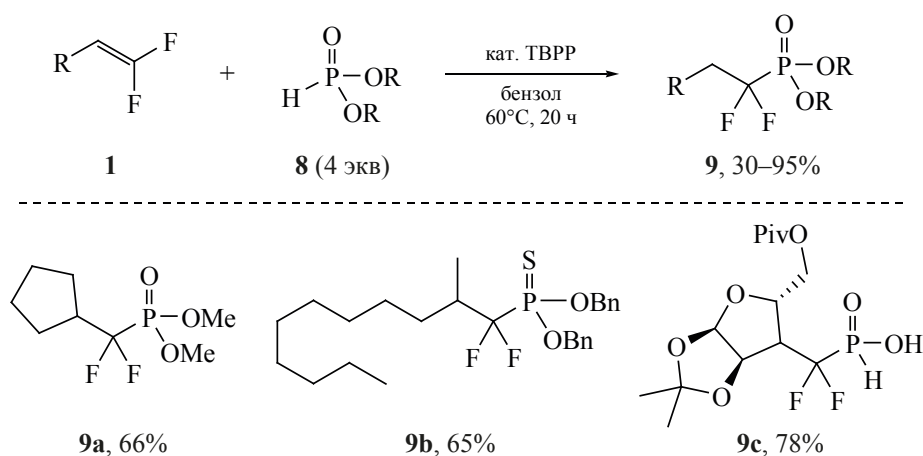


Схема 5

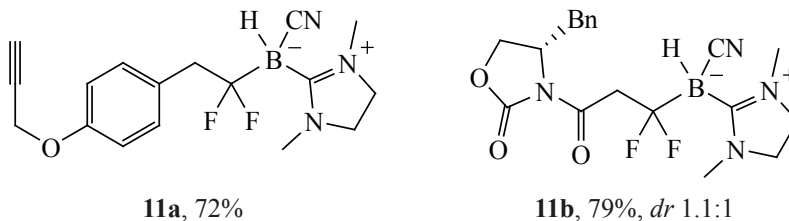
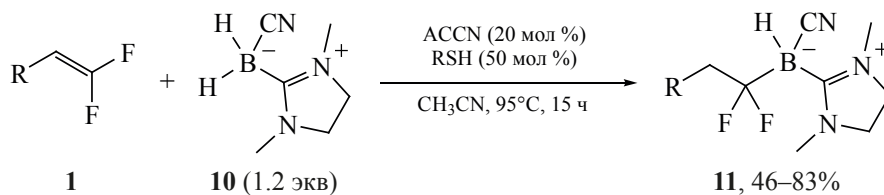


Схема 6

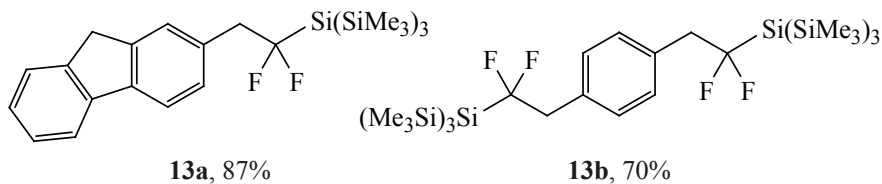
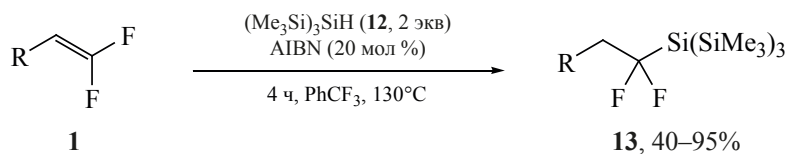
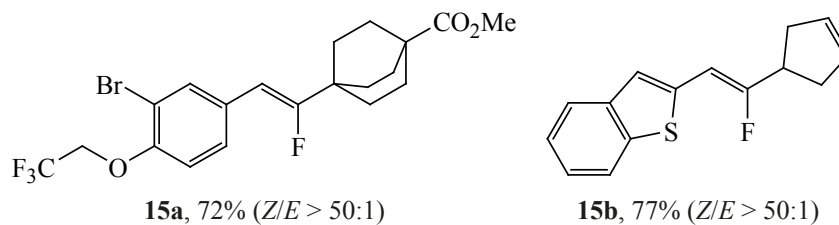
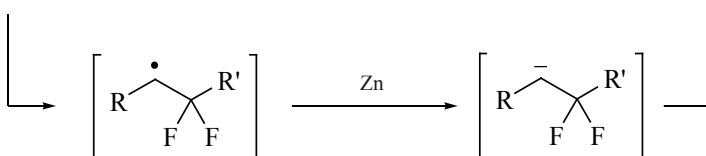
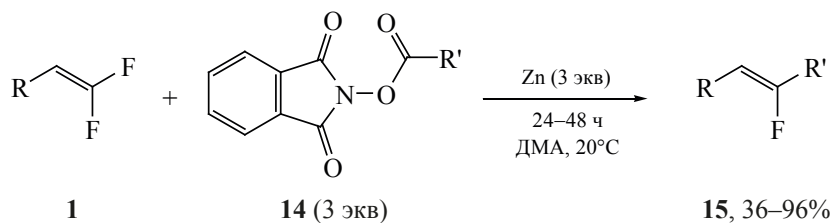
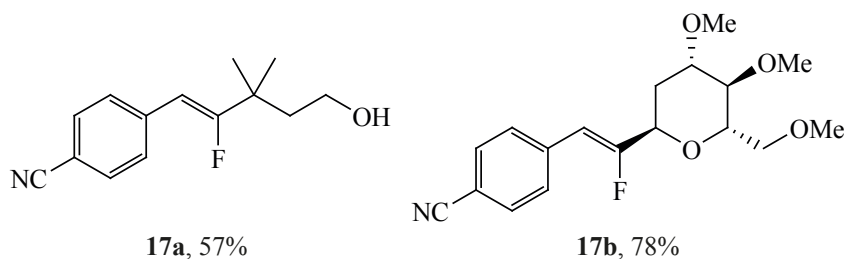
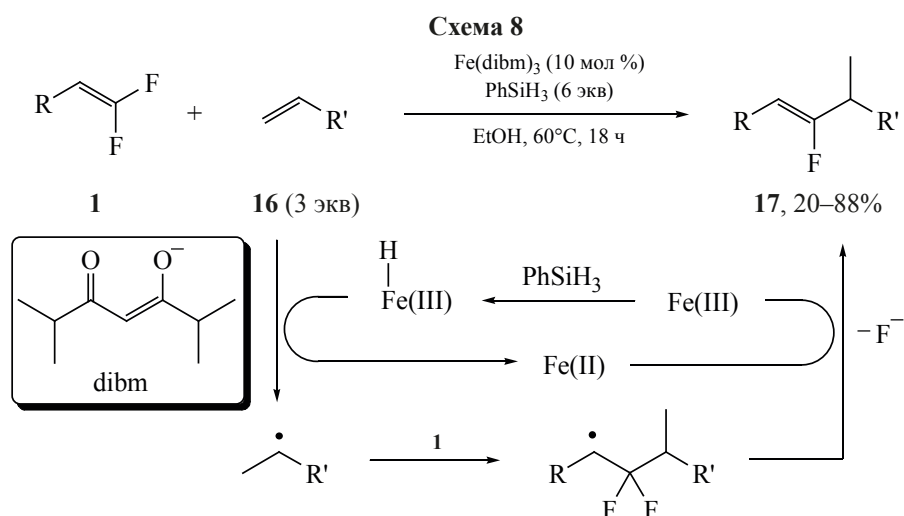


Схема 7





ствии персульфата калия и каталитических количеств нитрата серебра.

Другой интересный процесс, промотируемый солями серебра, позволяет получать из *гем*-дифторстиролов соединения, содержащие трифтор-

метильные группы у соседних атомов углерода (схема 10) [24]. Реакция протекает в темноте в присутствии стехиометрического количества фторида серебра. Механистически, данный процесс протекает через присоединение фторида серебра

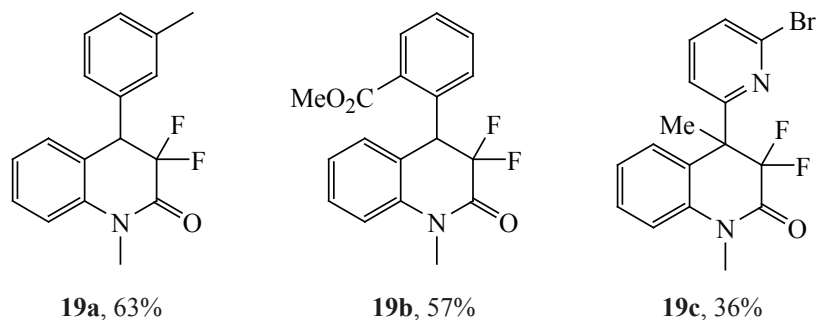
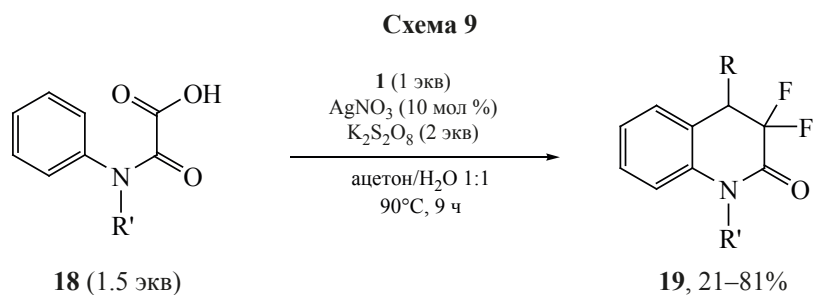


Схема 10

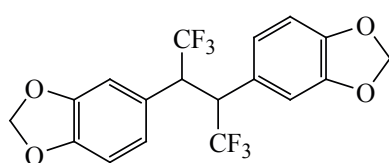
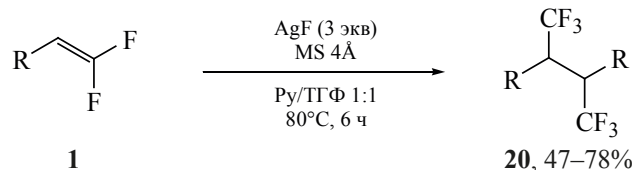
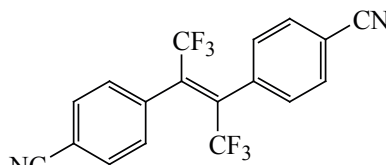
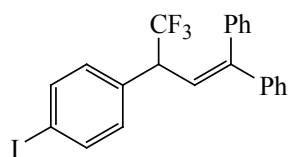
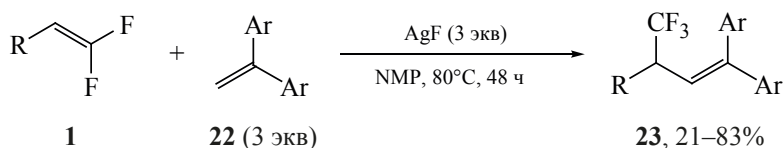
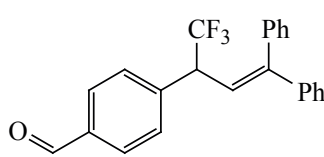
**20a**, 67%, *dr* 51:49**21**, 45% (*Z/E* = 1:0.9)

Схема 11

**23a**, 60%**23b**, 47%

к двойной связи *гем*-дифторстирола с последующим термически-индуцируемым гомолизом связи углерод-серебро. Образовавшиеся радикалы могут эффективно димеризоваться с образованием продуктов **20**. В случае акцепторного циано-замещенного *гем*-дифторстирола наблюдается образование неожиданного дегидрированного продукта **21**.

В случае перехвата образующегося радикала 1,2-диарилэтенем **22** образуется алкен **23**

(схема 11) [25]. Реакция протекает при нагревании в *N*-метилпирролидоне в течение 48 ч. В данном случае фторид серебра также выполняет функцию окисления промежуточного интермедиата до целевого продукта.

Помимо этого, данный процесс обеспечивает удобный подход к синтезу β - CF_3 -замещенных кетонов [25]. Так, присоединение генерируемого радикала к α -метоксистиролам **24** с последующим

Схема 12

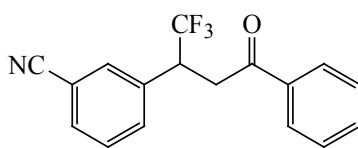
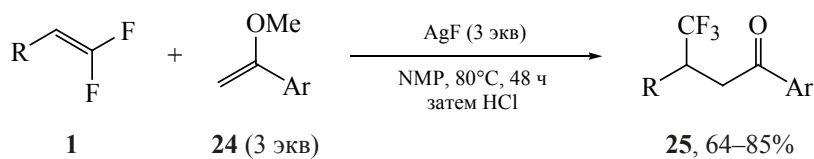
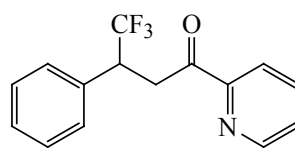
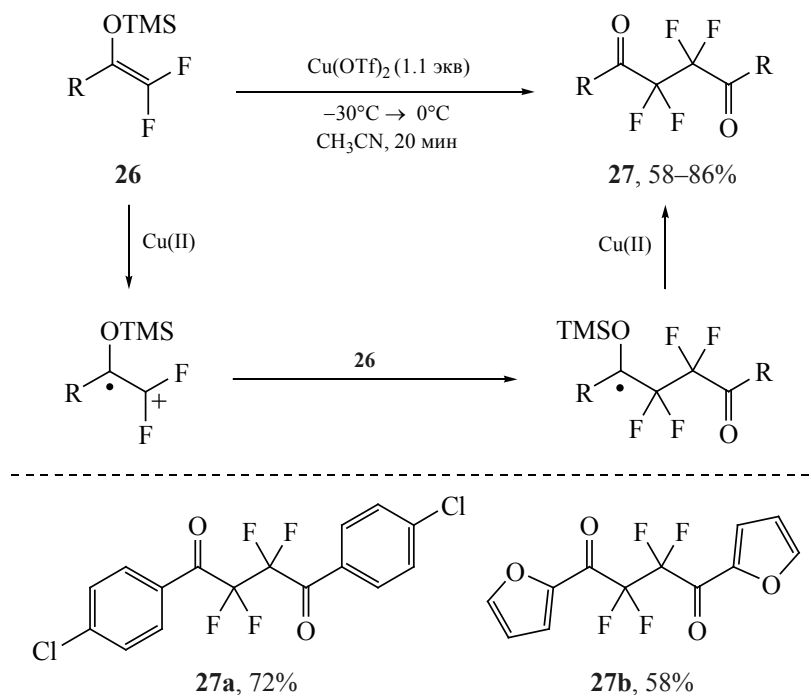
**25a**, 85%**25b**, 64%

Схема 13



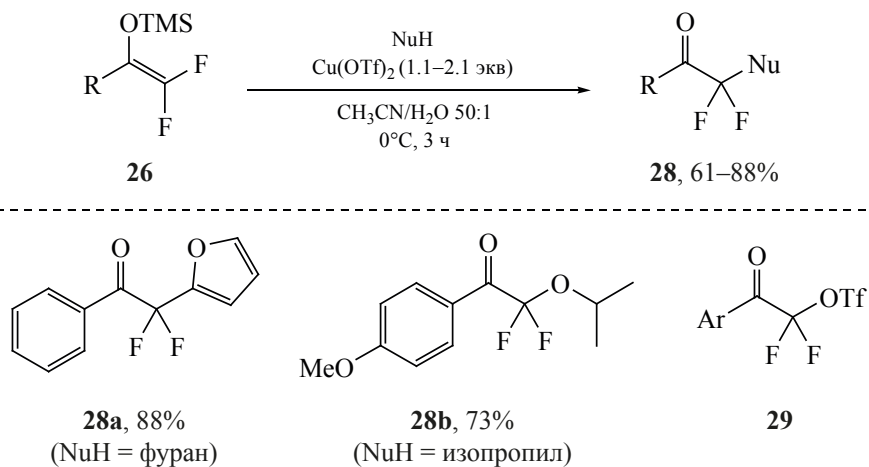
гидролизом продукта соляной кислотой приводит к образованию кетонов **25** с хорошими выходами (схема 12).

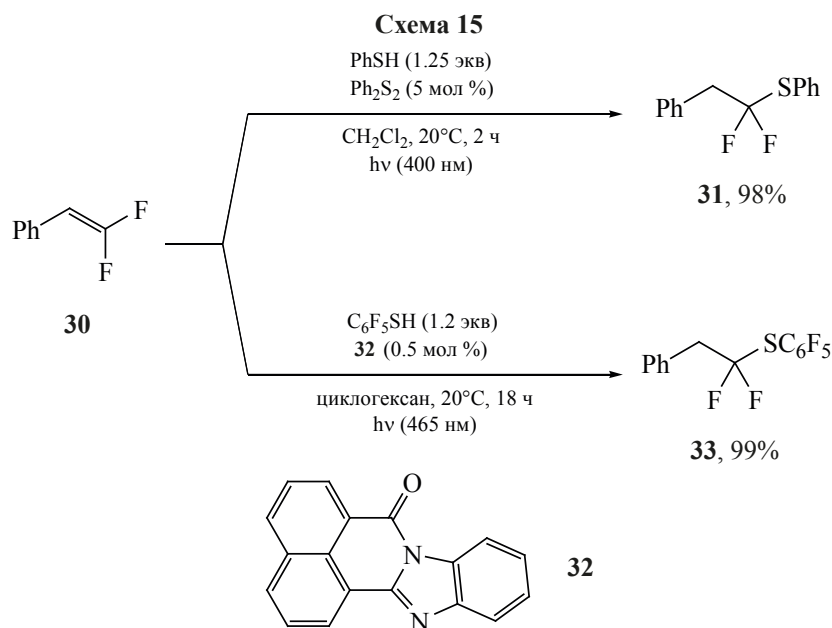
Донорные силилокси-замещенные дифторалкены **26** реагируют с нуклеофилами в присутствии стехиометрических количеств трифлата меди (II) (схема 13) [26]. Авторы объясняют наблюдаемое обращение полярности α,α -дифторсилиленолов образованием промежуточного катион-радикала, реагирующего с нуклеофилами с образованием α -силилокси радикала. Окисление последнего

медью (II) приводит к снятию силильной группы и образованию целевого продукта. В частности, в отсутствие дополнительного нуклеофила в его роли может выступать сам енолят, приводя к продуктам формальной димеризации исходных алкенов (соединения **27**).

В присутствии других нуклеофилов наблюдается образование продукта кросс-сочетания **28** (схема 14) [26]. В частности, в качестве эффективных нуклеофилов могут выступать пятичленные гетероциклы и спирты. Более того, в описанных

Схема 14





реакциях часто наблюдается образование побочного продукта сочетания катион-радикала с трифлат-анионом **29**.

РЕАКЦИИ, ПРОТЕКАЮЩИЕ ПРИ ОБЛУЧЕНИИ ВИДИМЫМ СВЕТОМ

Радикальная химия с давних пор неразрывно связана с реакциями, протекающими при облучении светом. Особый интерес представляют собой процессы, протекающие при действии видимого света, ввиду своей безопасности и легкости в постановке эксперимента. В частности, преимущества этого подхода можно применить и к описанным выше процессам. Так, например, в нашей группе были развиты фотокаталитические подходы к присоединению тиолов к *гем*-дифторстиролам (схема 15), термический вариант которого обсуждался нами ранее. Вместо пероксидного инициатора было предложено использовать каталитические количества соответствующего дисульфида при облучении видимым светом (400 нм) [27]. Другой метод инициации цепной реакции состоит в использовании фотоактивного органического основания при облучении синим светом (465 нм) [28].

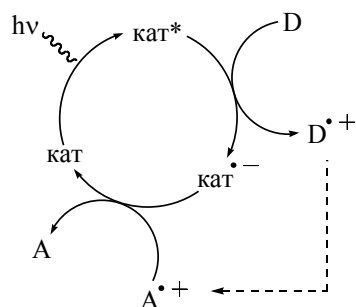
Одно из наиболее динамично растущих направлений современной фотохимии – фоторедокс-катализ, который начал развиваться с 2008-го г. [29, 30]. Суть фоторедокс-катализа за-

ключается в том, что относительно долгоживущее триплетное возбужденное состояние молекулы катализатора проявляет более выраженные окислительные и восстановительные свойства по сравнению с ее невозбужденным состоянием [31–33]. На первой стадии каталитического цикла возбужденный фотокатализатор окисляется (окислительный цикл) или восстанавливается (восстановительный цикл) подходящим для этого субстратом или реагентом (схема 16). Затем, после протекания требуемой реакции, происходит регенерация фотокатализатора. В известных на сегодняшний день процессах *гем*-дифторалкены выступают в роли как акцепторов, так и доноров электронов. На схеме 16 приведены структуры катализаторов на основе комплексов иридия и рутения **34–39**, наиболее часто применяющихся для функционализации *гем*-дифторалкенов.

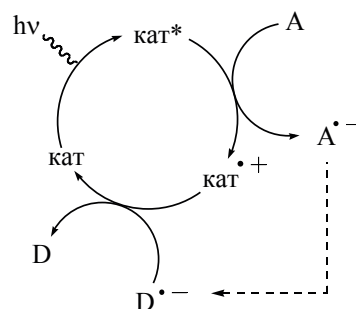
Одно из первых приложений фоторедокс-катализа к функционализации *гем*-дифторалкенов было описано группой Хашми в 2016 г. [34]. Предложенный ими процесс монофторалкенилирования диметиламино-производных **40** стал отправной точкой в области фоторедокс-активации *гем*-дифторстиролов (схема 17). Авторы предположили, что данная реакция протекает через генерацию ранее неизвестного монофторалкенильного радикала, который образуется в результате восстановления *гем*-дифторстирола и далее рекомбини-

Схема 16

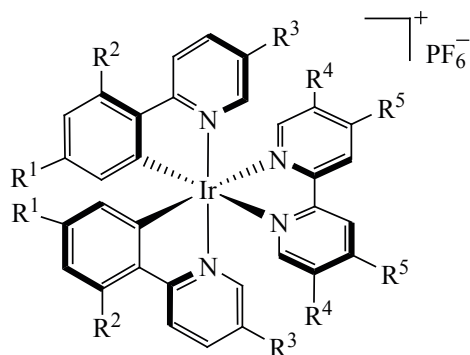
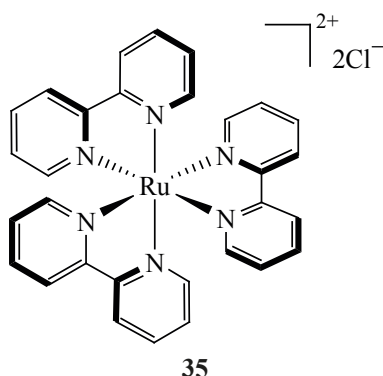
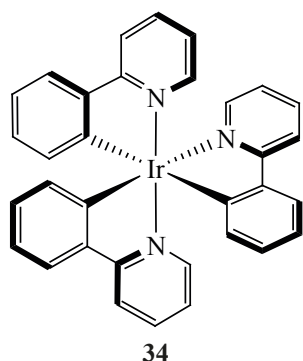
а. Окислительный цикл



б. Восстановительный цикл



в. Катализаторы



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
36	F	F	CF ₃	H	<i>t</i> -Bu
37	F	F	CF ₃	CF ₃	H
38	CH ₃	H	CH ₃	H	<i>t</i> -Bu
39	H	H	H	H	<i>t</i> -Bu

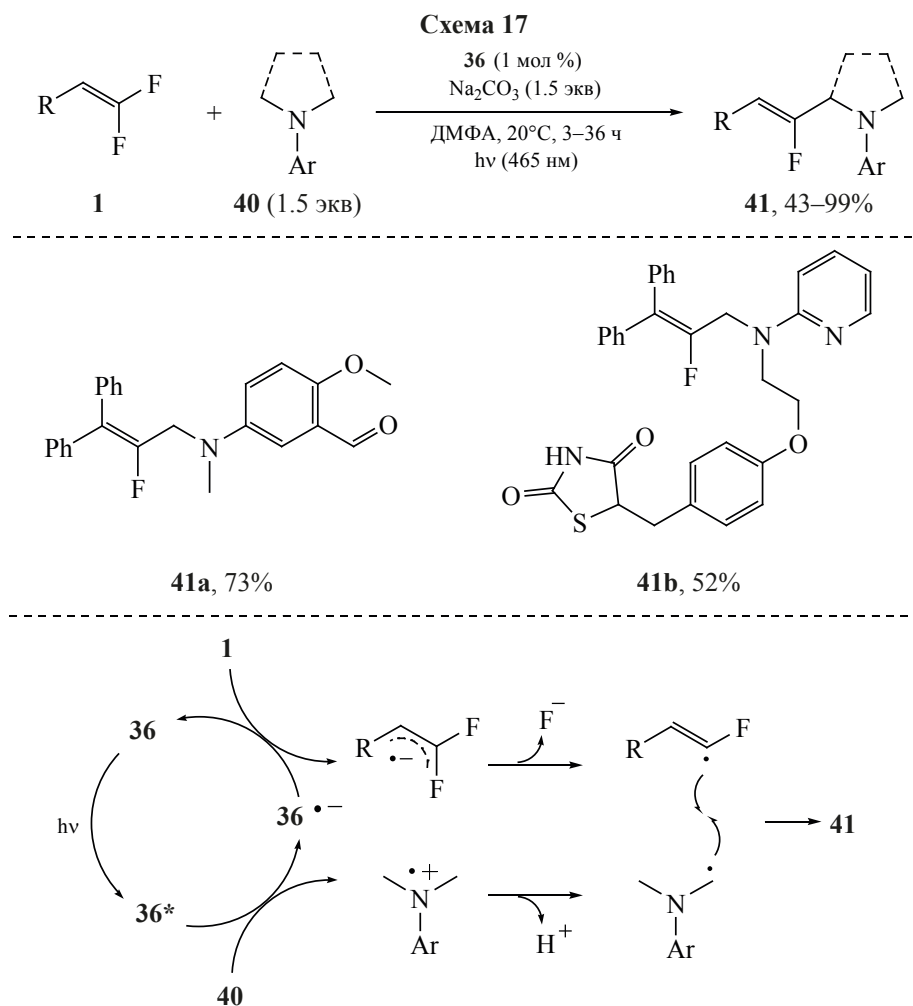
рует со стабилизированным α -амино-замещенным радикалом. Таким образом, механизм данной реакции реализуется по типу восстановительного цикла. Эта гипотеза была подтверждена данными циклической вольтамперометрии, а также DFT-расчетом энергетического профиля реакции.

Впоследствии данная методология была сильно развита путем варьирования типа радикалов, сочетающихся с монофторалкенильным фрагментом, и способа их генерации. Так, α -аминокислоты в результате декарбоксилирования генерируют схожие α -амино радикалы, что в итоге приводит к

продуктам **43** (схема 18) [35]. Данное превращение также протекает в рамках восстановительного фоторедокс-цикла, в котором роль восстановителя выполняет карбоксилат-анион.

При использовании хинуклидина в качестве катализатора переноса атома водорода в данную реакцию удалось вовлечь в том числе соединения с активированными C–H связями, такие как амиды, эфиры и алканы (схема 19) [36].

Важный аспект таких радикал-радикальных сочетаний – относительно большое время жизни радикальных частиц, которые в итоге вступают в



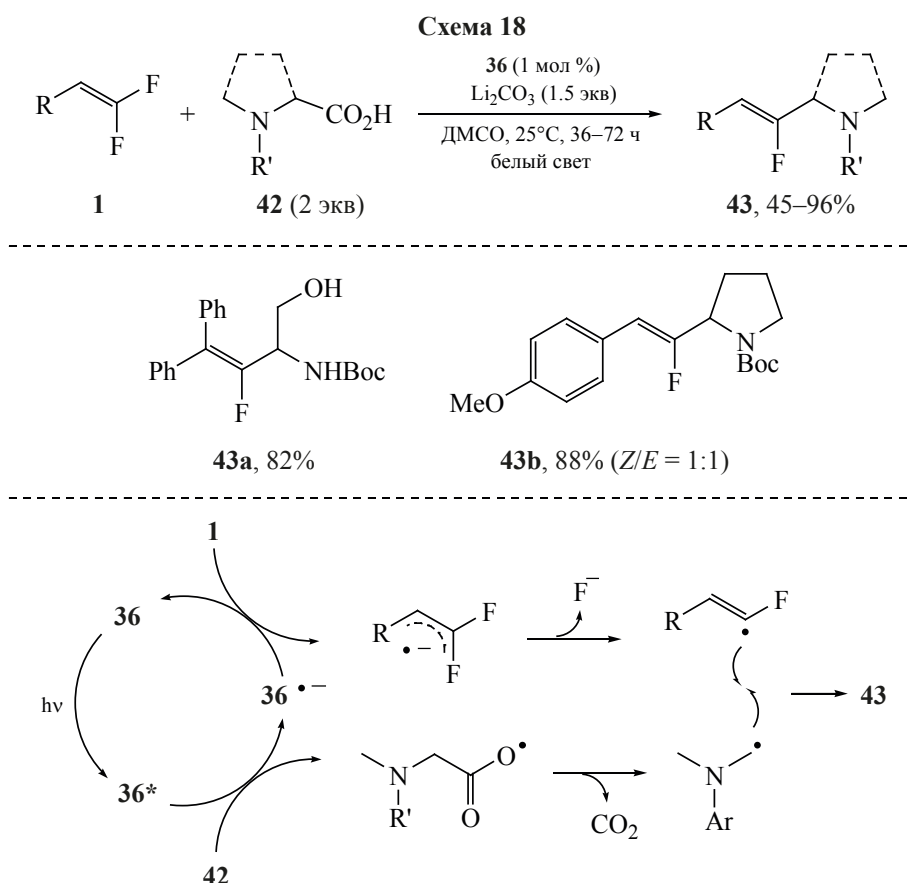
сочетание с нестабильным монофторалкенильным радикалом. Это справедливо в отношении всех обсужденных выше процессов и объясняется так называемым персистентным эффектом [37]. Эти соображения позволяют провести реакцию трехкомпонентного сочетания *гем*-дифторстиролов, донорных алкенов и трифторметилсульфината натрия как источника CF_3 -радикала (схема 20) [38]. Образующийся в ходе реакции нестабильный CF_3 -радикал не предполагает эффективной рекомбинации с другими радикалами, однако будучи перехваченным виниловым эфиром или енамидом, образует требуемый персистентный радикал, вступающий в сочетание с монофторалкенильным радикалом.

Тем не менее, нестабилизированные радикалы также вступают в аналогичные трансформации. Например, неактивированные алкилкарбонные

кислоты успешно реагируют с *гем*-дифторстиролами (схема 21) [39]. Несмотря на сходство с реакциями аминокислот (схема 18), авторы справедливо полагают, что в данном случае в качестве стабилизированного радикала может выступать анион-радикал *гем*-дифторстирола. Дополнительная стабилизация такой частицы может быть обусловлена ее существованием в виде ионной пары с катионом цезия. Сочетание данного анион-радикала с алкильным радикалом с последующим элиминированием фторид-аниона приводит к образованию требуемого продукта **51**. Важно отметить, что в данном случае, в качестве фоторедокс-катализатора выступает органический краситель **50**, что демонстрирует применимость органокатализаторов в фоторедокс реакциях.

Еще один подход к алкилированию *гем*-дифторстиролов – использование в качестве источника

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 7 2021



ков алкильных радикалов дигидропиридинов **52** (схема 22) [40]. Данные предшественники радикалов легко получают из альдегидов и эффективно генерируют радикалы при одноэлектронном окислении.

Наконец, еще один вариант протекания таких процессов – присоединение радикала к двойной связи *гем*-дифторстирола с последующим восстановлением образовавшейся частицы (схема 7). Такой механизм был предложен для реакции трифторметилирования *гем*-дифторстиролов с помощью трифторметилсульфината натрия (схема 23) [41].

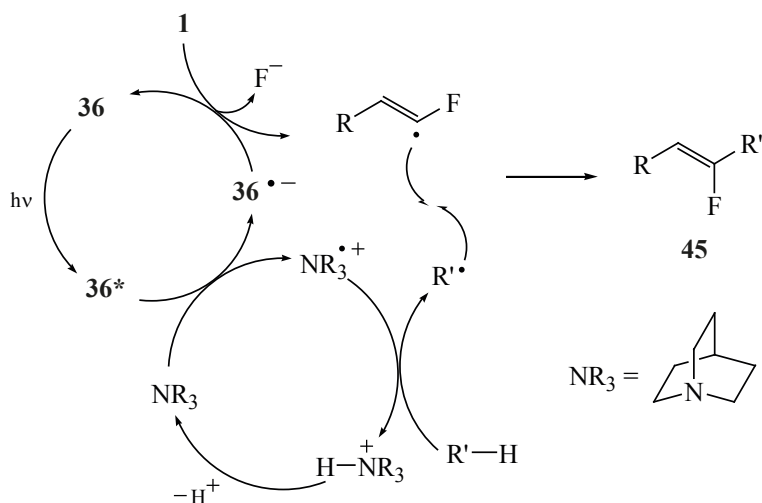
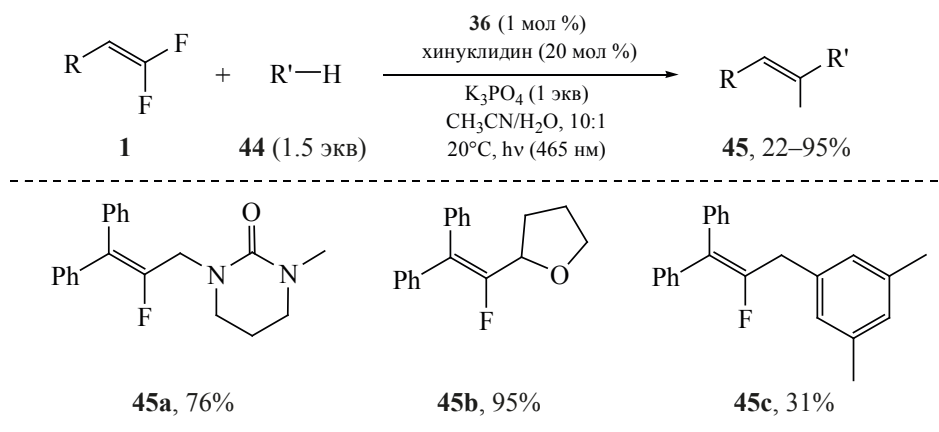
Тот же механизм предлагается для недавно описанного процесса, в котором атом фтора *гем*-дифторстирола **1** формально замещается на сульфидный фрагмент (схема 24) [42].

Особого внимания заслуживает развитый группой Фенга подход к функционализации *гем*-дифторстиролов, совмещающий палладиевый и фоторедокс-катализ (схема 25) [43]. В отличие от рас-

смотренных нами ранее фоторедокс-процессов, эта реакция – не редокс-нейтральна, а в качестве стехиометрического восстановителя здесь используется основание Хьюнига. Механизм реакции содержит сразу два восстановительных фоторедокс-цикла – для восстановления *гем*-дифторстирола и для регенерации активной частицы Pd(0), участвующей во внедрении молекулы диоксида углерода. Формально это приводит к тому, что *гем*-дифторстирол в данном процессе выступает эквивалентом карбанионного синтона. Более того, в данных условиях авторы успешно вовлекли в сочетание ацетофенон вместо диоксида углерода. В этом случае дегидратация промежуточного аддукта приводит к образованию продукта **58**.

Еще один интересный пример – реакция α -трифторметилстиролов **59** с аминами **60** (схема 26) [44]. В данном процессе *гем*-дифторалкен образуется в качестве интермедиата в результате аллильного замещения одного из атомов фтора алкена **59** радикалом, образующимся при окислении амина **60**. Дальнейшее превра-

Схема 19



щение не отличается от процесса монофторалкенирования, ранее развитого группой Хашми (схема 17). Такой тандемный процесс двух фоторедокс-циклов обеспечивает доступ к нетривиаль-

ным бициклическим структурам (продукты **61b**, **c**). Кроме того, позднее было показано, что в аналогичное превращение вступают и аминокислоты [45].

Схема 20

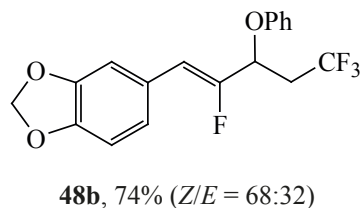
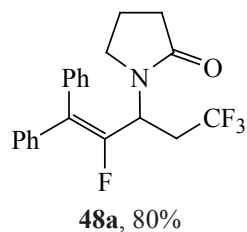
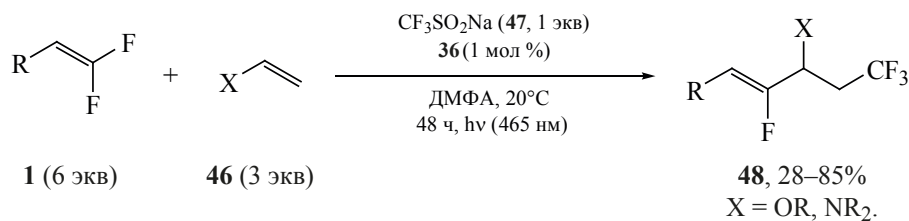


Схема 21

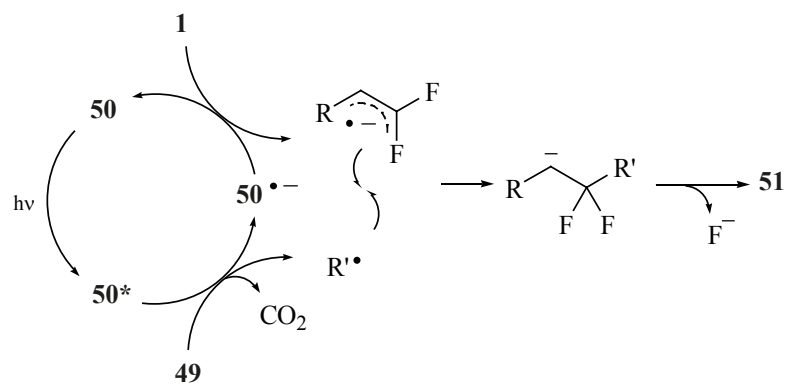
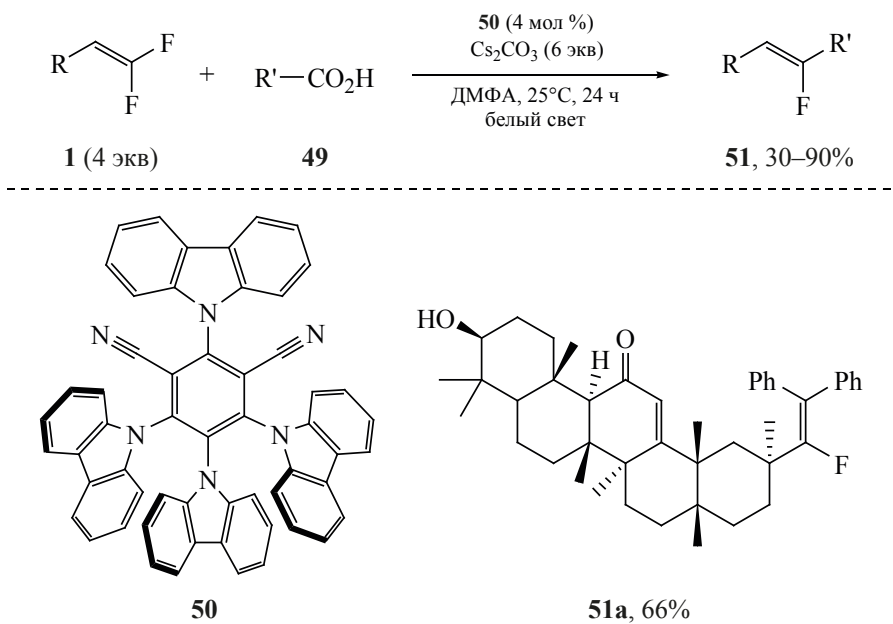


Схема 22

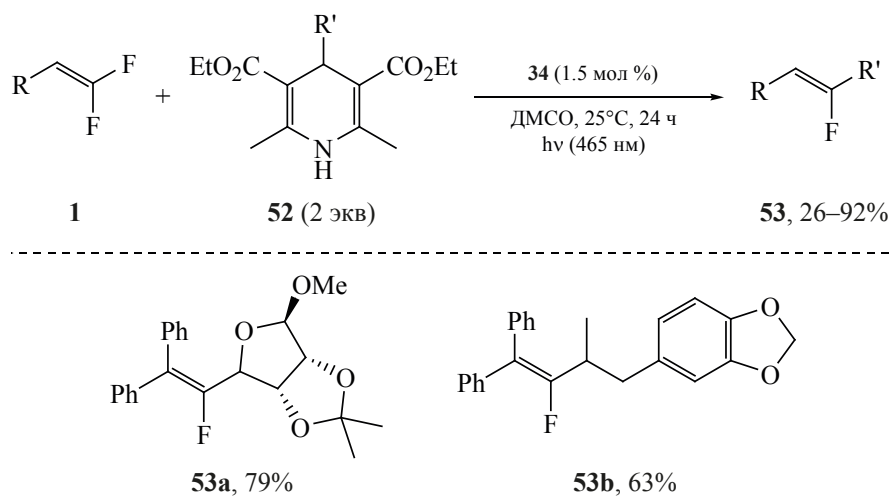
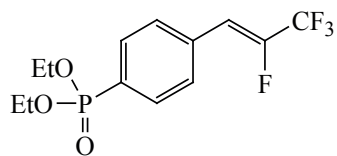
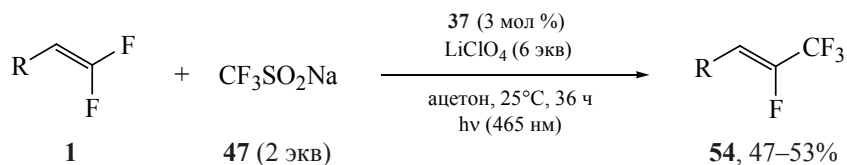
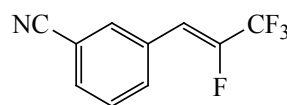
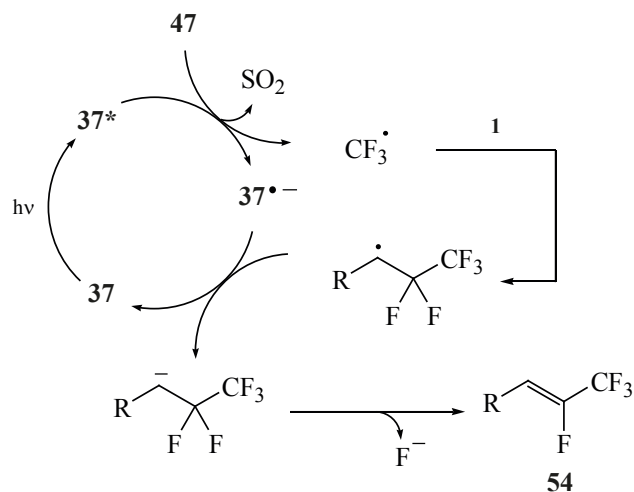


Схема 23

**54a**, 51% (*Z/E* = 96:4)**54b**, 47% (*Z/E* = 99:1)

Все вышеописанные фоторедокс трансформации *гем*-дифторалкенов протекали с замещением одного из атомов фтора. Несмотря на многочисленность таких реакций, имеются примеры превращений, протекающих без элиминирования атомов фтора. Так, группой Фенга был описан элегантный

процесс генерации трифторметил-замещенных бензильных радикалов, протекающий через прямое окисление *гем*-дифторстирола (схема 27) [46]. Образующиеся радикалы аналогичны по структуре тем, что генерируются в присутствии фторида серебра (схема 10), однако этот метод выгодно

Схема 24

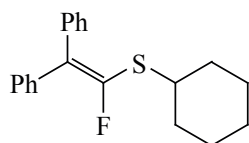
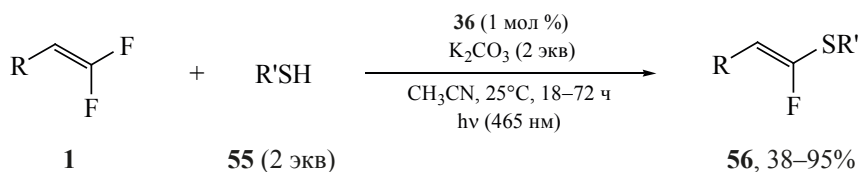
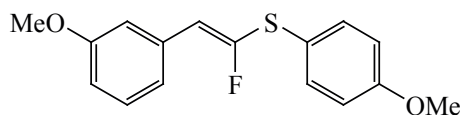
**56a**, 85%**56b**, 70% (*Z/E* = 8:92)

Схема 25

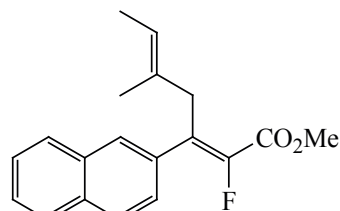
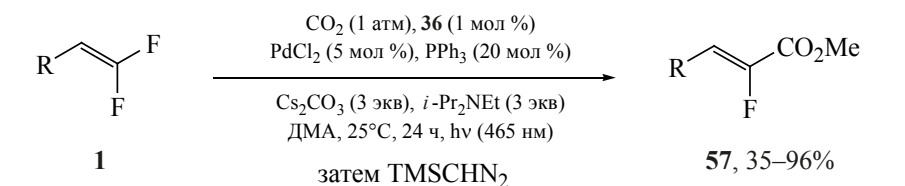
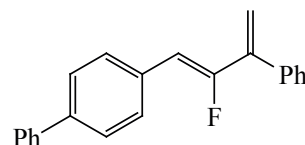
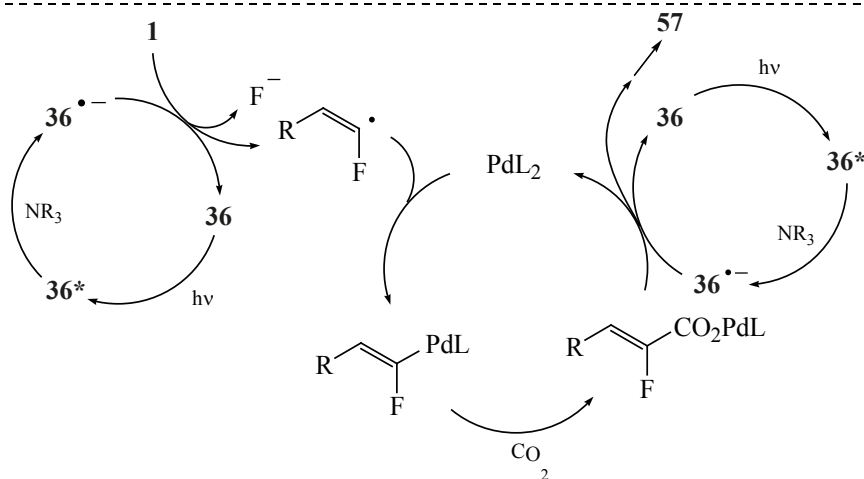
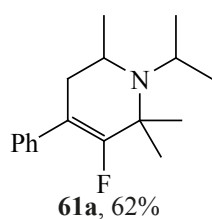
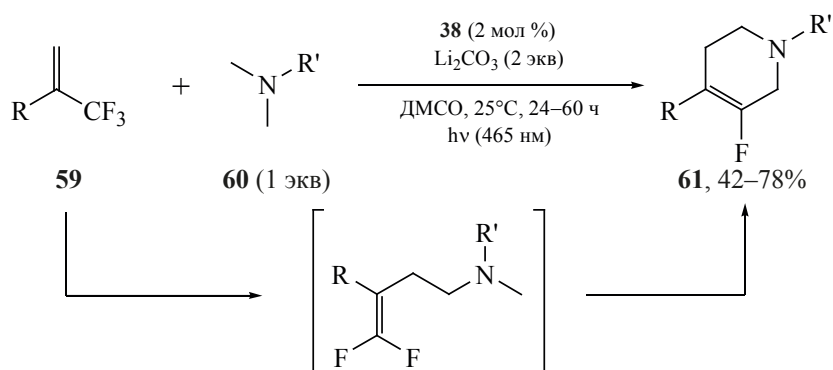
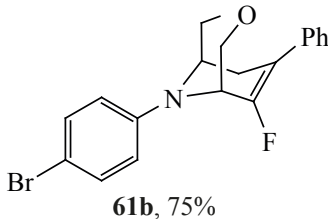
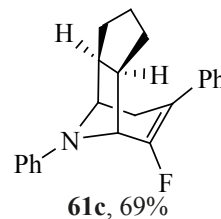
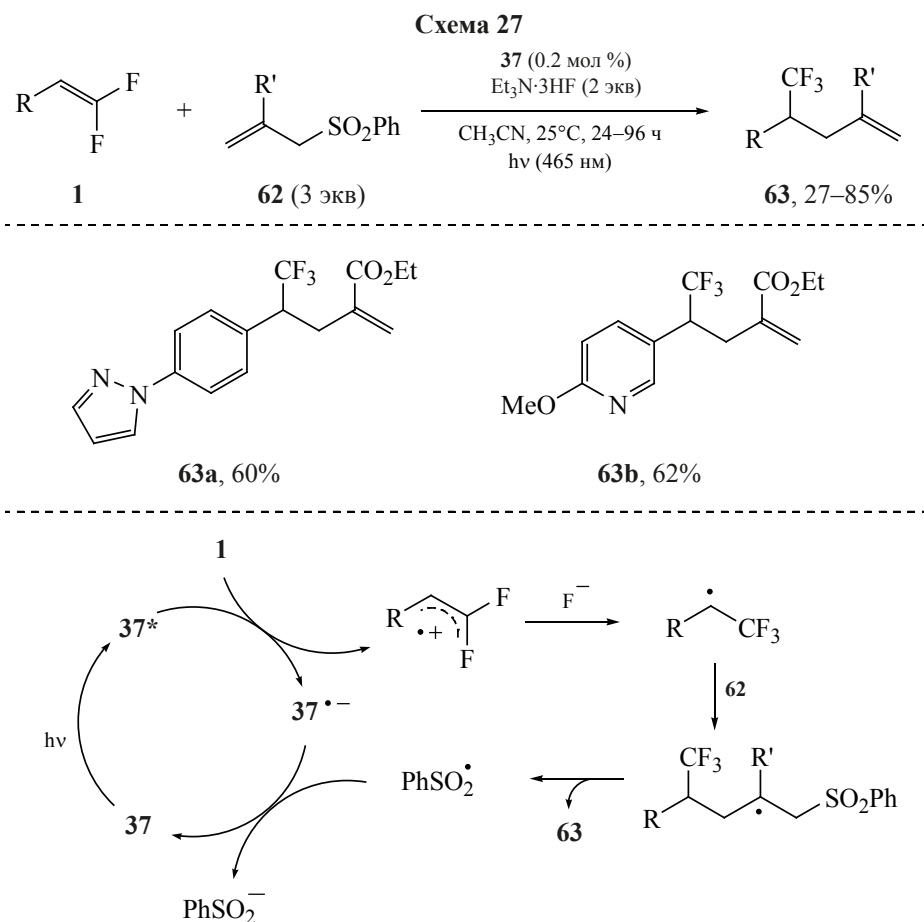
**57a**, 71% (*Z/E* = 66:34)**57b**, 60% (*Z/E* = 67:33)

Схема 26

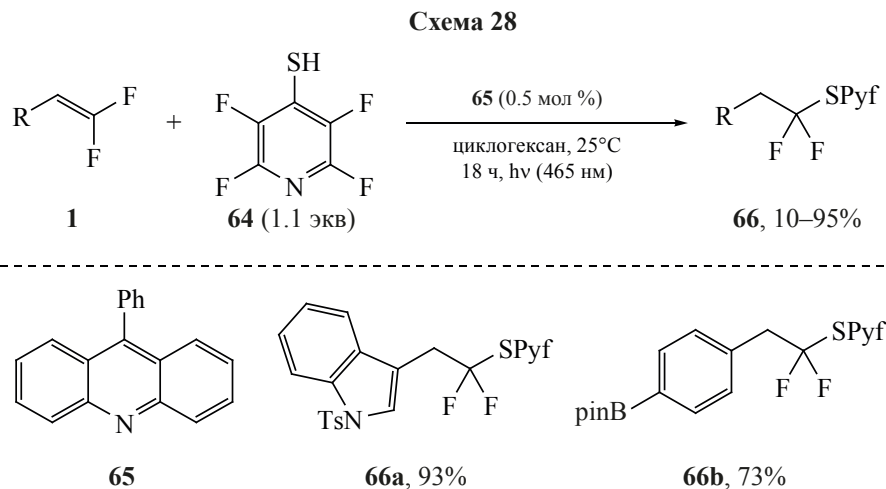
**61a**, 62%**61b**, 75%**61c**, 69%

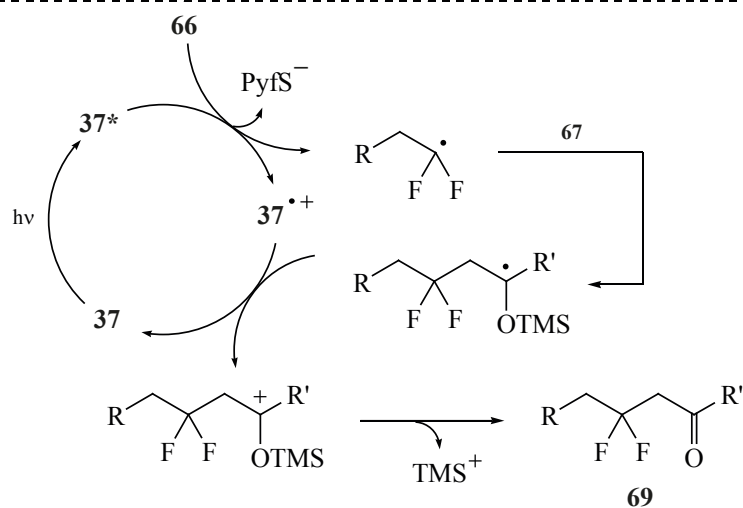
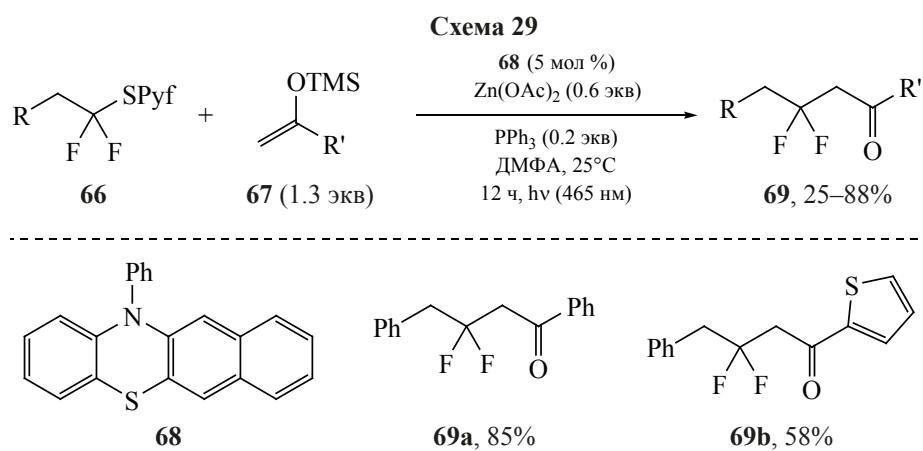


отличается использованием недорогого и доступного источника фторид-аниона – аддукта фтороводорода с триэтиламином. Радикал генерируется путем атаки фторид-аниона по катион-радикалу *гем*-дифторстирола, а затем вводится в реакцию аллильного замещения. Стоит также отметить, что

несмотря на малую загрузку катализатора и наличие в продукте терминальной кратной связи, в реакции наблюдаются приемлемые выходы.

Недавно в нашей группе был развит подход к активации *гем*-дифторстиролов, позволяющий вводить в органические соединения CF_2 -фрагмент.

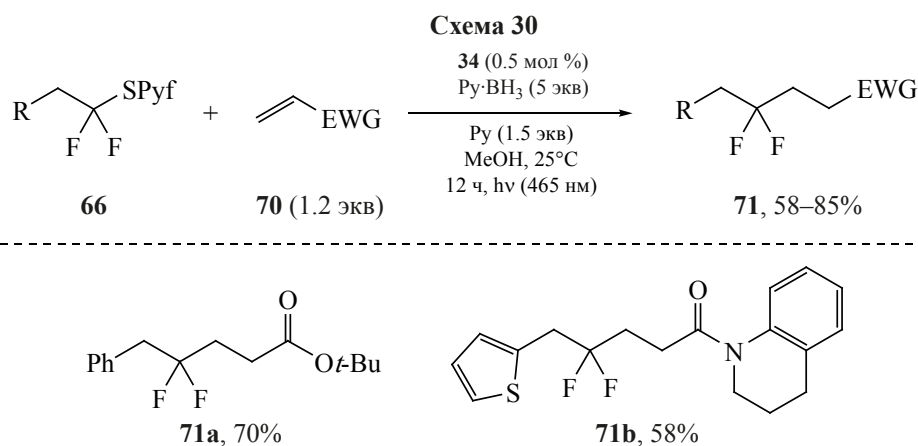


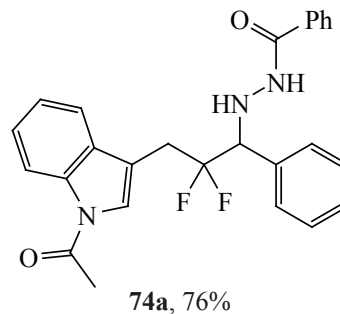
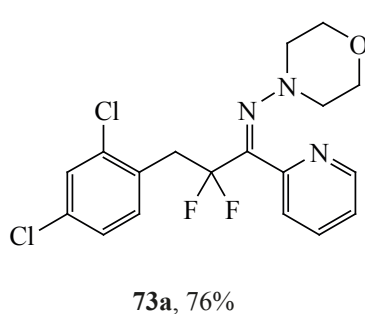
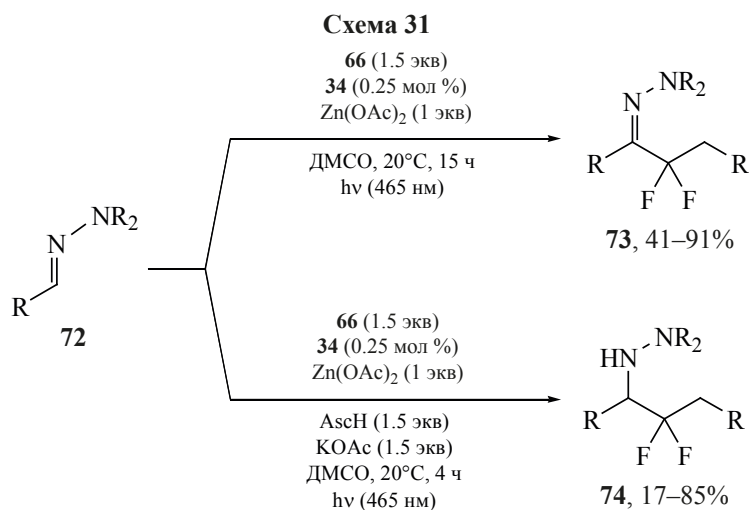


Для этого был разработан метод их модификации за счет введения фоторедокс-активного сульфидного фрагмента – тетрафторпиридинтио-группы (PyfS). Реакция алкена **1** с тетрафторпиридинтиолом **64** (PyfSH) протекает с хорошими выходами в присутствии 9-фенилакридина **65** в качестве ката-

лизатора при облучении синим светом (схема 28) [47].

Дальнейшее восстановление сульфидов **66** в условиях фоторедокс-катализа позволяет сочетать образующийся радикал с различными непредельными субстратами. Это было продемонстриро-





вано на примере реакций с силиленолями **67** (схема 29) [47]. Реакция протекает в присутствии органического фотокатализатора **68**, хотя в некоторых случаях более эффективным оказался иридиевый комплекс **39**.

Сульфиды **66** также эффективно присоединяются к акрилатам, акриламидам и другим акцепторным алкенам **70** в присутствии пиридин-борана в качестве восстановителя (схема 30). Среди других акцепторов радикалов, которые удалось успешно

вести в реакцию – нитроны и алкенилтрифторбораты. Реакция с алифатическим алкеном позволяет провести его внедрение по связи углерод-сера сульфида **66** [48].

Также представляет интерес реакция сульфидов **66** с гидразонами, которую возможно провести в двух направлениях (схема 31) [49]. В классических условиях образуется фторалкил-замещенный гидразон **73**, однако в присутствии стехиометрического количества аскорбиновой кислоты (AscH)

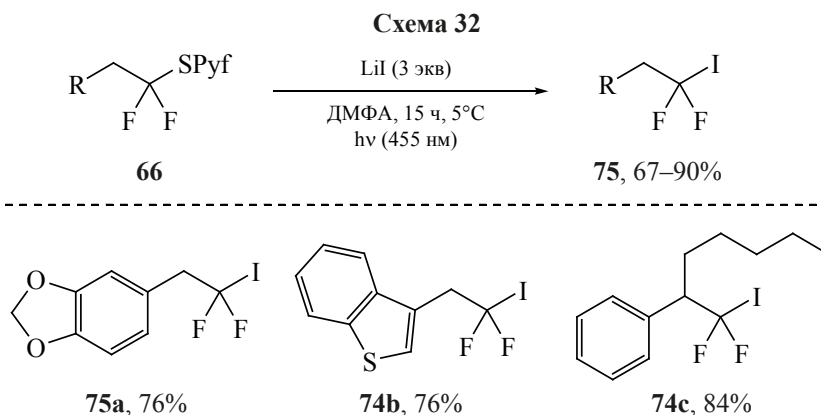
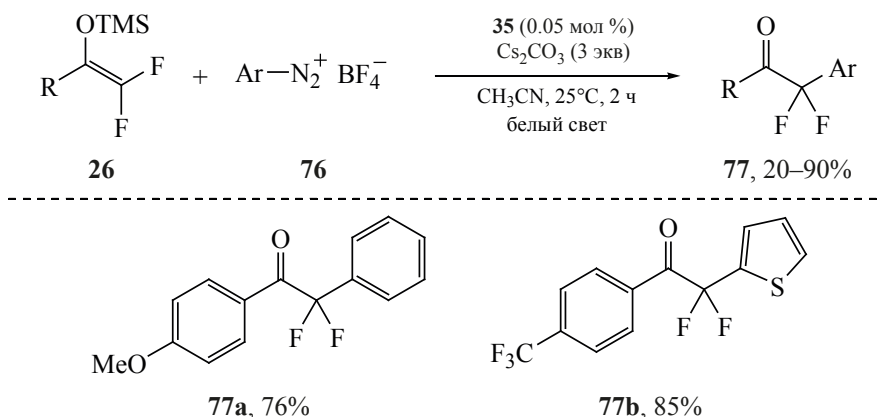


Схема 33



образуется продукт восстановительного присоединения – гидразин **74**.

Кроме того, обмен сульфидного фрагмента на иод обеспечивает доступ к CF_2I -производным **75** (схема 32) [50]. Процесс протекает при облучении сульфида **66** с избытком иодида лития в *N,N*-диметилформамиде. С учетом предварительной функционализации эта двухстадийная трансформация соответствует формальному присоединению иодоводорода к *гем*-дифторстиролу, неосуществимому иными методами.

Другой подход к введению CF_2 -фрагмента в органические соединения – функционализация α,α -дифторсилиленолятов в условиях фоторедокс-катализа. В отличие от реакций, описанных в начале этой главы, в данных процессах используются источники радикалов, склонные к восстановлению, а не к окислению. Так, например, в присутствии рутениевого катализатора **35** в такие реакции успешно вступают диазониевые соли **76**

(схема 33) [51]. Предполагаемый механизм реакции идентичен тому, что приведен для аналогичной реакции на схеме 30. Тем не менее, по мнению авторов, свой вклад в течение реакции также вносит цепной процесс, в ходе которого окисление α -силилокси-замещенного радикала происходит под действием диазониевой соли **76**.

Позднее другая группа исследователей описала схожий процесс, дополненный внедрением молекулы диоксида серы, в качестве источника которого используется пиросульфит натрия (схема 34) [52]. Данное трехкомпонентное сочетание также катализируется рутениевым комплексом **35**.

Уже упоминавшийся источник радикала – ацилоксифталимид **14** – также эффективен в реакции алкилирования α,α -дифторсилиленолятов (схема 35) [53]. Данное сочетание протекает эффективно с производными первичных, вторичных и третичных карбоновых кислот.

Схема 34

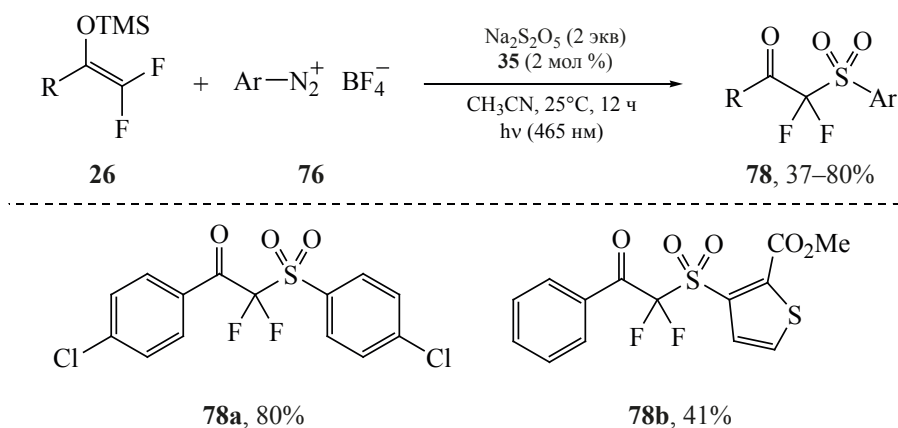


Схема 35

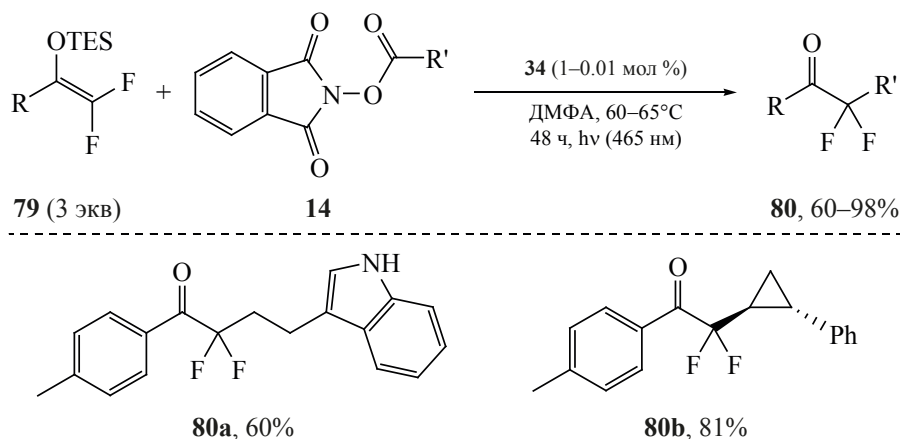
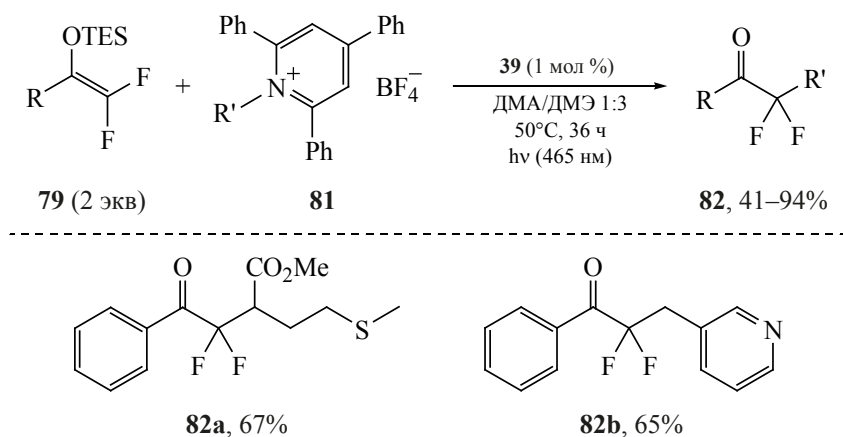


Схема 36



Одновременно с этим был разработан метод алкилирования α,α -дифторсилиленолов **79** с помощью алкилпиридиниевых солей Катрицкого **81**, получаемых из алифатических аминов (схема 36) [53, 54]. Данный метод, например, позволяет получать фторированные производные природных аминокислот (продукт **82a**). Тем не менее, серьезное ограничение – невозможность ввести в превращение третичные алкильные радикалы ввиду недоступности соответствующих алкилпиридиниевых солей **81**.

ВЫВОДЫ

гем-Дифторалкены – удобные субстраты для функционализации самых разнообразных органических соединений, в том числе обладающих биологической активностью. *гем*-Дифторалкены могут выступать в качестве синтетических эквивалентов различных синтонов, содержащих один, два или три атома фтора. Как и большинство ради-

кальных процессов, многие превращения *гем*-дифторалкенов проявляют удивительную толерантность к различным функциональным группам. Тем не менее, радикальная химия *гем*-дифторалкенов сильно отличается от химии их нефторированных аналогов. В особенности это касается окислительно-восстановительных процессов, большая часть из которых реализуется в условиях фотокатализа. Также нельзя не отметить, что многие процессы протекают только с *гем*-дифторстиролами, в то время как неактивированные *гем*-дифторалкены во многих случаях неактивны. Мы полагаем, что богатая реакционная способность *гем*-дифторалкенов сделает возможным разработку множества новых методов получения фторорганических соединений.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-73-00088).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Meanwell N.A. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5822–5880. doi 10.1021/acs.jmedchem.7b01788
2. Inoue M., Sumii Y., Shibata N. *ACS Omega.* **2020**, *5*, 10633–10640. doi 10.1021/acsomega.0c00830
3. Johnson B.M., Shu Y.-Z., Zhuo X., Meanwell N.A. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 6315–6386. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b01877
4. Ogawa Y., Tokunaga E., Kobayashi O., Hirai K., Shibata N. *iScience.* **2020**, *23*, 101467. doi 10.1016/j.isci.2020.101467
5. Ni C., Hu J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 5441–5454. doi 10.1039/c6cs00351f
6. Zhang X., Cao S. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 375–392. doi 10.1016/j.tetlet.2016.12.054
7. Chelucci G. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1344–1462. doi 10.1021/cr200165q
8. Pan Y., Qiu J., Silverman R.B. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5292–5293. doi 10.1021/jm034162s
9. Juncosa J.I., Takaya K., Le H.V., Moschitto M.J., Weerawarna P.M., Mascarenhas R., Liu D., Dewey S.L., Silverman R.B. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2151–2164. doi 10.1021/jacs.7b10965
10. Asahina Y., Iwase K., Iinuma F., Hosaka M., Ishizaki T. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3194–3202. doi 10.1021/jm0402061
11. Song Y., Clizbe L., Bhakta C., Teng W., Li W., Wong P., Huang B., Sinha U., Park G., Reed A., Scarborough R.M., Zhu B.-Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2043–2046. doi S0960-894X(02)00304-9
12. Koley S., Altman R.A. *Isr. J. Chem.* **2020**, *60*, 313–339. doi 10.1002/ijch.201900173
13. Liu C., Zeng H., Zhu C., Jiang H. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 10442–10452. doi 10.1039/d0cc04318d
14. Suda M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2395–2396. doi 10.1016/S0040-4039(01)82917-8
15. Jeong I.H., Jeon S.L., Kim B.T. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 4309–4316. doi 10.1080/00397910008087053
16. Herpin T.F., Houlton J.S., Motherwell W.B., Roberts B.P., Weibel J.-M. *Chem. Commun.* **1996**, 613–614. doi 10.1039/cc9960000613
17. Piettre S.R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2233–2236. doi 10.1016/0040-4039(96)00239-0
18. Gautier A., Garipova G., Salcedo C., Balieu S.b., Piettre S.R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5963–5967. doi 10.1002/anie.200460519
19. Jin J.-K., Zheng W.-X., Xia H.-M., Zhang F.-L., Wang Y.-F. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8414–8418. doi 10.1021/acs.orglett.9b03173
20. Liu X., Lin E.E., Chen G., Li J.-L., Liu P., Wang H. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8454–8458. doi 10.1021/acs.orglett.9b03218
21. Yu L., Tang M.-L., Si C.-M., Meng Z., Liang Y., Han J., Sun X. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4579–4583. doi 10.1021/acs.orglett.8b01866
22. Yang L., Ji W.-W., Lin E., Li J.-L., Fan W.-X., Li Q., Wang H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1924–1927. doi 10.1021/acs.orglett.8b00471
23. Chen G., Li C., Peng J., Yuan Z., Liu P., Liu X. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 8527–8532. doi 10.1039/c9ob01236b
24. Gao B., Zhao Y., Ni C., Hu J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 102–105. doi 10.1021/ol403083e
25. Gao B., Zhao Y., Hu J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 638–642. doi 10.1002/anie.201409705
26. Uneyama K., Tanaka H., Kobayashi S., Shioyama M., Amii H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2733–2736. doi 10.1021/ol049055m
27. Ashirbaev S.S., Levin V.V., Struchkova M.I., Dilman A.D. *Fluorine Notes.* **2017**, *115*, 6. doi 10.17677/fn20714807.2017.06.01
28. Levin V.V., Dilman A.D. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8337–8343. doi 10.1021/acs.joc.9b01331
29. Nicewicz D.A., MacMillan D.W.C. *Science.* **2008**, *322*, 77–80. doi 10.1126/science.1161976
30. Ischay M.A., Anzovino M.E., Du J., Yoon T.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12886–12887. doi 10.1021/ja805387f
31. Shaw M.H., Twilton J., MacMillan D.W.C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898–6926. doi 10.1021/acs.joc.6b01449
32. Tucker J.W., Stephenson C.R.J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1617–1622. doi 10.1021/jo202538x
33. Prier C.K., Rankic D.A., MacMillan D.W.C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363. doi 10.1021/cr300503r
34. Xie J., Yu J., Rudolph M., Rominger F., Hashmi A.S.K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9416–9421. doi 10.1002/anie.201602347
35. Li J., Lefebvre Q., Yang H., Zhao Y., Fu H. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 10299–10302. doi 10.1039/c7cc05758j
36. Tian H., Xia Q., Wang Q., Dong J., Liu Y., Wang Q. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4585–4589. doi 10.1021/acs.orglett.9b01491

37. Leifert D., Studer A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 74–108. doi 10.1002/anie.201903726
38. Wang Q., Qu Y., Tian H., Liu Y., Song H., Wang Q. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 8686–8690. doi 10.1002/chem.201901349
39. Yang H., Tian C., Qiu D., Tian H., An G., Li G. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2365–2370. doi 10.1039/c9qo00495e
40. Du H.-W., Sun J., Gao Q.-S., Wang J.-Y., Wang H., Xu Z., Zhou M.-D. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1542–1546. doi 10.1021/acs.orglett.0c00134
41. Wu L.-H., Cheng J.-K., Shen L., Shen Z.-L., Loh T.-P. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3894–3899. doi 10.1002/adsc.201800740
42. Wang J., Huang B., Yang C., Xia W. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 11103–11106. doi 10.1039/c9cc05293c
43. Zhu C., Zhang Y.-F., Liu Z.-Y., Zhou L., Liu H., Feng C. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 6721–6726. doi 10.1039/c9sc01336a
44. Li L., Xiao T., Chen H., Zhou L. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 2249–2254. doi 10.1002/chem.201605919
45. Chen H., Xiao T., Li L., Anand D., He Y., Zhou L. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3642–3647. doi 10.1002/adsc.201700852
46. Liu H., Ge L., Wang D.-X., Chen N., Feng C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3918–3922. doi 10.1002/anie.201814308
47. Zubkov M.O., Kosobokov M.D., Levin V.V., Kokorekin V.A., Korlyukov A.A., Hu J., Dilman A.D. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 737–741. doi 10.1039/c9sc04643g
48. Kosobokov M.D., Zubkov M.O., Levin V.V., Kokorekin V.A., Dilman A.D. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 9453–9456. doi 10.1039/d0cc04617e
49. van der Worp B.A., Kosobokov M.D., Levin V.V., Dilman A.D. *Adv. Synth. Cat.* **2021**, *363*, 1152–1158. doi 10.1002/adsc.202001381
50. van der Worp B.A., Kosobokov M.D., Dilman A.D. *ChemPhotoChem.* **2021**, *5*, 565–570. doi 10.1002/cptc.202100042
51. Wu Y.-b., Lu G.-p., Zhou B.-j., Bu M.-j., Wan L., Cai C. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 5965–5968. doi 10.1039/c6cc00177g
52. He F.-S., Yao Y., Xie W., Wu J. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 9469–9472. doi 10.1039/d0cc03591b
53. Song H., Cheng R., Min Q.-Q., Zhang X. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7747–7751. doi 10.1021/acs.orglett.0c02997
54. Huang Y., Jia J., Huang Q.-P., Zhao L., Wang P., Gu J., He C.-Y. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 14247–14250. doi 10.1039/d0cc05725h

Radical Functionalization of *gem*-Difluoroalkenes

M. O. Zubkov, M. D. Kosobokov, and A. D. Dilman*

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

Received March 22, 2021; revised March 28, 2021; accepted March 29, 2021

gem-Difluoroalkenes are readily available building blocks, which are used for the synthesis of wide spectrum of organofluorine compounds. In the review, data on radical reactions of *gem*-difluoroalkenes are considered. These processes involve step of radical addition at the double bond or step of single electron reduction of the difluoroalkene fragment. Special emphasis is placed on photocatalytic reactions that proceed under visible light irradiation.

Keywords: organofluorine compounds, *gem*-difluoroalkenes, radical reactions, photocatalysis

УДК 547.239

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН И ИХ ИЗОСТЕРИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ФРАГМЕНТЫ: XI.¹ 1-[(АДАМАНТАН-1-ИЛ)АЛКИЛ]-3-АРИЛ СЕЛЕНОМОЧЕВИНЫ

© 2021 г. Я. П. Кузнецов^a, Е. В. Рассказова^a, Д. А. Питушкин^{a, b}, А. В. Ештуков^c, В. В. Васипов^d, В. В. Бурмистров^a, 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

^c ГНЦ РФ «Государственный научно-исследовательский институт химии и технологии элементоорганических соединений», Россия, 105118 Москва, ш. Энтузиастов, 38

^d ФГБНУ «ФИЦ Всероссийский институт генетических ресурсов растений им. Н.И. Вавилова»,
Россия, 190000 Санкт-Петербург, ул. Б. Морская, 42/44

Поступила в редакцию 28.05.2021 г.

После доработки 01.06.2021 г.

Принята к публикации 04.06.2021 г.

Синтезирована серия 1,3-дизамещённых селеномочевин, содержащих адамантильные фрагменты с выходом 23–75%. Усовершенствован способ выделения и очистки ароматических изоселеноцианатов. Уточнен химический сдвиг атома углерода в спектрах ЯМР ¹³C селеноуреидной [–NH–C(Se)–NH–] группы. Синтезированные селеномочевины являются перспективными ингибиторами не только эпоксидгидролазного (sEH-H), но и фосфатазного (sEH-P) доменов растворимой эпоксидгидролазы человека.

Ключевые слова: адамантан, растворимая эпоксидгидролаза, производные адамантана, селеномочевина, изоселеноцианат

DOI: 10.31857/S0514749221070028

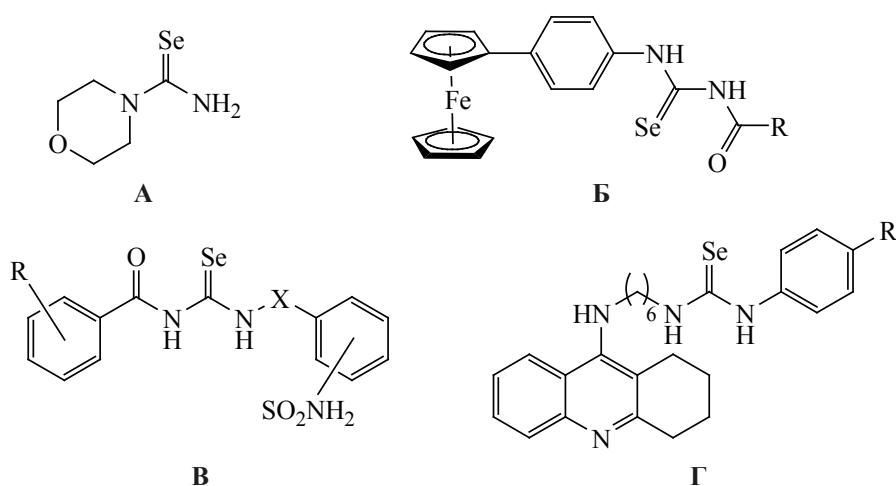
ВВЕДЕНИЕ

Ранее нами сообщалось о синтезе адамантилсодержащих 1,3-дизамещённых мочевины [2, 3] и тиомочевины [4], которые проявляют ингибирующую активность в отношении С-эпоксидгидролазного домена (sEH-H) растворимой эпоксидгидролазы (sEH) человека [5, 6], который участвует в метаболизме эпоксиджирных кислот до соответствующих

вицинальных диолов посредством каталитического присоединения молекулы воды [7]. sEH является перспективной мишенью в терапии гипертонических, воспалительных и болевых состояний. sEH

В настоящее время физиологическая роль фосфатазного домена sEH полностью не ясна [8]. Предполагается, что его основной функцией является повышение стабильности домен-перевернутой структуры фермента [9], однако согласно

¹ Сообщение X см. [1].



Известные биологически активные соединения, содержащие селеноуреидную группу

большинству последних исследований физиологическая роль фосфатазного домена sEH значительно шире. Так, недавно было обнаружено влияние ингибирования sEH-P на уровень холестерина в головном мозге [10].

С целью создания новых ингибиторов sEH-P были предложены подходы к дизайну молекул ингибиторов, основанные на изостерической замене атома халькогена и разработаны методы синтеза ряда серосодержащих аналогов мочевины [11–14]. В этой связи изостерическая замена атома халькогена в уреидной группе на атом Se имеет существенный научный и практический интерес. Кроме того, сведения о селеномочевинах, содержащих адамантильный радикал в литературе практически отсутствуют [15].

1,1-Дизамещенные селеномочевины исследованы в роли антиоксидантов. Поглощающая активность супероксид-аниона 1-селенокарбамоилпирролидином и 1-селенокарбамоилморфолином (см. рисунок, А) при концентрации 333 нмоль/л составляла 71.1% и 74.7% соответственно [16].

Противогрибковую активность в отношении *Faussarium solani* и *Helmentosporium sativum* проявляют 1-(2/3/4-метоксибензоил)-3-(4-ферроценнилфенил) селеномочевины (см. рисунок, Б) [17].

N-[(4-Сульфомоилфенетил)карбамоселеноил]-бензамиды (см. рисунок, В), содержащие в своей структуре селеноуреидную группу, были исследованы в качестве ингибиторов ($K_1 = 0.7$ нмоль/л – 9.5 ммоль/л) карбоангидразы человека (СА, ЕС

4.2.1.1), которая участвует в протекании различных заболеваний, таких как глаукома, пигментный ритинит, эпилепсия и онкологические заболевания [18].

Замещенные фенилселеномочевины, синтезированные на основе такрина (см. рисунок, Г), проявляют более высокую антипролиферативную активность ($GI_{50} = 0.66–8.1$ мкмоль/л) в отношении клеточных линий рака A549, HBL-100, HeLa, SW1573, T-47D и WiDr, чем применяемые в настоящее время в химиотерапии препараты 5-фторурацил ($GI_{50} = 2.3–49.0$ мкмоль/л) и цисплатин ($GI_{50} = 1.9–26.0$ мкмоль/л) [19].

Дизамещенные селеномочевины были синтезированы обработкой карбодиимидов [20, 21] или цианамидов [22–24] LiAlHSeH в диэтиловом эфире в присутствии HCl.

Селеномочевины также могут быть получены реакцией дизамещенных цианамидов с селенидом водорода и аммиаком в этаноле [23]. Селенид водорода *in situ* образуется под действием HCl на селенид- или гидроселенид натрия, которые получают реакцией селена с тетрагидридоборатом натрия в протонных растворителях (вода, этанол) [25].

Известен *one-pot* синтез производных селеномочевин в мягких условиях из различных вторичных и первичных аминов и тетраэтиламоний тетраселеновольфрамата ($[\text{Et}_4\text{N}]_2\text{WSe}_4$) [26]. Последний добавляли к смеси соли Вихе ($\text{Me}_2\text{N}=\text{CCl}_2$) и амина в присутствии карбоната калия.

В другом *one-pot* синтезе, первоначально триметилалюминий реагировал с бис(трибутилстаннил)селенидом с образованием бис(диметилалюмино)селена, реакция которого с изоцианатом давала изоселеноцианат. Последний *in situ* вводили в реакцию с первичными и вторичными аминами, приводящую к образованию селеномочевин с выходом 65–98% [7].

Селеномочевины с различными алифатическими и ароматическими заместителями с выходом до 60–70% получены заменой метилсульфанильной группы в *S*-метилизотиомочевинах действием гидроселенид иона HSe^- [27]. Реакции проводили при pH 8–9.

Наиболее распространенный метод получения селеномочевин по реакции изоселеноцианатов с аминами [28–30] имеет ряд преимуществ, связанных со стабильностью, относительно низкой токсичностью исходных реагентов и высокой скоростью протекания реакции. В этой связи разработка способов синтеза изоселеноцианатов является приоритетной задачей для эффективного получения селеномочевин. Для синтеза адамантилсодержащих селеномочевин возможно использование как адамантилсодержащих изоселеноцианатов, так и аминов. Учитывая, что ассортимент адамантилсодержащих аминов значительно шире, чем соответствующих изоселеноцианатов, их использование в качестве реагентов с каркасным заместителем является более целесообразным.

Наиболее изученным методом синтеза органических изоселеноцианатов является реакция элементарного селена с изонитрилами [31], которые могут быть получены из соответствующих аминов различными способами [32–34]. Другие методы получения изоселеноцианатов заключаются во взаимодействии первичных аминов с эквивалентным количеством CSe_2 и HgCl_2 в присутствии триэтиламина [35], обработку изоцианатов селенидом

фосфора (V) [36], фотохимическую перегруппировку селеноцианатов [37] и реакцией оксидов нитрилов с первичными селеноамидами [38].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез изоселеноцианатов осуществляли по известной методике из соответствующих аминов действием дихлоркарбена с последующим добавлением элементарного селена (схема 1) [39].

В связи с тем, что селеноорганические соединения коммерчески малодоступны, нами выполнены исследования по оптимизации синтеза и выделения коммерчески недоступного фенилизоселеноцианата, прежде всего для исключения его очистки колоночной хроматографией, которая используется при выделении ароматических изоселеноцианатов.

Известные методы получения фенилизоселеноцианата основаны на *one pot* синтезе по схеме 2 из аминов (или формиланилина) и отличаются лишь реагентами, применяемыми на стадии синтеза изонитрилов. Для этих целей используют фосген или трифосген, селеноуглерод, реактив Бёрджесса и другие дорогостоящие или опасные реагенты. Кроме того, не все приводимые в литературе реакции являлись воспроизводимыми.

Наиболее простым методом получения изонитрилов из аминов, в т.ч. фенилизонитрила, является генерирование дихлоркарбена известным методом (схема 2).

Первоначально реакцию осуществляли следующим образом: к 1 экв амина прибавляли 1.33 экв хлороформа, 10 экв хлористого метилена, 5.7 экв NaOH в виде 50% водного раствора и 0.033 экв катализатора межфазного переноса Aliquat 336. После кипячения реакционной массы в течение 4 ч добавляли 1.26 экв мелко помолотого серого селена и кипятили еще 1.5 ч.

Схема 1

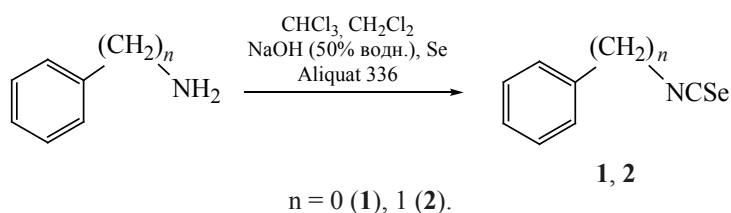
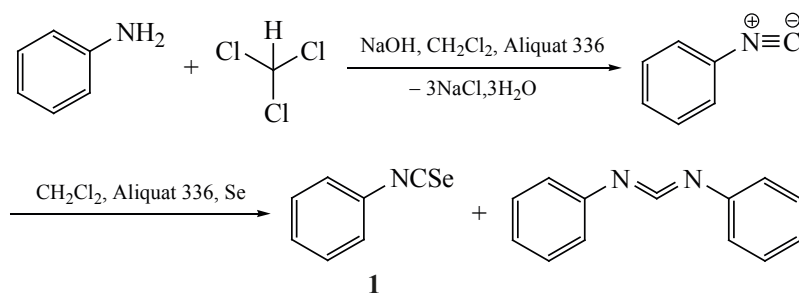


Схема 2



Методом ГХ-МС реакционной массы было установлено наличие фенилизоселеноцианата [m/z (I , %): 183 (100), 156 (10), 103 (32), 77 (80), 51 (32), 39 (6); $\tau = 8.754$ мин], продуктов распада катализатора, а также побочного продукта – дифенилкарбодиимида [m/z (I , %): 194 (100), 166 (2), 103 (4), 91 (15), 77 (18); $\tau = 14.218$ мин] и не прореагировавшего анилина. При этом соотношение изоселеноцианата к дифенилкарбодиимиду составило 1:2. Найдено, что катализатор легко удаляется фильтрацией реакционной массы через тонкий слой (2 мм) силикагеля на стеклянном фильтре, после чего была выделена реакционная масса, содержащая только фенилизоселеноцианат **1** и дифенилкарбодиимид **1a**.

Попытка очистки фенилизоселеноцианата вакуумной перегонкой ($P = 25$ мбар, $t = 180\text{--}185^\circ\text{C}$) очищенной реакционной массы не дала хорошего разделения продуктов реакции, несмотря на существенные различия в температурах кипения, а лишь привела к образованию смолистых веществ и снижению выхода. В продукте перегонки соотношение фенилизоселеноцианата к дифенилкарбодиимиду увеличилось и составило 2.33:1. По-видимому, продукты образуют азеотропную смесь и очистка фенилизоселеноцианата таким методом затруднительна.

Попытка разделения продуктов реакции вымораживанием из гексана при температуре минус 19°C привела к выпадению только дифенилкарбодиимида и увеличению содержания фенилизоселеноцианата в маточном растворе до 80% (соотношение изоселеноцианата к дифенилкарбодиимиду 4:1).

Увеличение времени реакции для первой стадии (до 8 ч) положительно влияло на образование фенилизонитрила (соотношение фенилизонитри-

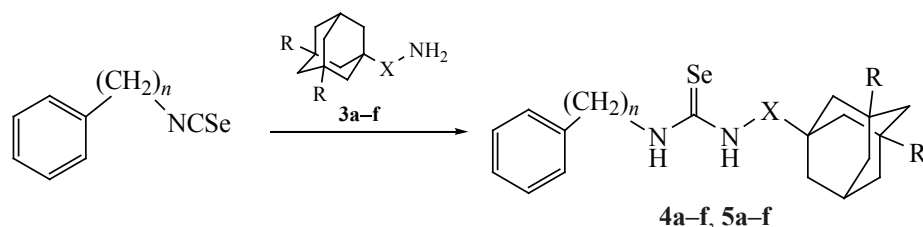
ла к анилину 4:1). Однако, даже при увеличении времени реакции до 24 ч, полная конверсия анилина в изонитрил не наблюдалась, в реакционной массе присутствие анилина составляло до 14%. В этой связи с целью исключения образования симметричной дифенилселеномочевины на второй стадии, требовалась дополнительная промывка органического слоя разбавленной соляной кислотой.

Увеличение времени реакции второй стадии (до 12 ч) негативно влияло на соотношение продуктов реакции. Так, при времени реакции 2.5 ч соотношение фенилизоселеноцианата к дифенилкарбодиимиду составляло $\sim 1:1$, то при ее увеличении до 12 ч это соотношение увеличилось до $\sim 1:2$. Таким образом, оптимальное время для первой стадии составляет 8–10 ч, второй стадии – 1.5–2 ч.

Проведение реакции без катализатора межфазного переноса Aliquat 336 не приводило к образованию промежуточного изонитрила. В реакционной массе был обнаружен в основном только исходный анилин. Увеличение количества катализатора до 3-х кратного приводило к полной конверсии амина в промежуточный изонитрил. В этом случае также наблюдалось образование дифенилкарбодиимида, однако с лучшим соотношением фенилизоселеноцианата к дифенилкарбодиимиду равным (4:1), чем при соотношении амин: Aliquat 336 – 1:1.26 (1:2).

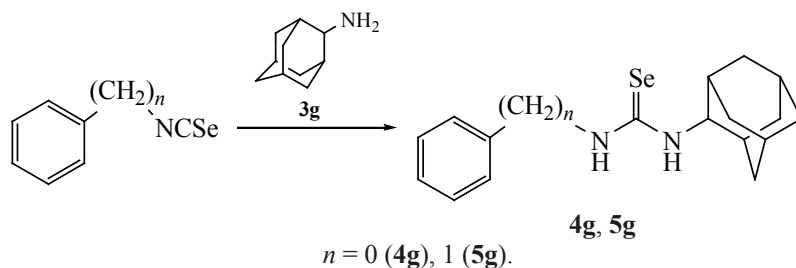
Нами предложен новый способ выделения и очистки фенил- (**1**) и бензилизоселеноцианата (**2**). Эффективность разработанного способа заключается в методе очистки целевых продуктов без использования длительного и трудоемкого процесса разделения веществ колоночной хроматографией. Процесс быстрой очистки изоселеноцианатов достигается фильтрацией реакционной массы через

Схема 3



4, $n = 0$, $R = H$, $X = -$ (**a**); $X = CH_2$ (**b**); $X = CH(CH_3)$ (**c**); $X = CH_2CH_2$ (**d**), $X = 1,4-Ph$ (**e**);
 $R = CH_3$, $X = -$ (**f**); **5**, $n = 1$, $R = H$, $X = -$ (**a**); $X = CH_2$ (**b**); $X = CH(CH_3)$ (**c**);
 $X = CH_2CH_2$ (**d**), $X = 1,4-Ph$ (**e**); $R = CH_3$, $X = -$ (**f**).

Схема 4



$n = 0$ (**4g**), 1 (**5g**).

силикагель и удалением исходного растворителя (CH_2Cl_2) с последующей перекристаллизацией из гексана. Чистота составила 99+% (ГХ-МС). Свойства изоселеноцианатов **1** и **2** соответствовали литературным данным [40].

Разработана методика очистки изоселеноцианатов на пластинах для препаративной ТСХ (Merck 20×20 см PLC Силикагель 60 F₂₅₄, толщина слоя силикагеля 2 мм, с концентрационной зоной 20×4 см) с выделением препаративно чистых веществ, состав и строение которых подтверждено методом ГХ-МС.

Синтезированные изоселеноцианаты **1** и **2** использованы нами для получения 1-[(адамantan-1-ил)алкил]-3-фенил- **4a-g** и бензил- селеномоче-

вин **5a-g** по реакции с адамантилсодержащими аминами различного строения **3a-g** (схемы 3 и 4).

Синтез проводили в среде диэтилового эфира в присутствии эквимолярного количества Et_3N в течение 8 ч. После удаления эфира, реакционную массу перемешивали еще 1 ч с 1 н HCl и выпавшую в осадок селеномочевину отфильтровывали. Выход составил 23–75%.

Структуру полученных селеномочевин подтверждали методом ЯМР-спектроскопии 1H и элементным анализом. Для соединения **4a** снят спектр ЯМР ^{13}C .

В спектрах ЯМР 1H соединений **4a-g** присутствует характерный сигнал в области 7.48–7.96 м.д. соответствующий протону NH мочеви-

Таблица 1. Влияние атома халькогена на химические сдвиги 1H и ^{13}C в спектрах ЯМР структурных аналогов соединения **4a**

Связь	Химический сдвиг 1H и ^{13}C , м.д.		
	Атом халькогена X		
	O	S	Se
H-N ¹	5.83	7.20	7.48
H-N ²	8.20	9.28	9.40
C=X	153.90	178.70	176.56

ной группы, связанной адамантильным фрагментом и сигнал в области 9.60–10.04 м.д. соответствующий протону NH мочевиной группы, связанной с ароматическим кольцом. Введение метиленового мостика между мочевиной группой и ароматическим кольцом смещает соответствующие сигналы в более сильное поле в область 7.91–8.45 м.д.

Изостерическая замена атома O или S на атом Se в структурных аналогах соединения **4a** смещает сдвиги протонов NH в более слабое поле (табл. 1).

Из-за невысокой растворимости соединения **4a** в ДМСО-*d*₆, возникли трудности в регистрации спектра ¹³C, а именно, отсутствие сигнала C=Se. Основываясь на литературных данных [40, 41], мы предположили, что сигнал должен находиться в области 160–220 м.д. Увеличив время эксперимента, путём изменения одного из параметров накопления спектра, а именно, число сканирований образ-

ца с 768 до 7680, нам удалось обнаружить сигнал с химическим сдвигом 176.56 м.д. В аналогичных по структуре **4a** мочеvine и тиомочеvine, сдвиги C=O и C=S составляют 153.9 и 178.7 м.д. Данные по химическим сдвигам свидетельствуют о том, что электроноакцепторные свойства атома селена выше, чем у атома серы. В совокупности с большим атомным радиусом селена, это, по-видимому, может привести к более высокой ингибирующей активности селеномочевин в сравнении с тиомочевинами.

В спектрах ЯМР ¹³C соединения **1** не наблюдаются сигналы углерода в положении 1 ароматического кольца и углерода изоселеноцианатной группы, что соответствует литературным данным [40].

В условиях ГХ-МС селеномочевинны распадаются (капиллярная кварцевая колонка HP-5MS длиной 30 м, газ-носитель-гелий, программируемый нагрев колонки от 80 до 280°C, температура испарителя – 250°C). Основным направлением

Таблица 2. Коэффициенты липофильности, температуры плавления и выходы синтезированных соединений **5a–e**

№	Структура	Mr	log P ^a	t _{пл} , °C	Выход, %
4a		333	5.03	202–203	45
4b		347	5.04	197–198	58
4c		361	5.37	–	42
4d		361	5.31	141–142	43
4e		409	6.71	163–164	23

Таблица 2. (продолжение).

№	Структура	Mr	log P ^a	t _{пл} , °C	Выход, %
4f		361	5.15	142–143	30
4g		333	4.87	187–188	47
5a		347	4.73	157–158	65
5b		361	4.74	158–159	71
5c		375	5.07	154–155	59
5d		375	5.01	142–143	74
5e		423	6.41	147–148	75
5f		375	4.85	112–113	24
5g		347	4.58	139–140	68

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

распада является отщепление H_2Se с образованием карбодиимидов общей формулы $\text{R}^1\text{-N=C=N-R}^2$.

Коэффициент липофильности полученных селеномочевин находится в пределах 4.58–6.71 единиц (табл. 2). Введение метиленового мостика между селеноуреидной группой и ароматическим кольцом приводит к снижению коэффициента липофильности на ~0.3 единиц (при сравнении соединений серии **4** с аналогичными соединениями серии **5**). Также стоит отметить, что добавление метиленового мостика между селеноуреидной группой и адамантильным фрагментом не приводит к изменению коэффициента липофильности. В сравнении с тиомочевинами, коэффициент липофильности селеномочевин выше на ~0.75 единиц [42].

В случае, когда адамантильный фрагмент связан непосредственно с уреидной группой, введение метиленового мостика между уреидной группой и ароматическим кольцом приводит к снижению температуры плавления на 45–48°C (**4a** и **5a**, **4g** и **5g**). Однако температура плавления селеномочевин, содержащих 1,2-этиленовый мостик, практически не зависит от наличия метиленового мостика между уреидной группой и ароматическим кольцом (**4d** и **5d**). Интересно, что температура плавления селеномочевин ниже, чем у аналогичных мочевины, но выше, чем у тиомочевины (202–203°C для соединения **4a**, 167–168°C для тиомочевины аналогичного строения и 239–240°C для мочевины).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные анилин (99.5%, extra pure, CAS 62-53-3), бензиламин (99%, CAS 100-46-9), Aliquat® 336TG (CAS 63393-96-4), селен элементарный серый (99.5+%, 200 mesh, CAS 7782-49-2) производства фирмы Acros Organics; 1-аминоадамантан (97%, CAS 768-94-5), 2-аминоадамантан гидрохлорид (99%, CAS 10523-68-9), 1-амино-3,5-диметиладамантан гидрохлорид ($\geq 98\%$, CAS 41100-52-1), 1-аминометиладамантан (98%, CAS 17768-41-1), 1-(адамантан-1-ил)этан-1-амин (99%, CAS 1501-84-4), триэтиламин (BioUltra $\geq 99.5\%$, CAS 121-44-8), производства фирмы «Sigma-Aldrich» использовали без очистки. Исходные гидрохлорид 2-(адамантан-1-ил)этан-1-амин [43] и гидрохло-

рид 4-адамантиланилина [44] получены по известным методикам.

Строение полученных соединений подтверждали с помощью ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и элементного анализа. Масс-спектры регистрировали на хромато-масс-спектрометре «Agilent GC 5975/MSD 7820» (Agilent Technologies, США). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C 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).

Параметры ЯМР ^{13}C для определения химического сдвига атома углерода уреидной группы для соединения **4a**: NS = 256; TD0 = 30; AQ = 3.617 с; TD = 256000.

Фенилизоселеноцианат (1). Смесь 10.23 г (0.11 моль) анилина, 17.46 г (11.8 мл, 0.146 моль) CHCl_3 , 50 мл CH_2Cl_2 , 4.40 г (0.011 моль) межфазного катализатора Aliquat 336 и 29.48 г (38.41 мл, 0.737 моль) 50%-го водного NaOH энергично перемешивали в течение 1 ч. После прекращения экзотермического эффекта, смесь энергично перемешивали при кипячении с обратным холодильником еще 8 ч. Расход амина контролировали с помощью ГХ-МС. После охлаждения до комнатной температуры смесь промывали от непрореагировавшего анилина 1 н. раствором HCl. После чего, в реакционную массу добавляли 4.40 г (0.011 моль) Aliquat 336, 25.08 г (32.67 мл, 0.627 моль) 50%-го водного раствора NaOH и 10.94 г (0.139 моль) серого мелкодисперсного селена, и смесь перемешивали 2.5 ч при комнатной температуре. Расход фенилизонитрила контролировали с помощью ГХ-МС. По завершению реакции к реакционной массе прибавляли 30 мл воды и 30 мл CH_2Cl_2 , непрореагировавший селен отфильтровывали, и органический слой сушили над MgSO_4 . После удаления осушителя, реакционную массу фильтровали через слой силикагеля (1.5 см) на стеклянном фильтре. Растворитель упаривали при пониженном давлении, а целевой продукт экстрагировали гексаном (50 мл). Выход 7.64 г (42%). Спектр ЯМР

^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 7.30–7.33 м (2H, 2,6- $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.34–7.37 м (1H, 4- $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.38–7.41 м (2H, 3,5- $\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C -АПТ (DMSO- d_6), δ , м.д.: 126.12 (2C, 3,5- $\text{C}_{\text{аром}}$), 128.11 (4- $\text{C}_{\text{аром}}$), 129.60 (2C, 2,6- $\text{C}_{\text{аром}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 185 (15) $[M + 3]^+$, 184 (10) $[M + 2]^+$, 183 (92) $[M + 1]^+$, 182 (7) $[M]^+$, 181 (45) $[M - 1]^+$, 180 (17) $[M - 2]^+$, 179 (19) $[M - 3]^+$, 103 (35) $[\text{Ph}-\text{NC}]^+$, 77 (100) $[\text{Ph}]^+$. Найдено, %: C 46.20; H 2.80; N 7.65. $\text{C}_7\text{H}_5\text{NSe}$. Вычислено, %: C 46.17; H 2.77; N 7.69. M 182.08.

Бензилизоселеноцианат (2). Получен аналогично соединению **1** из 11.77 г (0.11 моль) бензиламина, 17.46 г (11.8 мл, 0.146 моль) CHCl_3 , 50 мл CH_2Cl_2 , 4.40 г (0.011 моль) межфазного катализатора Aliquat 336 и 29.48 г (38.41 мл, 0.737 моль) 50%-го водного NaOH. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 199 (24) $[M + 3]^+$, 198 (12) $[M + 2]^+$, 197 (100) $[M + 1]^+$, 196 (9) $[M]^+$, 195 (60) $[M - 1]^+$, 194 (22) $[M - 2]^+$, 193 (26) $[M - 3]^+$, 117 (45) $[\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{NC}]^+$, 91 (100) $[\text{Ph}-\text{CH}_2]^+$. Найдено, %: C 49.04; H 3.61; N 7.10. $\text{C}_8\text{H}_7\text{NSe}$. Вычислено, %: C 49.00; H 3.60; N 7.14. M 196.11.

1-(Адамантан-1-ил)-3-фенилселеномочевина (4a). К 0.166 г (1.1 ммоль) 1-аминоадамантана (**3a**) в 10 мл безводного диэтилового эфира прибавляли 0.2 г (1.1 ммоль) фенилизоселеноцианата (**1**) и 0.111 г (1.1 ммоль, 0.153 мл) Et_3N . Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. После удаления эфира, в реакционную массу добавляли 10 мл 1 н HCl и перемешивали в течение 1 ч. После фильтрования осадок промывали водой и сушили. Выход 0.168 г (45%), т.пл. 202–203°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1.61–1.68 м (6H, Ad), 1.89 д (3H, Ad, J 2.7 Гц), 2.08 д (3H, Ad, J 14.1 Гц), 2.29 с (3H, Ad), 7.08–7.10 м (1 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.13–7.17 м (1 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.31–7.38 м (3 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.48 с (1H, Ad-NH), 9.60 с (1H, NH-Ph). Спектр ЯМР ^{13}C -АПТ (DMSO- d_6), δ , м.д.: 29.51 (2C, Ad), 29.74 (Ad), 35.69 (2C, Ad), 36.31 (2C, Ad), 41.31 (2C, Ad), 44.96 (Ad), 123.39 (2C, 2,6- $\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.08 (4- $\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.11 с (2C, 3,5- $\text{CH}_{\text{аром}}$), 139.84 (1- $\text{C}_{\text{аром}}$), 176.56 (C=Se). Найдено, %: C 61.28; H 6.67; N 8.37. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{Se}$. Вычислено, %: C 61.26; H 6.65; N 8.40. M 333.34.

1-[(Адамантан-1-ил)метил]-3-фенилселеномочевина (4b). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г (1.1 ммоль) изоселеноцианата **1**, 0.182 г

(1.1 ммоль) 1-аминометиладамантана (**3b**) и 0.111 г (1.1 ммоль) Et_3N . Выход 0.223 г (58%), т.пл. 197–198°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1.51 с (6H, Ad), 1.61 д (3H, Ad, J 12.2 Гц), 1.68 д (3H, Ad, J 11.9 Гц), 1.95 с (3H, Ad), 3.38 с (2H, NH- CH_2), 7.15 д.т (1 $\text{H}_{\text{аром}}$, J 14.7, 8.7 Гц), 7.33 д.т (2 $\text{H}_{\text{аром}}$, J 19.8, 7.7 Гц), 7.44 д (2 $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.87 с (1H, CH_2 -NH), 9.90 с (1H, NH-Ph). Найдено, %: C 62.22; H 6.94; N 8.10. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{Se}$. Вычислено, %: C 62.24; H 6.96; N 8.06. M 347.36.

1-[1-(Адамантан-1-ил)этил]-3-фенилселеномочевина (4c). Получена аналогично соединению **4a** из 0.12 г (0.66 ммоль) изоселеноцианата **1**, 0.119 г (0.66 ммоль) 1-(адамантан-1-ил)этан-1-амина (**3c**) и 0.067 г (0.66 ммоль) Et_3N . Выход 0.101 г (42%). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1.03 д (3H, CH_3 , J 6.8 Гц), 1.56 с (6H, Ad), 1.61–1.72 м (6H, Ad), 1.98 уш.с (3H, Ad), 4.38 уш.с (1H, CHCH_3), 7.14–7.18 м (1 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.32–7.36 м (2 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.47–7.51 м (2 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.53 д (1H, CH-NH, J 8.6 Гц), 9.71 с (1H, NH-Ph). Найдено, %: C 63.11; H 7.22; N 7.78. $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{Se}$. Вычислено, %: C 63.15; H 7.25; N 7.75. M 361.39.

1-[2-(Адамантан-1-ил)этил]-3-фенилселеномочевина (4d). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г (1.1 ммоль) изоселеноцианата **1**, 0.237 г (1.1 ммоль) гидрохлорида 2-(адамантан-1-ил)этан-1-амина (**3d**) и 0.111 г (1.1 ммоль) Et_3N . Выход 0.171 г (43%), т.пл. 141–142°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1.35–1.38 м (2H, Ad- CH_2), 1.53 с (6H, Ad), 1.61–1.71 м (6H, Ad), 1.94 уш.с (3H, Ad), 3.59 уш.с (2H, CH_2 -NH), 7.16–7.19 м (1 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.31–7.37 м (4 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.87 с (1H, CH_2 -NH), 9.68 с (1H, NH-Ph). Найдено, %: C 63.19; H 7.27; N 7.77. $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{Se}$. Вычислено, %: C 63.15; H 7.25; N 7.75. M 361.39.

1-[4-(Адамантан-1-ил)фенил]-3-фенилселеномочевина (4e). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г (1.1 ммоль) изоселеноцианата **1**, 0.29 г (1.1 ммоль) гидрохлорида 4-адамантиланилина (**3e**) и 0.222 г (2.2 ммоль) Et_3N . Выход 0.107 г (23%), т.пл. 163–164°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1.69–1.76 м (6H, Ad), 1.85 уш.с (6H, Ad), 2.05 с (3H, Ad), 7.15–7.18 м (1 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.30–7.33 м (4 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.34 д (2 $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.3 Гц), 7.40 д (2 $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.3 Гц), 10.04 с (2H, 2NH). Найдено, %: C 67.50; H 6.43; N 6.81. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{Se}$. Вычислено, %: C 67.47; H 6.40; N 6.84. M 409.44.

1-(3,5-Диметиладамантан-1-ил)-3-фенилселеномочевина (4f). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г (1.1 ммоль) изоселеноцианата **1**, 0.237 г (1.1 ммоль) гидрохлорида 1-амино-3,5-диметиладамантана (**3f**) и 0.222 г (2.2 ммоль) Et₃N. Выход 0.121 г (30%), т.пл. 142–143°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.84 с (6H, 2CH₃), 0.99 т (4H, Ad, *J* 7.1 Гц), 1.23–1.38 м (4H, Ad), 1.86–2.02 м (4H, Ad), 2.15 с (1H, Ad), 7.11–7.16 м (1H_{аром}), 7.30–7.40 м (4H_{аром}), 7.79 с (1H, NH), 9.91 с (1H, NH). Найдено, %: C 63.18; H 7.28; N 7.71. C₁₉H₂₆N₂Se. Вычислено, %: C 63.15; H 7.25; N 7.75. *M* 361.39.

1-(Адамантан-2-ил)-3-фенилселеномочевина (4g). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г (1.1 ммоль) изоселеноцианата **1**, 0.206 г (1.1 ммоль) гидрохлорида 2-аминоадамантана (**3g**) и 0.222 г (2.2 ммоль) Et₃N. Выход 0.173 г (47%), т.пл. 187–188°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.59–1.87 м (12H, Ad), 2.04 с (2H, Ad), 4.46 с (1H, Ad), 7.13–7.19 м (1H_{аром}), 7.31–7.38 м (2H_{аром}), 7.47–7.55 м (2H_{аром}), 7.96 с (1H, Ad-NH), 9.93 с (1H, NH-Ph). Найдено, %: C 61.29; H 6.68; N 8.38. C₁₇H₂₂N₂Se. Вычислено, %: C 61.26; H 6.65; N 8.40. *M* 333.34.

1-(Адамантан-1-ил)-3-бензилселеномочевина (5a). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г (1.02 ммоль) изоселеноцианата **2**, 0.154 г (1.02 ммоль) 1-аминоадамантана (**3a**) и 0.103 г (1.02 ммоль) Et₃N. Выход 0.228 г (65%), т.пл. 157–158°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.63 к (6H, Ad, *J* 12.1 Гц), 2.05 с (3H, Ad), 2.18 с (6H, Ad), 4.76 с (2H, CH₂-Ph), 7.24–7.27 м (1H_{аром}), 7.28–7.31 м (2H_{аром}), 7.32–7.36 м (2H_{аром}), 7.43 с (1H, Ad-NH), 7.91 с (1H, NH-CH₂). Найдено, %: C 62.20; H 6.95; N 8.10. C₁₈H₂₄N₂Se. Вычислено, %: C 62.24; H 6.96; N 8.06. *M* 347.36.

1-[(Адамантан-1-ил)метил]-3-бензилселеномочевина (5b). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г (1.02 ммоль) изоселеноцианата **2**, 0.168 г (1.02 ммоль) 1-аминаметиладамантана (**3b**) и 0.103 г (1.02 ммоль) Et₃N. Выход 0.242 г (68%), т.пл. 158–159°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.47 с (6H, Ad), 1.53–1.70 м (6H, Ad), 1.92 с (3H, Ad), 3.38 с (2H, CH₂-Ad), 4.78 уш.с (2H, CH₂-Ph), 7.24–7.36 м (5H_{аром}), 7.66 (1H, Ad-CH₂-NH), 8.15 с (1H, NH-CH₂-Ph). Найдено, %: C 63.12; H 7.24; N 7.78. C₁₉H₂₆N₂Se. Вычислено, %: C 63.15; H 7.25; N 7.75. *M* 361.39.

1-[1-(Адамантан-1-ил)этил]-3-бензилселеномочевина (5c). Получена аналогично соединению **4a** из 0.176 г (0.897 ммоль) изоселеноцианата **2**, 0.160 г (0.897 ммоль) 1-(адамантан-1-ил)-этан-1-амина (**3c**) и 0.091 г (0.9 ммоль) Et₃N. Выход 0.2 г (59%), т.пл. 154–155°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.98 д (3H, CH₃, *J* 6.8 Гц), 1.40–1.70 м (12H, Ad), 1.94 уш.с (3H, Ad), 4.27 уш.с (1H, CH-CH₃), 4.79 уш.с (2H, CH₂-NH), 7.24–7.28 м (1H_{аром}), 7.30–7.37 м (4H_{аром}), 7.53 уш.с (1H, CH-NH), 8.03 уш.с (1H, CH₂-NH). Найдено, %: C 64.00; H 7.50; N 7.50. C₂₀H₂₈N₂Se. Вычислено, %: C 63.99; H 7.52; N 7.46. *M* 375.42.

1-[2-(Адамантан-1-ил)этил]-3-бензилселеномочевина (5d). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г (1.02 ммоль) изоселеноцианата **2**, 0.220 г (1.02 ммоль) 2-(адамантан-1-ил)этан-1-амина (**3d**) и 0.206 г (2.04 ммоль) Et₃N. Выход 0.282 г (74%), т.пл. 142–143°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.30 уш.с (2H, Ad-CH₂), 1.48 с (6H, Ad), 1.56–1.73 м (6H, Ad), 1.92 с (3H, Ad), 3.55 с (2H, CH₂-CH₂-NH), 4.83 уш.с (2H, CH₂-Ph), 7.23–7.27 м (1H_{аром}), 7.28–7.35 м (4H_{аром}), 7.67 с (1H, CH₂-CH₂-NH), 8.17 с (1H, NH-CH₂-Ph). Найдено, %: C 63.96; H 7.49; N 7.48. C₁₉H₂₆N₂Se. Вычислено, %: C 63.99; H 7.52; N 7.46. *M* 375.42.

1-[4-(Адамантан-1-ил)фенил]-3-бензилселеномочевина (5e). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г (1.02 ммоль) изоселеноцианата **2**, 0.268 г (1.02 ммоль) гидрохлорида 4-адамантиланилина (**3e**) и 0.206 г (2.04 ммоль) Et₃N. Выход 0.323 г (75%), т.пл. 147–148°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.64–1.79 м (6H, Ad), 1.86 уш.с (6H, Ad), 2.05 с (3H, Ad), 4.85 с (2H, CH₂-Ph), 7.22–7.27 м (3H_{аром}), 7.31–7.38 м (6H_{аром}), 8.45 с (1H, NH-CH₂-Ph), 9.97 с (1H, NH-Ph-Ad). Найдено, %: C 68.10; H 6.69; N 6.59. C₂₄H₂₈N₂Se. Вычислено, %: C 68.07; H 6.67; N 6.62. *M* 423.46.

1-(3,5-Диметиладамантан-1-ил)-3-бензилселеномочевина (5f). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г (1.02 ммоль) изоселеноцианата **2**, 0.220 г (1.02 ммоль) гидрохлорида 1-амино-3,5-диметиладамантана (**3f**) и 0.206 г (2.04 ммоль) Et₃N. Выход 0.092 г (24%), т.пл. 112–113°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.82 д (6H, 2CH₃, *J* 11.1 Гц), 1.08–2.12 м (13H, Ad), 4.75 с (2H, CH₂-Ph), 7.21–7.35 м (5H_{аром}), 7.56 с (1H, NH-Ad), 8.04

с (1H, NH-CH₂). Найдено, %: С 63.96; Н 7.49; N 7.50. C₂₀H₂₈N₂Se. Вычислено, %: С 63.99; Н 7.52; N 7.46. *M* 375.42.

1-(Адамантан-2-ил)-3-бензилселеномоче- вина (5g). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г (1.02 ммоль) изоселеноцианата **2**, 0.191 г (1.02 ммоль) гидрохлорида 2-аминоадамантана (**3g**) и 0.206 г (2.04 ммоль) Et₃N. Выход 0.242 г (68%), т.пл. 139–140°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.55–1.61 м (2H, Ad), 1.68–1.85 м (10H, Ad), 1.97 уш.с (2H, Ad), 4.43 уш.с (1H, Ad), 4.77 с (2H, CH₂-Ph), 7.26–7.30 м (1H_{аром}), 7.26–7.30 м (1H_{аром}), 7.32–7.37 м (4H_{аром}), 7.93 с (1H, Ad-NH), 8.20 с (1H, NH-CH₂-Ph). Найдено, %: С 62.23; Н 7.00 N 8.04. C₁₈H₂₄N₂Se. Вычислено, %: С 62.24; Н 6.96; N 8.06. *M* 347.36.

ВЫВОДЫ

Синтезирована серия 1,3-дизамещённых селеномочевин, содержащих адамантильные фрагменты и усовершенствован способ их выделения и очистки с выходом 23–75%. Установлено влияние замены атома халькогена на атом селена на физико-химические свойства синтезированных соединений. Полученные селеномочевины являются перспективными ингибиторами растворимой эпоксидгидролазы человека.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-03-00298.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гладких Б.П., Дьяченко В.С., Бурмистров В.В., Бутов Г.М. *ЖОрХ*. **2021**, *57*, 718–727. [Gladkikh B.P., D'yachenko V.S., Burmistrov V.V., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 784–792.] doi 10.31857/S0514749221050049
2. 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
3. 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
4. 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
5. Manhiani M., Quigley J.E., Knight S.F., Tasoobshirazi S., Moore T., Brands M.W., Hammock B.D., Imig J.D. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **2009**, *297*, F740–F748. doi 10.1152/ajprenal.00098.2009
6. Lockhart Jamieson K., Darwesh A.M., Sosnowski D.K., Zhang H., Shah S., Zhabyeyev P., Yang J., Hammock B.D., Edin M.L., Zeldin D.C., Oudit G.Y., Kassiri Z., Seubert J.M. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 1691. doi 10.3390/ijms22041691
7. Sun C.P., Zhang X.Y., Morisseau C., Hwang S.H., Zhang Z.J., Hammock B.D., Ma X.C. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 184–215. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c01507
8. Бурмистров В.В., Карлов Д.С., Бутов Г.М., Новиков И.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **2021**, *70*, 1067–1074.
9. Ota K., Hammock B.D. *Science*. **1980**, *207*, 1479–1481. doi 10.1126/science.7361100
10. Domingues M.F., Callai-Silva N., Piovesan A.R., Carlini C.R. *Front. Mol. Neurosci.* **2020**, *12*, 325. doi 10.3389/fnmol.2019.00325
11. Бурмистров В.В., Питушкин Д.А., Васипов В.В., Дьяченко В.С., Бутов Г.М. *ХТС*. **2019**, *55*, 619–622. [Burmistrov V.V., Pitushkin D.A., Vasipov V.V., D'yachenko V.S., Butov G.M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 619–622.] doi 10.1007/s10593-019-02507-4
12. Burmistrov V., Pitushkin D., Butov G. *SynOpen*. **2017**, *1*, 121–124. doi 10.1055/s-0036-1588574
13. 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
14. 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
15. Zakrzewski J., Huras B., Kielczewska A., Krawczyk M., Hupko J., Jaszczuk K. *Molecules*. **2019**, *24*, 2457. doi 10.3390/molecules24132457
16. Ulu A., Davis B.B., Tsai H.J., Kim I.H., Morisseau C., Inceoglu B., Fiehn O., Hammock B.D., Weiss R.H. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **2008**, *52*, 314–323. doi 10.1097/FJC.0b013e318185fa3c
17. Takahashi H., Nishina A., Fukumoto R., Kimura H., Koketsu M., Ishihara H. *Life Sci.* **2005**, *76*, 2185–2192. doi 10.1016/j.lfs.2004.08.037

18. Hussain R.A., Badshah A., Tahir M.N., Hassan T., Bano A. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* **2014**, *28*, 60–68. doi 10.1002/jbt.21536
19. Angeli A., Carta F., Bartolucci G., Supuran C.T. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 3567–3573. doi 10.1016/j.bmc.2017.05.014
20. Roldán-Peña J.M., Alejandre-Ramos D., López Ó., Maya I., Lagunes I., Padrón J.M., Peña-Altamira L.E., Bartolini M., Monti B., Bolognesi M.L., Fernández-Bolaños G.J. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *138*, 761–773. doi 10.1016/j.ejmech.2017.06.048
21. Koketsu M., Takakura N., Ishihara H. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3075–3079. doi 10.1081/SCC-120013001
22. Koketsu M., Fukuta Y., Ishihara H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1008–1011. doi 10.1081/SCC-120013001
23. El-Shamy I.E., Abdel-Mohsen A.M., Al-Shehri M.M., El-Hashash M.A., Al-Shamrani K.M. *Life Sci. J.* **2014**, *11*, 385–391. doi 10.7537/marslsj110314.54
24. Koketsu M., Fukuta Y., Ishihara H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6333–6335. doi 10.1016/S0040-4039(01)01251-5
25. Sogabe S., Ando H., Koketsu M., Ishihara H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6603–6606. doi 10.1016/j.tetlet.2006.07.009
26. Keil D., Hartmann H. *Synthesis.* **2004**, *2004*, 15–16. doi 10.1055/s-2003-44349
27. Sivapriya K., Suguna P., Banerjee A., Saravanan V., Rao D.N., Chandrasekaran S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6387–6391. doi 10.1016/j.bmcl.2007.07.085
28. Klayman D.L., Shine R.J. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3549–3551. doi 10.1021/jo01263a070
29. Casula A., Begines P., Bettoschi A., Fernandez-Bolaños J.G., Isaia F., Lippolis V., López Ó., Picci G., Scorciapino M.A., Caltagirone C. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 11869–11872. doi 10.1039/C7CC07148E
30. Hemantha H.P., Sureshbabu V.V. *J. Peptide Sci.* **2010**, *16*, 644–651. doi 10.1002/psc.1276
31. López Ó., Maza S., Ulgar V., Maya I., Fernández-Bolaños J.G. *Tetrahedron.* **2009**, *65*, 2556–2566. doi 10.1016/j.tet.2009.01.038
32. Bulka E., Ahlers K.D., Tuček E. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 1367–1372. doi 10.1002/cber.19671000439
33. Barton D.H.R., Parekh S.I., Tajbakhsh M., Theodorakis E.A., Tse C.L. *Tetrahedron.* **1994**, *50*, 639–654. doi 10.1016/S0040-4020(01)80783-3
34. Su W.K., Liang X.R. *J. Indian Chem. Soc.* **2003**, *80*, 645–647.
35. Fernández-Bolaños J. G., López Ó., Ulgar V., Maya I., Fuentes J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4081–4084. doi 10.1016/j.tetlet.2004.03.143
36. Henriksen L., Ehrbar U. *Synthesis.* **1976**, *1976*, 519–521. doi 10.1055/s-1976-24102
37. Collard-Charon C., Renson M. *Bull. Soc. Chim. Belges.* **1962**, *71*, 531–540. doi 10.1002/bscb.19620710909
38. Suzuki H., Usuki M., Hanafusa T. *Synthesis.* **1979**, *1979*, 705–707. doi 10.1055/s-1979-28803
39. Koketsu M., Suzuki N., Ishihara H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6473–6475. doi 10.1021/jo990096j
40. Zakrzewski J., Huras B., Kiekweska A. *Synthesis.* **2016**, *48*, 85–96. doi 10.1055/s-0035-1560481
41. Li L., Wu J., Wei L., Lu J., Jiang X. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 446–454. doi 10.1021/acs.joc.0c02179
42. Питушкин Д.А., Бурмистров В.В., Бутов Г.М. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 1457–1462. [Pitushkin D.A., Burmistrov V.V., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1469–1474.] doi 10.1134/S1070428018100056
43. Новаков И.А., Кулев И.А., Радченко С.С., Бирзненс К.А., Борейко Е.И., Владыко Г.В., Коробченко Л.В. *Хим.-фарм. ж.* **1987**, *21*, 454–458.
44. Новаков И.А., Орлинсон Б.С., Завьялов Д.В., Порхун В.И., Савельев Е.Н., Потаенкова Е.А., Вострикова О.В., Наход М.А., Киреева А.С., Пичугин А.М. *Изв. АН Сер. хим.* **2020**, *69*, 1096–1101. [Novakov I.A., Orlinson B.S., Zavyalov D.V., Porkhun V.I., Saveliev E.N., Potaenkova E.A., Vostrikova O.V., Nakhod M.A., Kireeva A.V., Pichugin A.M. *Russ. Chem. Bull.* **2020**, *69*, 1096–1101.] doi 10.1007/s11172-020-2873-9

Synthesis and Properties of 1,3-Disubstituted Ureas and its Isosteric Analogs Containing Polycyclic Fragments: XI. 1-[(Adamantan-1-yl)alkyl]-3-phenyl and -Benzyl Selenoureas

Y. P. Kuznetsov^a, E. V. Rasskazova^a, D. A. Pitushkin^{a, b}, A. V. Eshtukov^c, V. V. Vasipov^d,
V. V. Burmistrov^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, ul. Engelsa, 42a, Volzhsky, 404121 Russia

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

^c "GNIChTEOS", sh. Entuziastov, 38, Moscow, 105118 Russia

^d N.I. Vavilov All-Russian Institute of Plant Genetic Resources,
ul. Bolshaya Morskaya, 42/44, St. Petersburg, 190000 Russia

Received May 28, 2021; revised June 1, 2021; accepted June 4, 2021

Series of 1,3-disubstituted selenoureas with adamantyl fragment has been synthesized. Selenoureas synthesized with a yield of 23–75% are promising as inhibitors of both sEH-H and sEH-P domains of human soluble epoxide hydrolase. The paper proposes a new method for the isolation and purification of aromatic isoselenocyanates, which significantly reduces the labor intensity of the process. The chemical shifts for carbon atoms in the ¹³C NMR spectra for isoselenocyanates (NCSe) and selenoureas [NH–C(Se)–NH] groups has been refined.

Keywords: adamantane, soluble epoxide hydrolase, adamantane derivatives, selenourea, isoselenocyanate

СИНТЕЗ МЕТИЛ-3,4-ДИДЕЗОКСИ- α -(β)-D-ГЛИЦЕРОГЕКС-3-ЕНОПИРАНОЗИДУЛОЗ ИЗ ЛЕВОГЛЮКОЗЕНОНА

© 2021 г. Л. Х. Файзуллина*, Ю. С. Галимова, Ю. А. Халилова, Ф. А. Валеев

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 69
*e-mail: sinvmet@anrb.ru

Поступила в редакцию 20.02.2021 г.
После доработки 11.03.2021 г.
Принята к публикации 13.03.2021 г.

В результате раскрытия 1,6-ангидромостика в левоглюкозеноне в условиях ацетолита в присутствии $ZnCl_2$ получены диастереомерные диацетаты – 1,6-ди-О-ацетил-3,4-дидезокси- α , β -D-глицерогекс-3-енопиранозиды. Изучен алкоголиз полученных диацетатов в MeOH, EtOH и *i*-PrOH в присутствии *p*-TsOH, камфорсульфокислоты (CSA), $ZnCl_2$, HCl. Метанолизом диацетатов в присутствии CSA получены метил-3,4-дидезокси- α - и - β -D-глицерогекс-3-енопиранозид-2-улозы – прекурсоры пурпурозамина С и (+)-фронталина.

Ключевые слова: левоглюкозенон, 3,4-дидезокси-2-улоза, пурпурозамин, алкоголиз, гентамицин

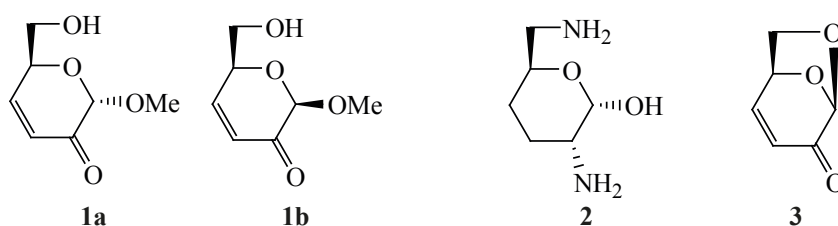
DOI: 10.31857/S051474922107003X

ВВЕДЕНИЕ

3,4-Дидезокси-2-улозы и их производные – удобные предшественники для синтеза редких, разветвленных полиаминосахаров [1–3], а также и неуглеводных природных соединений [4, 5]. Метил-3,4-дидезокси- α - и - β -D-глицерогекс-3-енопиранозид-2-улоза **1a**, **b** успешно использована в синтезе 2,6-диамино-2,3,4,6-тетрадезоксид-*эритро*-гексозы – структурного блока для получения пурпурозамина С, входящего в состав гентамицина C_{1a} , являющегося аминогликозидным антибиотиком широкого спектра действия [6].

В настоящее время известны несколько способов получения соединений **1a**, **b**. Впервые в 1969 г. Клаус Бок и Кристиан Педерсен получили 3,4-ненасыщенные кетозы из тетра-О-ацил-1-дезокси-D-арабиногекс-1-енопиранозы [7]. На первой стадии этот тетраацетат обработали безводной HF при -30°C и получили 2,3-ненасыщенный фторид, нуклеофильное замещение в $CH_2Cl_2/MeOH$ в присутствии каталитических количеств BF_3 заверши-

ло синтез соединений **1a**, **b** в виде диастереомерной смеси. Чуть позже в 1973 г. предложен альтернативный способ получения практически важного прекурсора **1** из метил-4,6-О-бензилиден- α -D-глюкопиранозиды [8]. В отличие от первого [7], этот метод синтеза оказался многостадийным и характеризуется гибкой манипуляцией селективными защитными группами; заданная стереохимия в исходном соединении позволила осуществить синтез единственного α -диастереомера соединения **1a**. Другое изопропилпроизводное 3,4-дидезокси- α -D-глицерогекс-3-енопиранозид-2-улозы получено с общим выходом 23% из D-галактозы обработкой 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-1,5-ангидро-D-ликсогекс-1-енитола изопропанолом в ацетонитриле в присутствии *N*-бромсукцинимиды [9, 10]. Подробно описан синтез [11] оптически чистой метил-3,4-дидезокси- α -D-глицерогекс-3-енопиранозид-2-улозы из метил-2,6-ди-О-бензил- α -D-глюкопиранозиды, который использован в полном синтезе (+)-фронталина, компонента полового феромона *Dendroctonus frontalis*.



Метил-3,4-дидезокси- α - и - β -D-глицерогекс-3-енопиранозид-2-улоза Пупурузамин С Легоглюкозенон

Рис. 1. Строительные блоки для (+)-фронталина и гентамицина

Легоглюкозенон (1,6-ангидро-3,4-дидезокси- α -D-глицерогекс-3-енопираноз-2-улоза **3**) – удобный и доступный синтетический блок для многих природных соединений и их аналогов [12–15]. Близкое структурное сходство легоглюкозенона **3** и метил-3,4-дидезокси- α (β)-D-глицерогекс-3-енопиранозид-2-улоз **1a, b** позволило нам разработать метод синтеза этого прекурсора.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что раскрытие 1,6-ангидромостика легоглюкозенона в кислой среде приводит к образованию нескольких продуктов, структура которых зависит от природы кислоты и растворителя [16–18]. Что касается метоксилирования легоглюкозенона, известно, что при обработке легоглюкозенона **3** MeOH/HCl вместо раскрытия 1,6-ангидромостика протекает нуклеофильное присоединение MeOH с образованием аддукта Михаэля **4**, который быстро превращается в диметилацеталь **5** с количественным выходом. Гидролиз кетала **5** опять приводит к 4-O-метил-2-улозе **4** (схема 1) [19].

В то же время раскрытие 1,6-ангидромостика легоглюкозенона в уксусном ангидриде в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ приводит к диацетату **6a**, причем, наряду с диацетатом **6a**, образуются минорные продукты – аномерные тетраацетаты **7a, b** (схе-

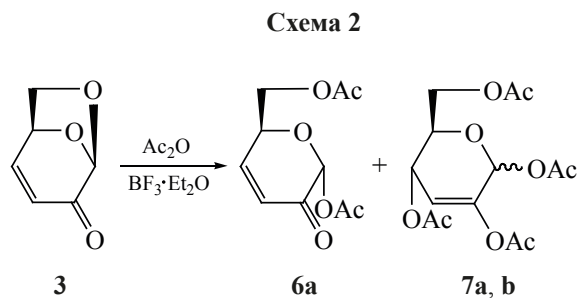
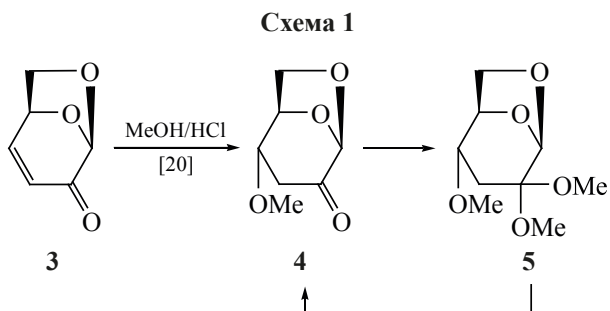
ма 2) [19]. Мы заменили $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ на ZnCl_2 и получили диастереомерные диацетаты **6a, b** с выходом 83%.

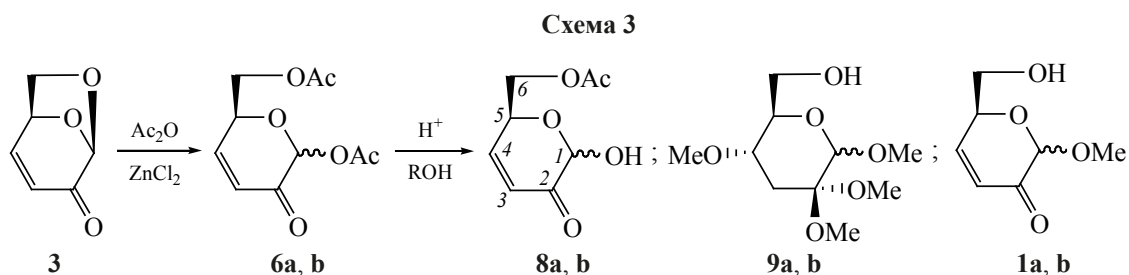
Затем изучили алкоголиз диацетатов **6a, b** в MeOH, EtOH и *i*-PrOH в присутствии *p*-TsOH, камфорсульфо кислоты (CSA), ZnCl_2 и 5% раствора HCl в этих спиртах (схема 3). Результаты приведены в таблице.

Обработка ацетатов в MeOH, EtOH, *i*-PrOH в присутствии ZnCl_2 приводила с невысокими выходами к продуктам неполного алкоголиза – аномерам **8a, b** в соотношении 2:1 (β : α). При увеличении времени реакции наблюдалось образование большого количества побочных трудноидентифицируемых продуктов реакций.

Наличие корреляционного пика H^6/OCOMe в спектре HMBC у обоих диастереомеров **8a, b** указывает на положение ацетатной группы при C^6 . В спектрах NOESY минорного диастереомера **8b** наблюдаются корреляционные пики H^5/H^1 – доказательство *R*-конфигурации центра C^1 .

При перемешивании диацетатов **6a, b** в метаноле в присутствии *p*-TsOH в течение 48 ч из реакционной массы выделили диастереомерную смесь **9a, b** в соотношении 4:1 (α : β). Соединения **9a, b** – продукты алкоголиза, 1,4-присоединения метоксигруппы и кетализации кетогруппы. Для исклю-





Продукты реакций ацетил-1,6-ди-О-ацетил-3,4-дидезокси- α,β -D-глицерогекс-3-енопиранозидов **6a, b** в спиртах в присутствии HCl, *p*-TsOH, CSA, ZnCl₂ при комнатной температуре

Кислота	ROH	Время, ч	Продукт	Выход, %	
ZnCl ₂	MeOH	48	8a, b	11	
	EtOH			28	
	<i>i</i> -PrOH			31	
5% HCl (газ)	MeOH	48	α - 9a	23	
	EtOH			смола	–
	<i>i</i> -PrOH				
<i>p</i> -TsOH	MeOH	48	9a, b	33	
	EtOH			–	–
	<i>i</i> -PrOH				
CSA	MeOH	24	1a, b	38	
	MeOH	24	1a, b	51	

чения образования кеталей **9a, b** сократили время реакции (24 ч) и наблюдали за ходом реакции по исчезновению исходного соединения (ТСХ). В результате хроматографического разделения реакционной смеси выделили целевые соединения – метил-3,4-дидезокси- α - и - β -D-глицерогекс-3-ено-

пиранозид-2-улозы **1a, b** в виде диастереомеров в соотношении 5:1 с преобладанием соединения (1*S*,5*S*)-**1a**. Спектральные характеристики соединений **1a, b** совпали с приведенными в литературе [8]. Замена *p*-TsOH на CSA привела к продуктам **1a, b** с выходом 51%.

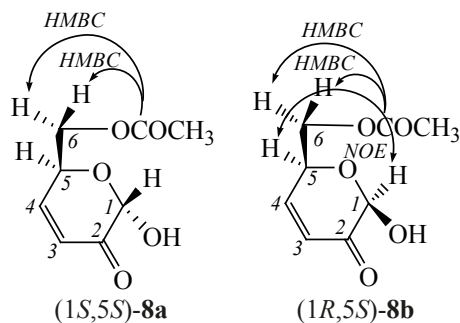


Рис. 2. NOE-взаимодействия в диастереомерах 1*S*-**8a** и 1*R*-**8b**

Отсутствие еноновой системы и наличие сигналов 98.6 [104.7]¹ (C²) и 48.3 [49.7] (OCH₃), 47.9 [34.9] (OCH₃), а также корреляционных пиков в спектрах HMBC H¹/C², H¹/OMe, H¹/C⁵, C²/OMe, H⁴/OMe позволяют утверждать, что образуется кеталь **9**. Наличие эффекта NOE у α -аномера **9a** H⁵/OMe и H⁵/C¹ в спектрах NOESY – следствие *S*-конфигурации центра C¹.

¹ Здесь и далее в экспериментальной части сигналы минорного диастереомера приведены в квадратных скобках.

Попытки синтеза этокси- и изопропоксипроизводных из ацетатов **6a**, **b** в EtOH и *i*-PrOH в присутствии *p*-TsOH или CSA были безуспешны.

При обработке ацетатов **6a**, **b** 5%-ным раствором HCl в метаноле из реакционной смеси было выделено тетраметоксипроизводное 1*S*-**9a** – продукт 1,4-присоединения метанола и кетализации промежуточного метоксикетона. Реакция в EtOH и *i*-PrOH приводила к осмолению реакционной смеси.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записывали на спектрометре Bruker Avance III (Германия) с рабочей частотой 500 МГц, растворитель CDCl_3 . Для аналитической ТСХ применяли пластины Sorbfil марки ПТСХ-АФ-А, изготовитель ЗАО «Сорбполимер» (г. Краснодар, Россия). Температуру плавления измеряли на приборе Voëtius PHMK 05 (Германия). ИК спектры сняты на приборах Shimadzu IR Prestige-21 или Bruker Tensor 27 (в пленке или в вазелиновом масле). Углы оптического вращения измеряли на поляриметре PerkinElmer-341 (США).

Левоглюкозенон **1** (CAS №. 37112-31-5) получен от фирмы Circa Group (Австралия), чистота 87.9% (ВЭЖХ) по данным производителя.

Очистку растворителей проводили по известным методикам они имели характеристики, соответствующие литературным данным [20].

1,6-Ди-О-ацетил-3,4-дидезокси- α -D-глицерогекс-3-енопираноз-2-улоза (6a) и 1,6-ди-О-ацетил-3,4-дидезокси- β -D-глицерогекс-3-енопираноз-2-улоза (6b). К раствору (3.0 г, 24.2 ммоль) левоглюкозенона **3** в Ac_2O (15.0 мл) добавляли (3.3 г, 24.2 ммоль) ZnCl_2 . Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре (контроль по ТСХ). Затем реакционную массу нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (pH 6.0) и продукты реакции экстрагировали EtOAc (3×15.0 мл). Экстракт сушили MgSO_4 , растворитель отгоняли, остаток хроматографировали на SiO_2 . Выход 4.5 г (83%) диастереомеров **6a**, **b** в соотношении 1:2 с преобладанием α -диастереомера **6a**. Карамель, R_f 0.56 (петролейный эфир–EtOAc, 1:1). Спектры ЯМР диастереомерной смеси **6a**, **b**. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.97 с (3H, CH_3), 2.00 с (3H, CH_3), 2.02 с (3H, CH_3), 2.08

с (3H, CH_3), 4.11–4.19 м (1H, H^6), 4.29–4.35 м (1H, H^6), 4.71–4.79 м (1H, H^5), 6.00 с (1H, H^1), 6.18–6.23 м (1H, H^4), 6.95–7.09 м (1H, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 20.6 (COCH_3), 20.6, 20.7, 20.9, 64.8 [64.2] (C^6), 71.4 [68.1] (C^5), 89.4 [89.3] (C^1), 126.56 [126.31] (C^3), 147.0 [147.5] (C^4), 168.9 (COCH_3), 170.4 [170.6] (COCH_3), 187.0 [186.7] (C^2). Найдено, %: C 52.59; H 5.27. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_6$. Вычислено, %: C 52.63; H 5.30.

6-Ацетил-3,4-дидезокси- α -D-глицеро-гекс-3-енопираноз-2-улоза (8a) и 6-ацетил-3,4-дидезокси- β -D-глицеро-гекс-3-енопираноз-2-улоза (8b). К раствору (0.2г, 0.15 ммоль) ацетатов **6a**, **b** в спирте (3.0 мл) добавляли каталитические количества ZnCl_2 (10% от массы **6a**, **b**). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре (контроль по ТСХ). Затем реакционную массу нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (pH 6.0) и продукты реакции экстрагировали EtOAc (3×15.0 мл). Экстракт сушили MgSO_4 , растворитель отгоняли, остаток хроматографировали на SiO_2 . Выход 4.5 г (83%) диастереомеров **8a**, **b** в соотношении 1:1 (17 мг, 11% из MeOH; 45 мг, 28% из EtOH; 50 мг, 31% из *i*-PrOH). Бесцветное масло, $[\alpha]_D^{20}$ –53.7° (*c* 1.0, CHCl_3), R_f 0.19 (петролейный эфир–EtOAc, 2:1). ИК спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 3420, 1743, 1692, 1240, 1043, 895. Спектры ЯМР диастереомерной смеси **8a**, **b**. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.07 с (3H, OAc), 2.12 с (3H, OAc), 3.82 уш.с (1H, OH), 3.92 уш.с (1H, OH), 4.23–4.27 м (2H, H^6), 4.35 д.д (1H, H^6 , J 11.7, 5.7, 5.6 Гц) [4.42 д.д (1H, H^6 , J 11.7, 6.2, 6.2 Гц)], 4.75–4.81 м (1H, H^5) [4.92–4.95 м (1H, H^5)], 5.27 с (1H, H^1) [5.18 с (1H, H^1)], 6.20 д.д (1H, H^3 , J 10.6, 2.2 Гц) [6.29 д.д (1H, H^3 , J 10.3, 2.5 Гц)], 6.97–7.00 м (1H, H^4) [м (1H, H^4)]. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 20.7 (OAc), 64.6 [64.9] (C^6), 67.2 [72.3] (C^5), 91.9 [92.7] (C^1), 125.9 [126.4] (C^3), 147.1 [148.0] (C^4), 170.8 (OAc), 189.7 [191.9] (C^2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 187 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 51.56; H 5.38. $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_5$. Вычислено, %: C 51.61; H 5.41.

Метил-2,3-дидезокси-2,2,4-три-О-метил- α -D-глюкопиранозид (9a) и метил-2,3-дидезокси-2,2,4-три-О-метил- β -D-глюкопиранозид (9b). а. К раствору (0.05 г, 0.15 ммоль) ацетатов **6a**, **b** в MeOH (1.0 мл) при 0°C добавляли раствор 5%-го

газообразного HCl в MeOH (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре (контроль по ТСХ). Затем реакционную массу нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (pH 6.0) и продукты реакции экстрагировали EtOAc (3×2.0 мл). Экстракт сушили MgSO₄, растворитель отгоняли, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 0.012 г (23%) диастереомеров **9a, b** в соотношении 1:1. Бесцветное масло. R_f 0.19 (петролейный эфир–EtOAc, 2:1).

b. К раствору (0.22 г, 0.68 ммоль) ацетатов **6a, b** в MeOH (3 мл) добавляли каталитические количества *p*-TsOH (10% от массы соединений **6a, b**). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре (контроль по ТСХ). Затем реакционную массу нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (pH 6.0) и продукты реакции экстрагировали EtOAc (3×4 мл). Экстракт сушили MgSO₄, растворитель отгоняли, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 0.07 г (33%) диастереомера **9a**. Бесцветное масло, $[\alpha]_D^{20}$ –153° (*c* 0.85, CHCl₃), R_f 0.40 (петролейный эфир–EtOAc, 2:1). ИК спектр смеси диастереомеров **9a, b**, ν_{\max} , см⁻¹: 3495, 2943, 2833, 1464, 1088, 1057, 606.

Соединение 9a. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.61 т (1H, H³, *J* 12.3, 10.1 Гц), 2.09 уш.с (1H, OH), 2.45 д.д (1H, H³, *J* 12.3, 8.4, 4.5, 3.9 Гц), 3.24 с (3H, OCH₃), 3.26 с (3H, OCH₃), 3.31 д.т. (1H, H⁴, *J* 10.1, 9.7, 6.2, 4.9, 2.6 Гц), 3.36 с (3H, OCH₃), 3.44 с (3H, OCH₃), 3.57 д.д.д (1H, H⁵, *J* 11.8, 6.5, 5.6, 3.5 Гц), 3.73 д.д (1H, H⁶, *J* 11.7, 4.9 Гц), 3.85 д.д (1H, H⁶, *J* 11.7, 3.5 Гц), 4.55 с (1H, H¹). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 30.6 (OCH₃), 47.9 (OCH₃), 48.3 (OCH₃), 54.9 (OCH₃), 56.5 (OCH₃), 62.6 (C⁶), 71.3 (C⁵), 73.5 (C⁴), 97.3 (C¹), 98.6 (C²).

Соединение 9b (минорное). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.39 т (1H, H³, *J* 12.3, 10.1 Гц), 2.00 уш.с (1H, OH), 2.54 д.д (1H, H³, *J* 12.3, 8.4, 4.5, 3.9 Гц), 3.22 с (3H, OCH₃), 3.21 с (3H, OCH₃), 3.39 м (1H, H⁴), 3.51 с (3H, OCH₃), 3.50 с (3H, OCH₃), 3.52–3.55 м (1H, H⁵), 3.68–3.70 м (1H, H⁶), 3.92 д.д (1H, H⁶, *J* 11.7, 3.5 Гц), 4.39 с (1H, H¹). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 34.9 (OCH₃), 49.7 (OCH₃), 49.8 (OCH₃), 56.5 (OCH₃), 57.0 (OCH₃), 62.7 (C⁶), 73.7 (C⁵), 78.2 (C⁴), 97.2 (C¹), 104.7 (C²).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 237 [$M + H$]⁺. Найдено, %: C 50.78; H 8.51. C₁₀H₂₀O₆. Вычислено, %: C 50.84; H 8.53.

Метил-3,4-дидезокси- α -D-глицеро-гекс-3-енопиранозидулоза (1a) и метил-3,4-дидезокси- β -D-глицеро-гекс-3-енопиранозидулоза (1b). К раствору (0.22 г, 0.68 ммоль) ацетатов **6a, b** в MeOH (3 мл) добавляли каталитические количества *p*-TsOH или CSA (10% от массы соединений **6a, b**). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре (контроль по ТСХ). Затем реакционную массу нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (pH 6.0) и продукты реакции экстрагировали EtOAc (3×4 мл). Экстракт сушили MgSO₄, растворитель отгоняли, остаток хроматографировали на SiO₂. R_f 0.19 (петролейный эфир–EtOAc, 2:1). Выход 0.08 г (38%) (*p*-TsOH) или 0.11 г (51%) (CSA) **1a, b** (α : β , 5:1). Бесцветное масло, $[\alpha]_D^{20}$ –38° (*c* 1.0, CHCl₃). ИК спектр, ν_{\max} , см⁻¹: 3420, 1698, 1057, 975. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 56.7 [57.0] (OMe), 64.2 [64.3] (C⁶), 69.3 [74.5] (C⁵), 98.7 [98.5] (C¹), 126.1 [126.3] (C³), 148.5 [148.3] (C⁴), 188.8 [188.1] (C²). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 159 [$M + H$]⁺. Найдено, %: C 53.18; H 6.40. C₇H₁₀O₄. Вычислено, %: C 53.16; H 6.37.

ВЫВОДЫ

Разработан метод двухстадийного синтеза прекурсоров для пурпурозамина С, (+)-фронталина – метил-3,4-дидезокси- α,β -D-глицерогекс-3-енопиранозид-2-улоз **1a, b** из левоглокозенона **3** с общим выходом на две стадии 40%.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Circa Group за предоставленный левоглокозенон товарной марки. Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ РАН и РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по темам № АААА-А20-120012090028-3.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Grisebach H., Schmid R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, *11*, 159–248. doi 10.1002/anie.197201591
2. Brimacombe J.S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 401–468. doi 10.1002/anie.196904011
3. Yoshimura J. The *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1984**, *42*, 69–134. doi 10.1016/S0065-2318(08)60123-7
4. Fraser-Reid B. *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 192–201. doi 10.1021/ar50090a002
5. Lichtenthaler F.W. *C. R. Chim.* **2004**, *7*, 65–90. doi 10.1016/j.crci.2004.02.002
6. Brimacombe J.S., Hunedy F., Mather A.M., Tucker L.C.N. *Carbohydr. Res.* **1979**, *68*, 231–238. doi 10.1016/S0008-6215(00)83774-X
7. Bock K., Pedersen Ch. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *35*, 2983–2986. doi 10.1016/S0040-4039(01)88324-6
8. Holder N.L., Fraser-Reid B. *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 3357–3365. doi 10.1139/v73-501
9. Varela O., de Fina G.M., de Lederkremer R.M. *Carbohydr. Res.* **1987**, *167*, 187–196. doi 10.1016/0008-6215(87)80278-1
10. Zunszain P.A., Varela O. *Tetrahedron Asymm.* **1998**, *9*, 1269–1276. doi 10.1016/S0957-4166(98)00083-4
11. Jarosz S., Hicks D.R., Fraser-Reid B. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 935–940. doi 10.1021/jo00345a007
12. Miftakhov M.S., Valeev F.A., Gaisina I.N. *Russ. Chem. Rev.* **1994**, *63*, 869–882. doi 10.1070/RC1994v063n10ABEH000123/meta
13. Witczak Z.J. *Levogluconone and Levoglucosans: Chemistry and Applications*. Mount Prospect: ATL Press, **1994**.
14. Sarotti A.M., Zanardi M., Spanevello R.A. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 439–459. doi 10.2174/157017912802651401
15. Comba M.B., Tsai Y., Sarotti A.M., Mangione M.I., Suárez A.G., Spanevello R.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *5*, 590–604. doi 10.1002/ejoc.201701227
16. Валеев Ф.А., Гайсина И.Н., Гайнуллин Х.Х., Спирихин Л.В., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **1997**, *33*, 378–380. [Valeev F.A., Gaisina I.N., Gainullin Kh.Kh., Spirikhin L.V., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **1997**, *33*, 331–333.]
17. Masumoto K., Takashi E., Koshi K., Koji O., Hiroshi K., Hajime M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 670–672. doi 10.1246/bcsj.68.670
18. Тагиров А.Р., Биктагиров И.М., Галимова Ю.С., Файзуллина Л.Х., Салихов Ш.М., Валеев Ф.А. *ЖОрХ.* **2015**, *51*, 587–592. [Tagirov A.R., Biktagirov I.M., Galimova Yu.S., Faizullina L.Kh., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 569–574.] doi 10.1134/S1070428015040181
19. Shafizadeh F., Furneaux R.H., Stevenson T.T. *Carbohydr. Res.* **1979**, *71*, 169–191. doi 10.1016/S0008-6215(00)86069-3
20. Гордон А., Форд Р. *Спутник химика*. М.: Мир, **1976**.

Synthesis of Methyl 3,4-Dideoxy- α -(β)-D-glycerohex-3-enopyranosiduloses from Levoglucosenone

L. Kh. Faizullina*, Yu. S. Galimova, Yu. A. Khalilova, and F. A. Valeev

Ufa Institute of Chemistry, Ufa Researcher Centre, RAS, prosp. Oktyabrya, 69, Ufa, 450054 Russia

**e-mail: sinvmet@anrb.ru*

Received February 20, 2021; revised March 11, 2021; accepted March 13, 2021

The 1,6-anhydro ring of levoglucosenone (1,6-anhydro-3,4-dideoxy- α -D-glycero-hex-3-enopyranose-2-ulose) was cleaved under acetolyzing conditions using $ZnCl_2$ as the catalyst, this reaction gave the anomeric diacetate-1,6-di-O-acetyl-3,4-dideoxy- α,β -D-glycerohex-3-enopyranoside. Alcoholysis of the obtained diacetates in MeOH, EtOH and *i*-PrOH in the presence of *p*-TsOH, camphor sulfonic acid (CSA), $ZnCl_2$, HCl was studied. Methanolysis of diacetates in the presence of CSA prepared methyl-3,4-dideoxy- α - and - β -D-glycerohex-3-enopyranoside-2-uloses are precursors of (+)-frontalin, purpurosamine C.

Keywords: levoglucosenone, 3,4-dideoxy-2-ulose, purpurosamine, alcoholysis, acetals, gentamicin

НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ВИНИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ В ПЕРФТОРАЦИЛХРОМЕНАХ. ДИАСТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ ПУШ-ПУЛЬНЫХ ЕНАМИНОКЕТОНОВ

© 2021 г. В. А. Осянин*, К. С. Корженко, Д. А. Рашепкина,
Д. В. Осипов, Ю. Н. Климочкин

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

Поступила в редакцию 24.02.2021 г.

После доработки 12.03.2021 г.

Принята к публикации 15.03.2021 г.

При взаимодействии 2-перфторацил-1*H*-бензо[*l*]хроменов и 6,7-диметил-3-трифторацетил-4*H*-хромена с первичными алифатическими аминами и аммиаком получена серия енаминокетонров, содержащих в α -положении к карбонильной группе (2-гидроксинафталин-1-ил)метильный или 2-гидроксибензильный заместитель, как результат раскрытия пиранового цикла, начальная стадия которого – аза-реакция Михаэля. Полученные енаминокетонры в растворе ДМСО присутствуют в виде индивидуальных *E*-изомеров.

Ключевые слова: перфторацилхромены, первичные алифатические амины, аммиак, енаминокетонры, аза-реакция Михаэля, нуклеофильное винильное замещение

DOI: 10.31857/S0514749221070041

ВВЕДЕНИЕ

Енаминокетонры [1], обладающие амбидентной нуклеофильностью енаминов и амбидентной электрофильностью енонов, часто используют в синтезе различных гетероциклов [2–4], природных соединений [5–7], в первую очередь алкалоидов, обладают широким спектром биологического действия [8–10], а также могут выступать в качестве полидентатных лигандов, способных координировать многие переходные металлы [11]. В то же время их реакционная способность довольно сильно отличается от реакционной способности самих енаминов и α,β -непредельных кетонров. Так, например, енаминоны более стабильны, труднее гидролизуются и окисляются, чем енамины.

Введение в структуру енаминокетонров трифторметильной или другой перфторалкильной группы делает их более электрофильными по сравнению

с арил- и алкил-производными, что позволяет использовать подобные пуш-пульные олефины в качестве структурных блоков при получении самых разнообразных перфторалкилзамещенных карбо- и гетероциклических соединений [12–16]. При этом, наряду с прямым трифторметилированием и превращением различных функциональных групп в CF_3 , основной метод – использование готовых CF_3 -структурных блоков.

Наиболее распространенные способы получения енаминокетонров – взаимодействие β -дикетонров и их синтетических эквивалентов (β -алкокси- и β -хлорвинилкетонров, 3-оксоенолятов) с аминами, чаще всего вторичными, и конденсация метилкетонров с диметилацеталем ДМФА [17, 18]. Значительно реже для их синтеза используются методы, основанные на расщеплении гетероциклических соединений (изоксазолов, флавонов, 4*H*-пиран-4-онров и др.) [19–22].

Ранее нами было изучено взаимодействие β -карбонилзамещенных 4*H*-хроменов и их бенз-аналогов с вторичными неароматическими аминами (морфолином, пирролидином, пиперидинами, пиперазинами и некоторыми другими) [23–25] и анилинами [26]. В настоящем исследовании мы сфокусировали внимание на реакциях первичных алифатических аминов и аммиака с хроменами, содержащими в β -положении к атому кислорода перфторацильную группу (CF_3CO или $\text{C}_2\text{F}_5\text{CO}$). Синтетический потенциал данных гетероциклов определяется наличием высокополяризованной кратной связи в пирановом фрагменте, двух неэквивалентных электрофильных центров (атом C^2 хроменовой системы и карбонильный атом углерода), а также уходящей группы, роль которой играет фенолят-ион [27].

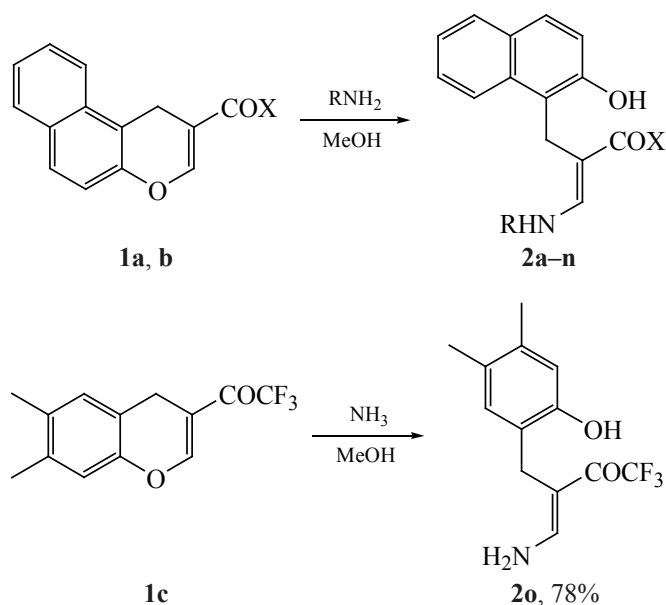
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами показано, что при взаимодействии 1*H*-бензо[*f*]хроменов **1a**, **b** и 4*H*-хромена **1c** с первичными алифатическими аминами или аммиаком с хорошими выходами (56–95%) образуются перфторалкилзамещенные енаминокетоны **2a–o**

(схема 1). Синтез с участием первичных аминов проводили в метаноле при комнатной температуре с использованием эквимолярных количеств реагентов. В реакцию успешно были введены различные бензил- и β -фенилэтиламины, циклопропиламин, пространственно затрудненные *трет*-бутиламин и 1-аминоадамантан и некоторые другие. В случае 5-метокситриптамина реакция протекает исключительно по более нуклеофильной первичной аминогруппе (продукт **2m**). Получение *N*-незамещенных енаминокетонов **2a**, **n**, **o** осуществляли при нагревании хроменов **1a–c** с избытком 25%-ного водного раствора NH_3 в кипящем метаноле в течение 20 мин и последующем выдерживании при комнатной температуре в течение 12 ч. Исходные хромены **1a–c** – доступные соединения, получаемые из предшественников *o*-хинонметидов и пуш-пульных олефинов по реакции Дильса–Альдера [28–30].

Данное превращение можно рассматривать как нуклеофильное замещение у винильного атома углерода ($\text{S}_{\text{N}}\text{Vin}$), включающее 2 стадии: аза-реакцию Михаэля и ретро-окса-реакцию Михаэля

Схема 1

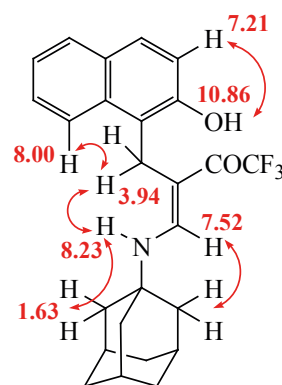


1, X = CF₃ (**a**), X = C₂F₅ (**b**); **2**, X = CF₃, R = H (**a**, 95%), R = *t*-Bu (**b**, 56%), R = циклопропил (**c**, 68%), R = 1-Ad (**d**, 86%), R = Bn (**e**, 71%), R = 4-BrC₆H₄CH₂ (**f**, 80%), R = 4-MeOC₆H₄CH₂ (**g**, 67%), R = 4-AcNHC₆H₄CH₂ (**h**, 81%), R = 4-MeOC₆H₄CH₂CH₂ (**i**, 79%), R = 3,4-(MeO)₂C₆H₃CH₂CH₂ (**j**, 88%), R = 4-MeC₆H₄OCH₂CH₂ (**k**, 80%), R = (пиридин-3-ил)метил (**l**, 90%), R = 2-(5-метокси-1*H*-индол-3-ил)этил (**m**, 78%), X = C₂F₅, R = H (**n**, 77%).

(присоединение–отщепление), приводящую к раскрытию дигидропиранового цикла. Потенциально возможное образование продуктов 1,2-присоединения по карбонильной группе отмечено не было.

Пуш-пульный характер двойной связи в енаминокетонах **2a–o** обуславливает возможность достаточно легкой *E,Z*-изомеризации [31, 32]. Однако в растворе ДМСО все енаминокетоны существуют в виде индивидуальных диастереомеров, которым была приписана *E*-конфигурация на основании того факта, что в спектрах NOESY присутствуют кросс-пики, отвечающие взаимодействию пространственно сближенных метиленовых протонов, связанных с нафтольным или фенольным фрагментом, и протона группы NH (см. рисунок). По-видимому, сильные межмолекулярные водородные связи в таком полярном растворителе как ДМСО в большей степени стабилизируют *E*-форму.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **2a–o** наиболее дезэкранированный гидроксильный протон проявляется, как правило, в виде уширенного синглетного сигнала в области 9.32–10.90 м. д. (в растворе ДМСО- d_6). Протоны метиленовой группы, связанной с нафтольным фрагментом, резонируют при 3.90–3.98 м.д. В случае *N*-замещенных енаминокетонов **2b–m** протон группы NH наблюдается при 7.91–8.36 м.д., а протон при β -углеродном атоме – в виде дублета с 3J 10.3–14.6 Гц или в составе мультиплета с ароматическими протонами в области 7.02–7.74 м.д. Большое значение константы спин-спинового взаимодействия (КССВ) свидетельствует о *транс*-расположении протонов групп NH и =CHN относительно связи C–N, которая из-за сопряжения имеет частично двойной характер. Подобные спектральные данные отвергают существование соединений **2b–m** в енольной форме, что объясняется меньшей основностью карбонильного атома кислорода по сравнению с иминиевым атомом азота. Данный факт подтверждается также литературными данными, согласно которым NH-таутомеры енаминокетонов стабильнее OH-таутомеров на 2.93–3.54 ккал/моль [33]. В случае продуктов взаимодействия хроменов с NH_3 (соединения **2a, o**) протон при β -углеродном атоме, который связан с аминогруппой, проявляется в области 7.57–7.61 м.д. в виде дублета дублетов с 3J



Отдельные корреляционные взаимодействия в спектре NOESY соединения **2d** (δ , м. д.)

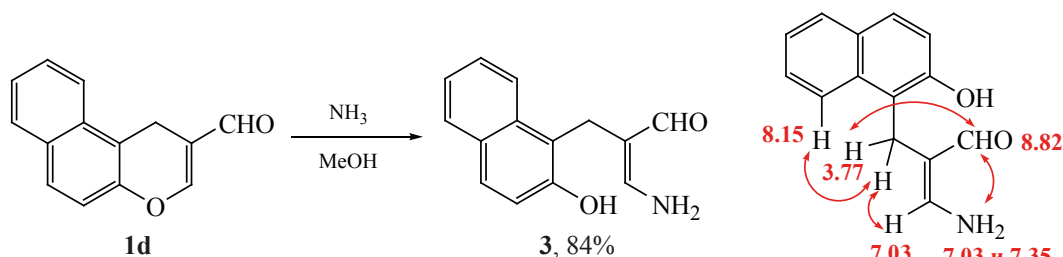
7.6 и 14.9 Гц за счет вицинального взаимодействия с NH_2 -протонами.

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **2a–m, o** атомы углерода групп CF_3 , =CHN и C=O обнаруживаются в виде квартетных сигналов, соответственно, при 118.9–121.9 ($^1J_{\text{CF}}$ 290.8–291.8 Гц), 149.8–157.0 ($^4J_{\text{CF}}$ 3.8–4.8 Гц) и 173.4–175.2 ($^2J_{\text{CF}}$ 29.6–30.5 Гц) м.д. за счет расщепления на атомах фтора, что подтверждает наличие в их структуре трифторметильной группы. Атом углерода, связанный с трифторацетильной группой, резонирует при 103.8–105.3 м.д., а метиленовый атом углерода проявляется в области 18.8–22.0 м.д. В ИК спектрах енаминокетонов **2** в области 3450–2700 cm^{-1} наблюдается широкая полоса поглощения групп OH и NH, участвующих в образовании водородных связей.

Полученные енаминоны **2a–o** – стабильные при хранении бесцветные кристаллические вещества и сами могут быть далее использованы как структурные блоки для получения различных трифторметилированных карбо- и гетероциклов, содержащих (2-гидроксинафталин-1-ил)метильную или 2-гидроксибензильную группу, последняя из которых в качестве структурного фрагмента присутствует в составе многих природных соединений [34–36].

Интересно отметить, что реакция 1*H*-бензо[*f*]хромен-2-карбальдегида (**1d**) с избытком водного раствора аммиака в среде метанола также сопровождается раскрытием пиранового цикла и приводит к образованию енаминаля **3**, которому была приписана *Z*-конфигурация (схема 2). В спектре NOESY

Схема 2



(в растворе $\text{DMCO-}d_6$) присутствуют кросс-пики, отвечающие взаимодействию пространственно сближенных протонов альдегидной и аминогруппы, а также метиленовых протонов и атома водорода в β -положении к альдегидной группе. Кроме того, положение сигналов протонов аминогруппы в спектре ЯМР ^1H не изменяется при изменении концентрации енамина **3** в растворе $\text{DMCO-}d_6$, что является подтверждением наличия внутримолекулярной водородной связи с атомом кислорода альдегидной группы.

При получении енаминокетонов **2** следует избегать использования избытка первичного амина. Так, оказалось, что при взаимодействии бензохромена **1a** с 3 экв 4-бромбензиламина в метаноле основным продуктом реакции оказывается уже 2,3-дигидро-1*H*-бензо[*f*]хромен-3-амин (**4**) (схема 3).

В спектре ЯМР ^{13}C аминохромана **4** присутствуют сигналы 3 метиленовых атомов углерода, полуаминальный атом углерода резонирует при

85.4 м.д., а связанный с ним протон в спектре ЯМР ^1H проявляется в виде дублета дублетов при 4.85 м.д.

Механизм образования продукта **4** из хромена **1a**, по-видимому, включает сначала сопряженное присоединения амина, а затем его присоединения по карбонильной группе. Последующее элиминирование *N*-(4-бромбензил)трифторацетамида и раскрытие дигидропиранового цикла приводят к соответствующему енамину. Последний изомеризуется в цвиттер-ионный иминиевый интермедиат, из которого в результате 6-экзо-триг-циклизации образуется аминохроман **4**. Следует отметить, что продукт **4** с выходом 69% образуется также при действии на предварительно полученный енаминокетон **2f** избытка 4-бромбензиламина.

Реакция 3-фенилзамещенного бензохромена **1e** с 25%-ным водным раствором аммиака в среде кипящего этанола приводит к сложной смеси продуктов, из которой методом колоночной хроматографии был выделен 3-(2-гидроксиафта-

Схема 3

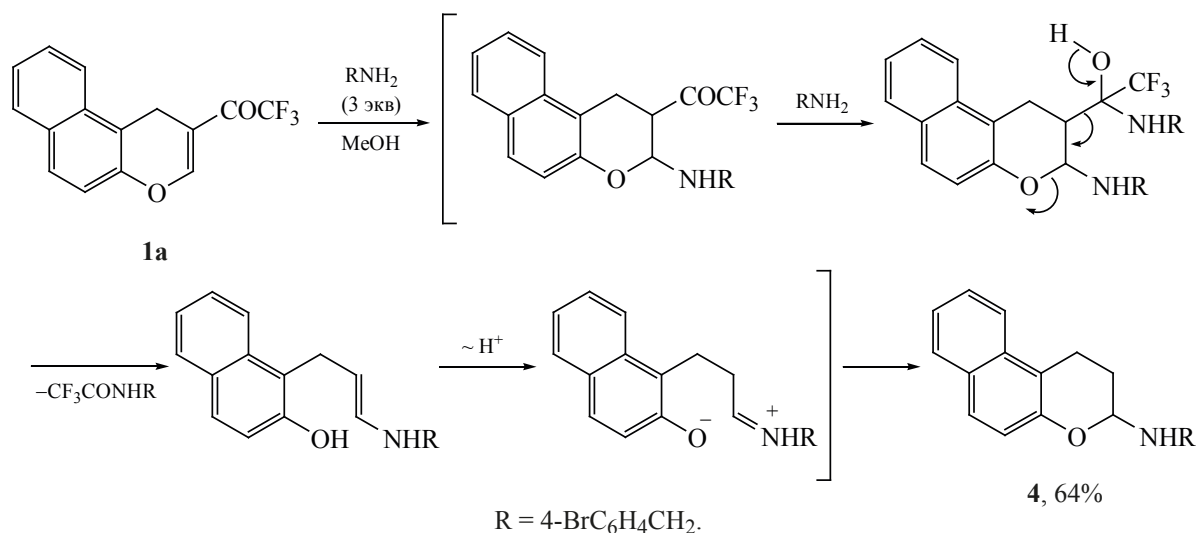
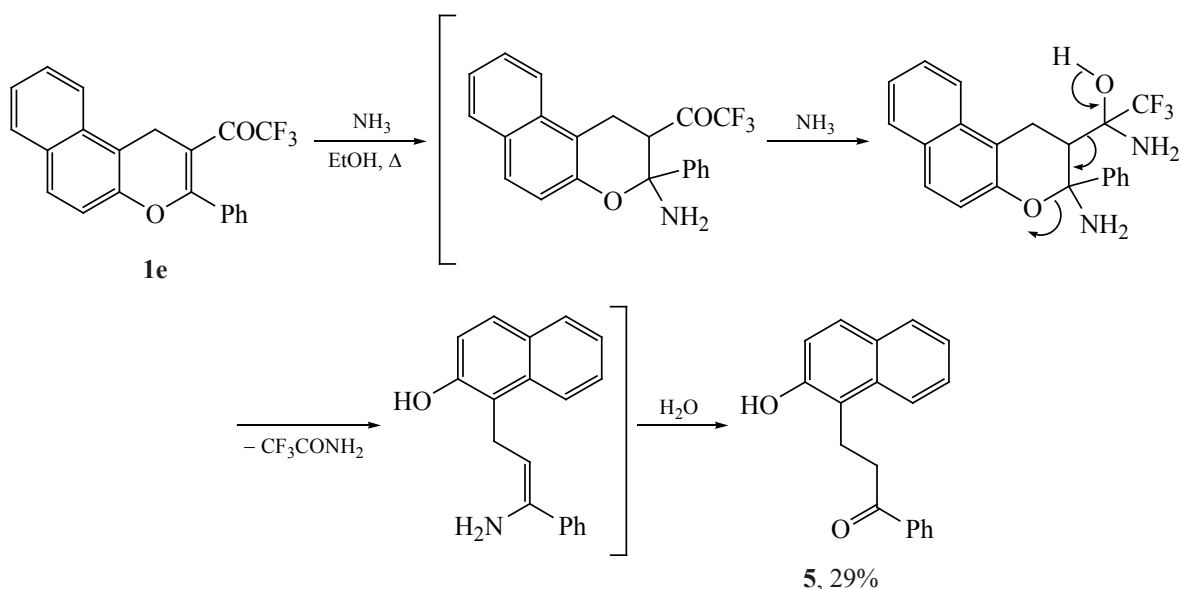


Схема 4



лин-1-ил)-1-фенилпропан-1-он (**5**) с выходом 29% (схема 4). Механизм образования гидроксикетона **5**, по-видимому, аналогичен механизму образования продукта **4** за тем лишь исключением, что промежуточно образующийся енамин подвергается не циклизации, а гидролизу за счет присутствующей в реакционной среде воды.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные *трет*-бутиламин ($\geq 99.5\%$, CAS 75-64-9), циклопропиламин (98%, CAS 765-30-0), 1-аминоадамантан (97%, CAS 768-94-5), бензиламин (99%, CAS 100-46-9), 4-бромбензиламин (96%, CAS 3959-07-7), 4-метоксибензиламин (98%, CAS 2393-23-9), 4-метоксифенэтиламин ($\geq 98\%$, CAS 55-81-2), (пиридин-3-ил)метиламин ($\geq 99\%$, CAS 3731-52-0), 5-метокситриптамин (97%, CAS 608-07-1) производства фирмы «Sigma-Aldrich», а также *N*-[4-(аминометил)фенил]ацетамид (98%, 2541-53-7), 2-(3,4-диметоксифенил)-этил-1-амин (98%, CAS 120-20-7) и 2-(4-метоксифенокси)этил-1-амин (98%, CAS 50800-92-5) производства фирмы Toronto Research Chemicals использовали без дополнительной очистки.

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Shimadzu IRAffinity-1 (Япония), оснащенном приставкой Specac Diamond ATR GS10800-B (Великобритания). Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F (400, 100 и 376 МГц соответственно), DEPT-135,

а также ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C HMQC и ^1H - ^1H NOESY зарегистрированы на спектрометре JEOL JNM-ECX400 (Япония) в $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт – сигнал остаточного растворителя ($\text{DMSO-}d_6$: 2.50 м.д. для ядер ^1H и 39.5 м.д. для ядер ^{13}C) или CFCl_3 (0.0 м.д. для ядер ^{19}F). Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе Euro Vector EA-3000 (Италия). Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе SRS OptiMelt MPA100 (США). Исходные хромены **1a–e** получены по описанным в литературе методикам [23, 26, 28, 30].

Енаминоны 2a, n, o и 3 (общая методика). К суспензии 1 ммоль хромена **1a–d** в 4 мл метанола добавляли при перемешивании 2 мл 25%-ного водного раствора NH_3 , смесь нагревали при кипении в течение 20 мин и затем выдерживали при комнатной температуре 12 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 1 мл ледяного метанола и очищали перекристаллизацией.

Енаминокетоны 2b–m (общая методика). К суспензии 1 ммоль хромена **1a, b** в 3 мл метанола добавляли при перемешивании 1 ммоль первичного амина и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. При этом исходный хромен постепенно растворялся и начинал выпадать осадок продукта. Далее смесь выдерживали в течение 2 ч при -30°C , осадок отфильтровывали, промывали 1 мл ледяного метанола и очи-

щали перекристаллизацией. В случае, если осадок не выпадал, растворитель отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали перекристаллизацией из подходящего растворителя.

(E)-4-Амино-3-[(2-гидроксинафталин-1-ил)-метил]-1,1,1-трифторбут-3-ен-2-он (2a). Выход 280 мг (95%), бесцветные кристаллы, т.пл. 196–197°C (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3425, 3300–2800 (NH₂, OH), 1674, 1616, 1582, 1551, 1508, 1458, 1439, 1400, 1358, 1319, 1292, 1254, 1238, 1169, 1119, 1053, 991, 922, 818, 756, 710. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 3.95 с (2H, CH₂), 7.19 д (1H, H³_{нафтол}, *J* 8.9 Гц), 7.23 т (1H, H⁶_{нафтол}, *J* 7.6 Гц), 7.35 д.д.д (1H, H⁷_{нафтол}, *J* 8.2, 6.6 Гц), 7.57 д.д (1H, =CHN, *J* 14.9, 7.6 Гц), 7.65 д (1H, H⁴_{нафтол}, *J* 8.9 Гц), 7.71–7.75 м (2H, NH₂, H⁵_{нафтол}), 7.91 д (1H, NH₂, *J* 7.6 Гц), 7.98 д (1H, H⁸_{нафтол}, *J* 8.5 Гц), 10.64 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 18.6 (CH₂), 105.3 (C–COCF₃), 117.5 (C¹_{нафтол}), 118.1 (CH³_{нафтол}), 119.1 к (CF₃, ¹*J*_{CF} 290.8 Гц), 123.4 (CH⁶_{нафтол}), 124.3 (CH⁸_{нафтол}), 126.8 (CH⁷_{нафтол}), 128.5 (CH⁴_{нафтол}), 128.8 (CH⁵_{нафтол}), 129.3 (C^{4a}_{нафтол}), 134.1 (C^{8a}_{нафтол}), 151.4 (C²_{нафтол}), 155.0 к (=CHN, ⁴*J*_{CF} 4.8 Гц), 174.6 к (C=O, ²*J*_{CF} 30.5 Гц). Найдено, %: С 60.96; Н 4.14; N 4.65. C₁₅H₁₂F₃NO₂. Вычислено, %: С 61.02; Н 4.10; N 4.74.

(E)-4-(трет-Бутиламино)-3-[(2-гидрокси-нафталин-1-ил)метил]-1,1,1-трифторбут-3-ен-2-он (2b). Выход 197 мг (56%), бесцветные кристаллы, т.пл. 173–174°C (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3300–2800 (OH, NH), 1647, 1557, 1508, 1489, 1437, 1393, 1368, 1354, 1287, 1254, 1184, 1155, 1125, 1057, 997, 978, 943, 820, 806, 770, 752, 689. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.16 с (9H, *t*-Bu), 3.94 с (2H, CH₂), 7.20–7.25 м (2H_{аром}), 7.34 д.д.д (1H_{аром}, *J* 8.2, 6.6, 1.1 Гц), 7.52 д (1H, =CHN, *J* 14.4 Гц), 7.66 д (1H_{аром}, *J* 8.9 Гц), 7.72 д (1H_{аром}, *J* 8.0 Гц), 8.00 д (1H_{аром}, *J* 8.5 Гц), 8.27 д (1H, NH, *J* 14.4 Гц), 10.90 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 18.8 (CH₂), 29.4 (3CH₃), 54.2 (C_{*t*-Bu}), 104.3 (C–COCF₃), 117.4, 117.7 (CH), 119.2 к (CF₃, ¹*J*_{CF} 291.8 Гц), 123.4 (CH), 124.3 (CH), 126.8 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 129.3, 134.0, 150.8 к (=CHN, ⁴*J*_{CF} 4.8 Гц), 151.2 (C–OH), 173.4 к (C=O, ²*J*_{CF} 29.6 Гц). Найдено, %: С 64.89; Н 5.70; N 4.10. C₁₉H₂₀F₃NO₂. Вычислено, %: С 64.95; Н 5.74; N 3.99.

(E)-3-[(2-Гидрокси-нафталин-1-ил)метил]-1,1,1-трифтор-4-(циклопропиламино)бут-3-ен-2-он (2c). Выход 228 мг (68%), бесцветные кристаллы, т.пл. 169–170°C (MeOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3300–2800 (NH, OH), 1649, 1631, 1560, 1556, 1515, 1505, 1438, 1351, 1316, 1296, 1269, 1251, 1235, 1180, 1153, 1132, 1059, 1005, 809, 741. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 0.49–0.53 м (2H, CH₂циклопропил), 0.68–0.73 м (2H, CH₂циклопропил), 2.94–3.01 м (1H, CH_{циклопропил}), 3.90 с (2H, CH₂), 7.19 д (1H_{аром}, *J* 8.7 Гц), 7.24 д.д.д (1H_{аром}, *J* 7.8, 6.9, 0.9 Гц), 7.35 д.д.д (1H_{аром}, *J* 8.2, 6.8, 1.4 Гц), 7.57 д (1H, =CHN, *J* 13.3 Гц), 7.65 д (1H_{аром}, *J* 8.7 Гц), 7.72 д (1H_{аром}, *J* 7.8 Гц), 7.98 д (1H_{аром}, *J* 8.5 Гц), 8.19 д (1H, NH, *J* 13.3 Гц), 10.83 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 6.6 (2CH₂циклопропил), 18.9 (CH₂), 30.3 (CH_{циклопропил}), 105.0 (C–COCF₃), 117.4, 117.8 (CH), 119.0 к (CF₃, ¹*J*_{CF} 290.8 Гц), 123.5 (CH), 124.3 (CH), 126.8 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 129.3, 134.0, 151.2 (C–OH), 155.9 к (=CHN, ⁴*J*_{CF} 4.8 Гц), 173.8 к (C=O, ²*J*_{CF} 29.6 Гц). Найдено, %: С 64.40; Н 4.77; N 4.09. C₁₈H₁₆F₃NO₂. Вычислено, %: С 64.47; Н 4.81; N 4.18.

(E)-4-(Адамантан-1-иламино)-3-[(2-гидрокси-нафталин-1-ил)метил]-1,1,1-трифторбут-3-ен-2-он (2d). Выход 370 мг (86%), бесцветные кристаллы, т.пл. 206–207°C (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3200–2800 (OH, NH), 2901, 2855 (CH_{Ад}), 1645, 1553, 1514, 1492, 1437, 1377, 1350, 1306, 1246, 1229, 1186, 1132, 1090, 1057, 999, 986, 935, 814, 748, 731, 694, 627. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.52–1.58 м (6H, β-CH_{2Ад}), 1.63 уш.с (6H, α-CH_{2Ад}), 2.02 уш.с (3H, CH_{Ад}), 3.94 с (2H, CH₂), 7.20–7.25 м (2H, H^{3,6}_{нафтол}), 7.34 д.д.д (1H, H⁷_{нафтол}, *J* 8.2, 6.6, 1.1 Гц), 7.52 д (1H, =CHN, *J* 14.6 Гц), 7.65 д (1H, H⁴_{нафтол}, *J* 9.0 Гц), 7.71 д (1H, H⁵_{нафтол}, *J* 8.0 Гц), 8.00 д (1H, H⁸_{нафтол}, *J* 8.5 Гц), 8.23 д (1H, NH, *J* 14.6 Гц), 10.86 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 18.8 (CH₂), 29.2 (3CH_{Ад}), 35.6 (3β-CH_{2Ад}), 42.4 (3α-CH_{2Ад}), 54.1 (C_{Ад}), 104.3 (C–COCF₃), 117.3 (C¹_{нафтол}), 117.7 (CH³_{нафтол}), 119.3 к (CF₃, ¹*J*_{CF} 290.8 Гц), 123.4 (CH⁶_{нафтол}), 124.4 (CH⁸_{нафтол}), 126.8 (CH⁷_{нафтол}), 128.7 (CH⁴_{нафтол}), 128.8 (CH⁵_{нафтол}), 129.3 (C^{4a}_{нафтол}), 134.0 (C^{4a}_{нафтол}), 149.8 к (=CHN, ⁴*J*_{CF} 3.8 Гц), 151.1 (C²_{нафтол}), 173.4 к (C=O, ²*J*_{CF} 29.6 Гц). Найдено, %: С 69.85; Н 6.04; N 3.15. C₂₅H₂₆F₃NO₂. Вычислено, %: С 69.92; Н 6.10; N 3.26.

(E)-4-(Бензиламино)-3-[(2-гидроксиафталин-1-ил)метил]-1,1,1-трифтор-бут-3-ен-2-он (2e). Выход 275 мг (71%), бесцветные кристаллы, т.пл. 144–145°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3300–2700 (ОН, NH), 1651, 1562, 1512, 1477, 1439, 1389, 1354, 1323, 1296, 1246, 1177, 1157, 1138, 1053, 1037, 1011, 991, 814, 795, 779, 748, 694. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 3.98 с (2H, CH₂), 4.59 уш.с (2H, CH₂N), 7.04–7.07 м (2H_{аром}), 7.13 д (1H_{аром}, *J* 8.7 Гц), 7.22–7.28 м (4H_{аром}), 7.34 д.д.д (1H_{аром}, *J* 8.5, 6.9, 1.4 Гц), 7.64–7.68 м (3H, 2H_{аром}, =CHN), 7.74 д (1H_{аром}, *J* 7.8 Гц), 7.98 д (1H_{аром}, *J* 8.5 Гц), 8.36 уш.с (1H, NH), 10.71 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 19.1 (CH₂), 52.5 (CH₂N), 104.8 (C–COCF₃), 117.5, 118.1 (CH), 119.0 к (CF₃, ¹J_{CF} 290.8 Гц), 123.4 (CH), 124.3 (CH), 126.8, 127.4 (2CH_{Ph}), 128.0 (CH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 129.2 (2CH_{Ph}), 129.3, 134.0, 138.3, 151.3 (C–OH), 156.3 к (=CHN, ⁴J_{CF} 3.8 Гц), 174.1 к (C=O, ²J_{CF} 30.5 Гц). Найдено, %: С 68.66; Н 4.70; N 3.54. C₂₂H₁₈F₃NO₂. Вычислено, %: С 68.57; Н 4.71; N 3.63.

(E)-4-[(4-Бромбензил)амино]-3-[(2-гидроксиафталин-1-ил)метил]-1,1,1-трифтор-бут-3-ен-2-он (2f). Выход 370 мг (80%), бесцветные кристаллы, т.пл. 160–161°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3400–2800 (NH, OH), 1651, 1558, 1508, 1489, 1439, 1373, 1346, 1325, 1292, 1265, 1238, 1219, 1177, 1134, 1072, 1053, 999, 968, 914, 810, 791, 756, 729, 702. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 3.96 с (2H, CH₂), 4.56 с (2H, CH₂N), 7.01 д (2H_{аром}, *J* 8.5 Гц), 7.11 д (1H_{аром}, *J* 8.9 Гц), 7.24 д.д.д (1H_{аром}, *J* 8.0, 6.9, 1.1 Гц), 7.34 д.д.д (1H_{аром}, *J* 8.2, 6.6, 1.4 Гц), 7.45 д (2H_{аром}, *J* 8.5 Гц), 7.64–7.68 м (2H, H_{аром}, =CHN), 7.74 д (1H_{аром}, *J* 7.6 Гц), 7.97 д (1H_{аром}, *J* 8.5 Гц), 8.30 уш.с (1H, NH), 10.54 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 19.0 (CH₂), 51.7 (CH₂N), 105.0 (C–COCF₃), 117.5, 118.1 (CH), 119.0 к (CF₃, ¹J_{CF} 290.8 Гц), 121.2, 123.4 (CH), 124.3 (CH), 126.8 (CH), 128.6 (CH), 128.9 (CH), 129.3, 129.6 (2CH), 132.0 (2CH), 134.0, 137.8, 151.3 (C–OH), 156.2 к (=CHN, ⁴J_{CF} 4.8 Гц), 174.2 к (C=O, ²J_{CF} 30.5 Гц). Найдено, %: С 57.01; Н 3.73; N 2.94. C₂₂H₁₇BrF₃NO₂. Вычислено, %: С 56.91; Н 3.69; N 3.02.

(E)-3-[(2-Гидроксиафталин-1-ил)метил]-4-[(4-метоксибензил)амино]-1,1,1-триф-

торбут-3-ен-2-он (2g). Выход 278 мг (67%), бесцветные кристаллы, т.пл. 163–164°C (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3300–2700 (NH, OH), 1649, 1611, 1557, 1514, 1439, 1383, 1352, 1296, 1254, 1173, 1140, 1115, 1059, 1030, 993, 976, 918, 814, 739. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 3.70 с (3H, CH₃O), 3.96 с (2H, CH₂), 4.49 д (2H, CH₂N, *J* 5.3 Гц), 6.83 д (2H_{аром}, *J* 8.5 Гц), 7.03 д (2H_{аром}, *J* 8.5 Гц), 7.14 д (1H_{аром}, *J* 8.7 Гц), 7.24 т (1H_{аром}, *J* 7.3 Гц), 7.34 т (1H_{аром}, *J* 7.3 Гц), 7.63–7.67 м (2H, H_{аром}, =CHN), 7.73 д (1H_{аром}, *J* 8.0 Гц), 7.98 д (1H_{аром}, *J* 8.5 Гц), 8.27–8.34 м (1H, NH), 10.69 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 19.1 (CH₂), 52.0 (CH₂N), 55.6 (CH₃O), 104.7 (C–COCF₃), 114.6 (2CH), 117.6, 118.1 (CH), 119.1 к (CF₃, ¹J_{CF} 290.8 Гц), 123.4 (CH), 124.3 (CH), 126.8, 128.6 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (2CH), 129.4, 130.1, 134.0, 151.2 (C–OH), 156.0 к (=CHN, ⁴J_{CF} 4.8 Гц), 159.2 (C–OCH₃), 174.0 к (C=O, ²J_{CF} 29.6 Гц). Найдено, %: С 66.56; Н 4.80; N 3.26. C₂₃H₂₀F₃NO₃. Вычислено, %: С 66.50; Н 4.85; N 3.37.

(E)-N-(4-[(2-Гидроксиафталин-1-ил)метил]-3-оксобут-1-ен-1-ил-4,4-трифтор}амино)метилфенил)ацетамид (2h). Выход 360 мг (81%), бесцветные кристаллы, т.пл. 194–195°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.00 с (3H, CH₃CO), 3.97 с (2H, CH₂), 4.51 д (2H, *J* 5.3 Гц, CH₂N), 6.98 д (2H_{аром}, *J* 8.5), 7.13 д (1H_{аром}, *J* 8.9), 7.22–7.26 м (1H_{аром}), 7.32–7.36 м (1H_{аром}), 7.46 д (2H_{аром}, *J* 8.5), 7.63–7.66 м (2H, H_{аром}, =CHN), 7.73 д (1H_{аром}, *J* 8.0), 7.98 д (1H_{аром}, *J* 8.5), 8.27–8.34 м (1H, =CHNH), 9.91 с (1H, NHAc), 10.71 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 19.0 (CH₂), 24.5 (CH₃), 52.2 (CH₂N), 104.7 (C–COCF₃), 117.5, 118.1 (CH), 119.0 к (CF₃, ¹J_{CF} 290.8 Гц), 119.6 (2CH), 123.4 (CH), 124.3 (CH), 126.8 (CH), 127.9 (2CH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 129.3, 132.5, 134.0, 139.2, 151.2, 156.2 к (=CHN, ⁴J_{CF} 3.8 Гц), 168.6 (CH₃CO), 174.0 к (C=O, ²J_{CF} 30.5 Гц). Найдено, %: С 65.23; Н 4.71; N 6.24. C₂₄H₂₁F₃N₂O₃. Вычислено, %: С 65.15; Н 4.78; N 6.33.

(E)-3-[(2-Гидроксиафталин-1-ил)метил]-4-[(4-метоксибензил)амино]-1,1,1-трифторбут-3-ен-2-он (2i). Выход 340 мг (79%), бесцветные кристаллы, т.пл. 167–168°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3400–2700 (ОН, NH), 1649, 1553, 1508, 1437, 1389, 1354, 1331, 1300, 1248,

1171, 1136, 1109, 1049, 1030, 997, 814, 752. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.52 т (2H, NCH_2CH_2 , J 6.4 Гц), 3.44–3.49 м (2H, NCH_2CH_2), 3.52 с (3H, CH_3O), 3.90 с (2H, CH_2), 6.31 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц), 6.50 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц), 7.02 д (1H, =CHN, J 13.7 Гц), 7.24–7.29 м (2H_{аром}), 7.35 т (1H_{аром}, J 7.2 Гц), 7.71 д (1H_{аром}, J 8.9 Гц), 7.78 д (1H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.91–7.98 м (2H, H_{аром}, NH), 10.82 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 18.8 (CH_2), 36.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 51.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 55.3 (CH_3O), 103.8 ($\text{C}-\text{COCF}_3$), 113.9 (2CH), 117.7, 118.0 (CH), 118.9 к (CF_3 , $^1J_{\text{CF}}$ 290.8 Гц), 123.4 (CH), 124.5 (CH), 126.7 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 129.4, 129.7, 130.3 (2CH), 134.2, 151.2 ($\text{C}-\text{OH}$), 156.3 к (=CHN, $^4J_{\text{CF}}$ 4.8 Гц), 158.2 ($\text{C}-\text{OCH}_3$), 173.6 к ($\text{C}=\text{O}$, $^2J_{\text{CF}}$ 29.6 Гц). Найдено, %: С 67.21; Н 5.14; N 3.15. $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 67.13; Н 5.16; N 3.26.

(E)-3-[(2-Гидроксинафталин-1-ил)метил]-4-[(3,4-диметоксифенилэтил)амино]-1,1-трифторбут-3-ен-2-он (2j). Выход 405 мг (88%), бесцветные кристаллы, т.пл. 151–152°C (MeOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3400–2800 (OH, NH), 1651, 1551, 1512, 1462, 1439, 1385, 1354, 1339, 1323, 1300, 1261, 1238, 1180, 1173, 1134, 1053, 1038, 1022, 995, 814, 760. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.56 т (2H, NHCH_2CH_2 , J 6.6 Гц), 3.46 с (3H, CH_3O), 3.50–3.54 м (2H, NHCH_2CH_2), 3.54 с (3H, CH_3O), 3.90 с (2H, CH_2), 6.06 д.д (1H_{аром}, J 8.0, 1.8 Гц), 6.28 д (1H_{аром}, J 8.0 Гц), 6.56 д (1H_{аром}, J 1.8 Гц), 7.14 уш.д (1H, =CHN, J 10.3 Гц), 7.23 д (1H_{аром}, J 9.0 Гц), 7.25 д.д.д (1H_{аром}, J 8.0, 6.9, 0.9 Гц), 7.34 д.д.д (1H_{аром}, J 8.2, 6.9, 1.1 Гц), 7.68 д (1H_{аром}, J 8.7 Гц), 7.75 д (1H_{аром}, J 7.3 Гц), 7.95 д (1H_{аром}, J 8.4 Гц), 8.14 уш.с (1H, NH), 10.69 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 18.9 (CH_2), 36.4 (NCH_2CH_2), 50.9 (NCH_2CH_2), 55.7 (CH_3O), 55.9 (CH_3O), 103.9 ($\text{C}-\text{COCF}_3$), 112.1 (CH), 112.8 (CH), 117.7, 118.2 (CH), 119.0 к (CF_3 , $^1J_{\text{CF}}$ 290.8 Гц), 121.5 (CH), 123.3 (CH), 124.5 (CH), 126.7 (CH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 129.4, 130.5, 134.2, 147.9 ($\text{C}-\text{OCH}_3$), 149.1 ($\text{C}-\text{OCH}_3$), 151.4 ($\text{C}-\text{OH}$), 156.3 к (=CHN, $^2J_{\text{CF}}$ 3.8 Гц), 173.5 к ($\text{C}=\text{O}$, $^2J_{\text{CF}}$ 30.5 Гц). Найдено, %: С 65.32; Н 5.33; N 2.97. $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 65.27; Н 5.27; N 3.05.

(E)-3-[(2-Гидроксинафталин-1-ил)метил]-4-[(2-(*n*-толилокси)этил)амино]-1,1,1-

трифторбут-3-ен-2-он (2k). Выход 345 мг (80%), бесцветные кристаллы, т.пл. 149–150°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3400–2800 (OH, NH), 1659, 1570, 1510, 1477, 1460, 1439, 1395, 1354, 1319, 1287, 1238, 1219, 1207, 1177, 1159, 1138, 1121, 1055, 1042, 999, 970, 922, 822, 799, 754. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.18 с (3H, CH_3), 3.64–3.70 м (2H, CH_2N), 3.93 т (2H, CH_2O , J 4.8 Гц), 3.96 с (2H, CH_2), 6.73 д (2H, H_{м-толил}, J 8.5 Гц), 7.01 д (2H, H_{о-толил}, J 8.5 Гц), 7.17 д (1H, H³_{нафтол}, J 8.9 Гц), 7.20–7.24 м (1H, H⁶_{нафтол}), 7.30–7.34 м (1H, H⁷_{нафтол}), 7.61 д (1H, H⁴_{нафтол}, J 8.9 Гц), 7.64 д (1H, =CHN, J 14.4 Гц), 7.72 д (1H, H⁵_{нафтол}, J 8.0 Гц), 8.01 д (1H, H⁸_{нафтол}, J 8.5 Гц), 8.27–8.33 м (1H, NH), 10.78 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 19.0 (CH_2), 20.6 (CH_3), 48.5 (CH_2N), 67.8 (CH_2O), 104.6 ($\text{C}-\text{COCF}_3$), 114.9 (2CH_{м-толил}), 117.5 (C¹_{нафтол}), 118.1 (CH³_{нафтол}), 119.1 к (CF_3 , $^1J_{\text{CF}}$ 290.8 Гц), 123.4 (CH⁶_{нафтол}), 124.4 (CH⁸_{нафтол}), 126.7 (CH⁷_{нафтол}), 128.5 (CH⁴_{нафтол}), 128.8 (CH⁵_{нафтол}), 129.3 (C^{4а}_{нафтол}), 130.1 ($\text{C}-\text{CH}_3$), 130.3 (2CH_{о-толил}), 134.0 (C^{8а}_{нафтол}), 151.3 (C²_{нафтол}), 156.5 (C_{п-толил}), 157.0 к (=CHN, $^2J_{\text{CF}}$ 3.8 Гц), 174.1 ($\text{C}=\text{O}$, $^2J_{\text{CF}}$ 30.5 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –64.84 с (CF_3). Найдено, %: С 67.02; Н 5.10; N 3.18. $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 67.13; Н 5.16; N 3.26.

(E)-3-[(2-Гидроксинафталин-1-ил)метил]-4-[(пиридин-3-илметил)амино]-1,1,1-трифторбут-3-ен-2-он (2l). Выход 350 мг (90%), бесцветные кристаллы, т.пл. 192–194°C (ДМФА–MeOH, 1:1). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.96 с (2H, CH_2), 4.63 д (2H, CH_2N , J 3.2 Гц), 7.09 д (1H_{аром}, J 8.9 Гц), 7.22–7.29 м (2H_{аром}), 7.34 д.д.д (1H_{аром}, J 8.2, 6.6, 1.1 Гц), 7.43 д (1H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.63 д (1H_{аром}, J 8.9 Гц), 7.68–7.74 м (2H, =CHN, H_{аром}), 7.97 д (1H_{аром}, J 8.5 Гц), 8.26–8.34 м (1H, NH), 8.37 д (1H, H²_{py}, J 1.6 Гц), 8.46 д.д (1H, H⁶_{py}, J 4.6, 1.4 Гц), 10.65 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 19.1 (CH_2), 50.0 (CH_2N), 105.1 ($\text{C}-\text{COCF}_3$), 117.5, 118.1 (CH), 121.9 к (CF_3 , $^1J_{\text{CF}}$ 290.8 Гц), 123.4 (CH), 124.2 (CH), 126.7 (CH), 128.6 (CH), 128.8 (2CH), 129.3, 133.9, 134.0, 135.3 (CH), 149.0 (CH_{α-py}), 149.4 (CH_{α-py}), 151.2 ($\text{C}-\text{OH}$), 156.1 к (=CHN, $^4J_{\text{CF}}$ 4.8 Гц), 174.3 к ($\text{C}=\text{O}$, $^2J_{\text{CF}}$ 29.6 Гц). Найдено, %: С 65.34; Н 4.42; N 7.17. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 65.28; Н 4.44; N 7.25.

(E)-3-[(2-Гидроксинафталин-1-ил)метил]-4-[(2-(5-метокси-1*H*-индол-3-ил)этил)амино]-

1,1,1-трифторбут-3-ен-2-он (2m). Выход 365 мг (78%), бесцветные кристаллы, т.пл. 156–157°C (MeOH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.78–2.82 м (2H, NCH_2CH_2), 3.54–3.57 м (2H, NCH_2CH_2), 3.71 с (3H, CH_3O), 3.92 с (2H, CH_2), 6.67 д.д. ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.7, 2.3 Гц), 6.77 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 2.1 Гц), 6.96 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 2.3 Гц), 7.16 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.7 Гц), 7.20–7.36 м (4H, $3\text{H}_{\text{аром}}$, $=\text{CHN}$), 7.66 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.9 Гц), 7.73 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.99 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.2 Гц), 8.18–8.22 м (1H, NH), 10.56 с (1H) и 10.79 уш.с (1H) (OH, $\text{NH}_{\text{индол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 19.0 (CH_2), 26.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 49.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 55.9 (CH_3O), 100.6 (CH), 104.1 ($\text{C}-\text{COCF}_3$), 110.4, 111.6 (CH), 112.6 (CH), 117.7, 118.1 (CH), 119.0 к (CF_3 , $^1J_{\text{CF}}$ 291.8 Гц), 123.4 (CH), 124.3 (CH), 124.4 (CH), 126.7 (CH), 127.7(C), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 129.3, 131.9, 134.1, 151.3 (C–OH), 153.6 ($\text{C}-\text{OCH}_3$), 156.3 к ($=\text{CHN}$, $^4J_{\text{CF}}$ 3.8 Гц), 173.5 к (C=O, $^2J_{\text{CF}}$ 30.5 Гц). Найдено, %: С 66.60; Н 4.89; N 6.10. $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 66.66; Н 4.95; N 5.98.

(E)-1-Амино-2-[(2-гидроксинафталин-1-ил)-метил]-4,4,5,5-пентафторпент-1-ен-3-он (2n). Выход 265 мг (77%), бесцветные кристаллы, т.пл. 166–167°C (MeOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3447, 3208 (NH, OH), 1663, 1628, 1601, 1547, 1508, 1437, 1354, 1317, 1294, 1194, 1153, 1111, 1057, 1024, 982, 901, 816, 754, 741, 687. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.95 с (2H, CH_2), 7.18 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.9 Гц), 7.23 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.1 Гц), 7.30 д.д.д. ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.2, 6.9, 1.4 Гц), 7.63–7.77 м (4H, $\text{H}_{\text{аром}}$, NH_2 , $=\text{CHN}$), 7.91–7.98 м (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, NH_2), 10.63 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 18.6 (CH_2), 107.3 ($\text{C}-\text{COC}_2\text{F}_5$), 110.5 т.к (CF_3 , $^1J_{\text{CF}}$ 267.9, $^2J_{\text{CF}}$ 34.3 Гц), 117.6, 118.1 (CH), 119.0 к.т (CF_2 , $^1J_{\text{CF}}$ 285.6, $^2J_{\text{CF}}$ 35.7 Гц), 123.4 (CH), 124.3 (CH), 126.6 (CH), 128.5 (CH), 128.8 (CH), 129.3, 134.0, 151.4 (C–OH), 155.2 т ($=\text{CHN}$, $^4J_{\text{CF}}$ 8.6 Гц), 175.8 т (C=O, $^2J_{\text{CF}}$ 22.9 Гц). Найдено, %: С 55.71; Н 3.46; N 3.98. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 55.66; Н 3.50; N 4.06.

(E)-4-Амино-3-(2-гидрокси-4,5-диметил-бензил)-1,1,1-трифторбут-3-ен-2-он (2o). Выход 215 мг (78%), бесцветные кристаллы, т.пл. 181–182°C (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3416, 3400–2900 (OH), 1670, 1614, 1557, 1510, 1454, 1443, 1410, 1364, 1344, 1281, 1233, 1175, 1136, 1115, 1070, 951, 870, 754, 710, 691, 631, 583, 546. Спектр ЯМР ^1H

(ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.98 с (3H, CH_3 -5), 2.03 с (3H, CH_3 -4), 3.36 с (2H, CH_2), 6.54 с (1H, $\text{H}_{\text{фенол}}^3$), 6.62 с (1H, $\text{H}_{\text{фенол}}^6$), 7.47 д (1H, NH_2 , J 14.9 Гц), 7.61 д.д. (1H, $=\text{CHN}$, J 14.9, 7.6 Гц), 7.76 д (1H, NH_2 , J 7.6 Гц), 9.32 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 19.1 (CH_3 -5), 19.7 (CH_3 -4), 22.0 (CH_2), 105.3 ($\text{C}-\text{COCF}_3$), 116.6 ($\text{CH}_{\text{фенол}}^3$), 118.9 к (CF_3 , $^1J_{\text{CF}}$ 291.8 Гц), 123.2 ($\text{C}_{\text{фенол}}^1$), 126.7 ($\text{C}_{\text{фенол}}^5$), 130.0 ($\text{CH}_{\text{фенол}}^6$), 134.7 ($\text{C}_{\text{фенол}}^4$), 152.6 ($\text{C}_{\text{фенол}}^2$), 153.9 к ($=\text{CHN}$, $^4J_{\text{CF}}$ 3.8 Гц), 175.2 к (C=O, $^2J_{\text{CF}}$ 29.6 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –65.45 с (CF_3). Найдено, %: С 57.07; Н 5.14; N 5.22. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 57.14; Н 5.16; N 5.13.

(Z)-3-Амино-2-[(2-гидроксинафталин-1-ил)-метил]пропеналь (3). Выход 190 мг (84%), бесцветные кристаллы, т.пл. 210–211°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3458, 3188 (NH, OH), 1668, 1609, 1545, 1506, 1437, 1406, 1360, 1321, 1290, 1246, 1057, 989, 961, 878, 845, 812, 760, 739, 667. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.77 с (2H, CH_2), 7.03 уш.с (2H, NH_2 , $=\text{CHN}$), 7.16 д (1H, $\text{H}_{\text{нафтол}}^3$, J 8.9 Гц), 7.21 д.д.д. (1H, $\text{H}_{\text{нафтол}}^6$, J 7.8, 6.6, 0.9 Гц), 7.29–7.37 м (2H, $\text{H}_{\text{нафтол}}^7$, NH_2), 7.61 д (1H, $\text{H}_{\text{нафтол}}^4$, J 8.9 Гц), 7.70 д (1H, $\text{H}_{\text{нафтол}}^5$, J 7.6 Гц), 8.15 д (1H, $\text{H}_{\text{нафтол}}^8$, J 8.5 Гц), 8.82 с (1H, CHO), 10.39 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 17.3 (CH_2), 114.2 ($\text{C}-\text{CHO}$), 118.40 ($\text{C}_{\text{нафтол}}^1$), 118.43 ($\text{CH}_{\text{нафтол}}^3$), 123.2 ($\text{CH}_{\text{нафтол}}^6$), 124.8 ($\text{CH}_{\text{нафтол}}^8$), 126.4 ($\text{CH}_{\text{нафтол}}^7$), 128.0 ($\text{CH}_{\text{нафтол}}^4$), 128.6 ($\text{CH}_{\text{нафтол}}^5$), 129.2 ($\text{C}_{\text{нафтол}}^{4a}$), 134.0 ($\text{C}_{\text{нафтол}}^{8a}$), 151.6 ($\text{C}_{\text{нафтол}}^2$), 158.7 ($=\text{CHN}$), 188.1 (CHO). Найдено, %: С 73.90; Н 5.73; N 6.24. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 73.99; Н 5.77; N 6.16.

N-(4-Бромбензил)-2,3-дигидро-1H-бензо[*f*]-хромен-3-амин (4). а. Смесь 278 мг (1 ммоль) хромена **1a** и 560 мг (3 ммоль) 4-бромбензиламина в 7 мл метанола выдерживали при комнатной температуре в течение 3 сут без перемешивания, а затем 2 ч при –30°C. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 1 мл ледяного метанола и перекристаллизовывали из этанола. Выход 235 мг (64%).

б. Смесь 115 мг (0.25 ммоль) енаминокетона **2f** и 93 мг (0.5 ммоль) 4-бромбензиламина в 3 мл метанола выдерживали при комнатной температуре в течение 3 сут без перемешивания, а затем 2 ч при –30°C. Выпавший осадок отфильтровывали.

вали, промывали 0.5 мл ледяного метанола и перекристаллизовывали из этанола. Выход 64 мг (69%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 100–101°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3308 (NH), 2886, 2845, 1620, 1595, 1514, 1487, 1476, 1462, 1433, 1395, 1387, 1261, 1231, 1219, 1192, 1175, 1152, 1069, 1051, 1032, 1022, 1011, 970, 851, 814, 795, 770, 745, 729, 710, 685. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.00–2.09 м (1H, CH_2), 2.27–2.50 м (2H, CH_2 , NH), 3.12 т (2H, CH_2 , J 6.8 Гц), 4.00 д (1H, CH_2N , J 13.5 Гц), 4.12 д (1H, CH_2N , J 13.5 Гц), 4.85 д.д (1H, CHN, J 7.6, 2.5 Гц), 7.08 д (1H_{аром}, J 8.9 Гц), 7.27 д (2H_{аром}, J 8.2 Гц), 7.33–7.37 м (1H_{аром}), 7.44 д (2H_{аром}, J 8.2 Гц), 7.46–7.51 м (1H_{аром}), 7.65 д (1H_{аром}, J 9.0 Гц), 7.76–7.80 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 20.6 (CH_2), 27.6 (CH_2), 48.6 (CH_2N), 85.4 (CHN), 113.2, 119.4 (CH), 120.9, 122.0 (CH), 123.4 (CH), 126.5 (CH), 128.1 (CH), 128.5 (CH), 129.0, 130.2 (2CH), 131.6 (2CH), 133.0, 139.1, 151.2 (C–OH). Найдено, %: C 65.18; H 4.89; N 3.70. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{BrNO}$. Вычислено, %: C 65.23; H 4.93; N 3.80.

3-(2-Гидроксинафталин-1-ил)-1-фенилпропан-1-он (5). К суспензии 355 мг (1 ммоль) хрома на **1e** в 15 мл этанола добавляли 2 мл 25%-ного водного раствора NH_3 и полученную смесь кипятили в течение 5 ч. Растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент хлороформ) и далее перекристаллизовывали из CCl_4 . Выход 80 мг (29%), бесцветные кристаллы, т.пл. 104–106°C (105–106°C [37]). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.17–3.22 м (2H, CH_2), 3.25–3.29 м (2H, CH_2), 7.15 д (1H_{аром}, J 8.9 Гц), 7.24 т (1H_{аром}, J 7.1 Гц), 7.38–7.42 м (1H_{аром}), 7.44–7.49 м (2H_{аром}), 7.56–7.64 м (2H_{аром}), 7.75 д (1H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.86 д (1H_{аром}, J 8.5 Гц), 7.93–7.96 м (2H_{аром}), 9.60 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 20.2 (CH_2), 38.7 (CH_2), 118.5 (CH), 118.7, 122.8 (CH), 122.9 (CH), 126.8 (CH), 128.0 (CH), 128.5 (2CH_{Ph}), 128.7, 128.9 (CH), 129.2 (2CH_{Ph}), 133.5, 133.6 (CH), 137.1, 152.9 (C–OH), 200.3 (C=O). Найдено, %: C 82.47; H 5.89. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 82.58; H 5.84.

ВЫВОДЫ

Показано, что реакция β -перфторацилзамещенных хроменов с первичными алифатическими

аминами и аммиаком протекает диастереоселективно и приводит к (*E*)-енаминокетонам, содержащим в α -положении к карбонильной группе (2-гидроксинафталин-1-ил)метильный или 2-гидроксибензильный заместитель. Предложенный метод получения енаминокетонов характеризуется хорошими выходами, мягкими условиями протекания реакции, отсутствием катализатора, простотой обработки без использования колоночной хроматографии, 100% атомной экономией. Полученные CF_3 -замещенные енаминоны – привлекательные синтоны для синтеза различных фторированных гетероциклов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследование выполнено с использованием научного оборудования центра коллективного пользования СамГТУ «Исследование физико-химических свойств веществ и материалов».

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-73-10109).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chattopadhyay A.K., Hanessian S. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 16437–16449. doi 10.1039/c5cc05891k
2. Huang J., Yu F. *Synthesis.* **2021**, *53*, 587–610. doi 10.1055/s-0040-1707328
3. Gaber H.M., Bagley M.C., Muhammad Z.A., Gomha S.M. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 14562–14610. doi 10.1039/c7ta00683g
4. Дарьин Д.В., Лобанов П.С. *Усп. хим.* **2015**, *84*, 601–633. [Dar'in D.V., Lobanov P.S. *Russ. Chem. Rev.* **2015**, *84*, 601–633.] doi 10.1070/RCR4528
5. Bracher F. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2020**, *17*, 47–66. doi 10.2174/1570193X16666181204122143
6. Chattopadhyay A.K., Hanessian S. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 16450–16467. doi 10.1039/c5cc05892a
7. Michael J.P., de Koning C.B., Gravestock D., Hosken G.D., Howard A.S., Jungmann C.M., Krause R.W.M., Parsons A.S., Pelly S.C., Stanbury T.V. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 979–988. doi 10.1351/pac199971060979
8. Edafiogho I.O., Kombian S.B., Ananthalakshmi K.V.V., Eddington N.D., Wilson T.L., Alexander M.S., Jack-

- son P.L., Hanson C.D., Scott K.R. *J. Pharm. Sci.* **2007**, *96*, 2509–2531. doi 10.1002/jps.20967
9. Eddington N.D., Cox D.S., Roberts R.R., Stables J.P., Powell C.B., Scott K.R. *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 417–436. doi 10.2174/0929867003375092
10. Amaye I.J., Haywood R.D., Mandzo E.M., Wirick J.J., Jackson-Ayotunde P.L. *Tetrahedron.* **2021**. doi 10.1016/j.tet.2021.131984
11. Филякова В.И., Чижов Д.Л., Хмара Е.Ф., Чарушин В.Н. *Росс. хим. ж.* **2010**, *53*, 64–73. [Filyakova V.I., Chizhov D.L., Khmara E.F., Charushin V.N. *Russ. J. Gen. Chem.* **2010**, *80*, 190–201.] doi 10.1134/S1070363210010317
12. Kiselyov A.S., Strekowski L. *Org. Prep. Proced.* **1996**, *28*, 289–318. doi 10.1080/00304949609356536
13. Ненайденко В.Г., Санин А.В., Баленкова Е.С. *Усп. хим.* **1999**, *68*, 483–505. [Nenaidenko V.G., Sanin A.V., Balenkova E.S. *Russ. Chem. Rev.* **1999**, *68*, 437–458.] doi 10.1070/RC1999v068n06ABEH000441
14. Druzhinin S.V., Balenkova E.S., Nenajdenko V.G. *Tetrahedron.* **2007**, *63*, 7753–7808. doi 10.1016/j.tet.2007.04.029
15. Nenajdenko V.G., Balenkova E.S. *Arkivoc.* **2011**, *i*, 246–328. doi 10.3998/ark.5550190.0012.104
16. Nenajdenko V.G., Sanin A.V., Balenkova E.S. *Molecules.* **1997**, *2*, 186–232. doi 10.3390/21200186
17. Gaber H.M., Muhammad Z.A., Gomha S.M., Farghaly T.A., Bagley M.C. *Curr. Org. Chem.* **2017**, *21*, 2168–2195. doi 10.2174/1385272821666170523115019
18. Abu-Shanab F.A., Sherif S.M., Mousa S.A.S. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 801–827. doi 10.1002/jhet.69
19. Elassar A.A., El-Khair A.A. *Tetrahedron.* **2003**, *59*, 8463–8480. doi 10.1016/S0040-4020(03)01201-8
20. Negri G., Kascheres C., Kascheres A.J. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 461–491. doi 10.1002/jhet.5570410402
21. Щербakov К.В., Артемьева М.А., Бургарт Я.В., Герасимова Н.А., Евстигнеева Н.П., Салоутин В.И. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 1445–1453. [Shcherbakov K.V., Artemyeva M.A., Burgart Ya.V., Gerasimova N.A., Evstigneeva N.P., Saloutin V.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1606–1612.] doi 10.1134/S1070428020090171
22. Obydenov D.L., Khammatova L.R., Steben'kov V.D., Sosnovskikh V.Y. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 40072–40083. doi 10.1039/c9ra07653k
23. Osyanin V.A., Osipov D.V., Melnikova I.V., Korzhenko K.S., Semenova I.A., Klimochkin Yu.N. *Synthesis.* **2020**, *52*, 3604–3621. doi 10.1055/s-0040-1707209
24. Korzhenko K.S., Osipov D.V., Osyanin V.A., Klimochkin Yu.N. *SynOpen.* **2019**, *3*, 164–168. doi 10.1055/s-0039-1690339
25. Osipov D.V., Melnikova I.V., Osyanin V.A., Lukashenko A.V., Klimochkin Yu.N. *J. Fluorine Chem.* **2017**, *202*, 71–75. doi 10.1016/j.jfluchem.2017.09.006
26. Осипов Д.В., Мельникова И.В., Корженко К.С., Осянин В.А., Климошкин Ю.Н. *ХГС.* **2020**, *56*, 990–996. [Osipov D.V., Melnikova I.V., Korzhenko K.S., Osyanin V.A., Klimochkin Yu.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 990–996.] doi 10.1007/s10593-020-02765-7
27. Osipov D.V., Osyanin V.A., Klimochkin Yu.N. *Targets Heterocycl. Syst.* **2018**, *22*, 436–467. doi 10.17374/targets.2019.22.436
28. Lukashenko A.V., Osyanin V.A., Osipov D.V., Klimochkin Yu.N. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1517–1528. doi 10.1021/acs.joc.6b02716
29. Осянин В.А., Лукашенко А.В., Осипов Д.В. *Усп. хим.* **2021**, *90*, 324–373. [Osyanin V.A., Lukashenko A.V., Osipov D.V. *Russ. Chem. Rev.* **2021**, *90*, 324–373.] doi 10.1070/RCCR4971
30. Лукашенко А.В., Осянин В.А., Осипов Д.В., Климошкин Ю.Н. *ХГС.* **2016**, *52*, 711–715. [Lukashenko A.V., Osyanin V.A., Osipov D.V., Klimochkin Yu.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 711–715.] doi 10.1007/s10593-016-1941-4
31. Hussaini S.R., Kuta A., Pal A., Wang Z., Eastman M.A., Duran R. *ACS Omega.* **2020**, *5*, 24848–24853. doi 10.1021/acsomega.0c03554
32. Vdovenko S.I., Gerus I.I., Zhuk Y.I., Kukhar V.P., Pagacz-Kostrzewa M., Wierzejewska M., Daniłiuc C.-G. *J. Mol. Struct.* **2017**, *1128*, 741–753. doi 10.1016/j.molstruc.2016.09.049
33. Chipanina N.N., Oznobikhina L.P., Aksamentova T.N., Romanov A.R., Rulev A.Yu. *Tetrahedron.* **2014**, *70*, 1207–1213. doi 10.1016/j.tet.2013.12.061
34. Ichimaru M., Nakatani N., Takahashi T., Nishiyama Y., Moriyasu M., Kato A., Mathenge S.G., Juma F.D., Nganga J.N. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 138–141. doi 10.1248/cpb.52.138
35. Auranwiwat C., Rattanajak R., Kamchonwongpaisan S., Laphookhieo S., Pyne S.G., Limtharakul T. *Fitoterapia.* **2018**, *130*, 198–202. doi 10.1016/j.fitote.2018.08.020
36. Осянин В.А., Борисов Д.Д., Осипов Д.В., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2014**, *50*, 1604–1607. [Osyanin V.A., Borisov D.D., Osipov D.V., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1590–1593.] doi 10.1134/S107042801411009
37. Andreani F., Andrisano R., Casa C.D., Tramontini M. *J. Chem. Soc. C.* **1970**, 1157–1161. doi 10.1039/J39700001157

Nucleophilic Vinyl Substitution in Perfluoroacylchromenes. Diastereoselective Synthesis of Push-pull Enaminoketones

V. A. Osyenin*, K. S. Korzhenko, D. A. Rashchepkina, D. V. Osipov, and Yu. N. Klimochkin

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

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

Received February 24, 2021; revised March 12, 2021; accepted March 15, 2021

The reaction of 2-perfluoroacyl-1*H*-benzo[*f*]chromenes and 6,7-dimethyl-3-trifluoroacetyl-4*H*-chromene with primary aliphatic amines and ammonia gave a series of enaminoketones containing in the α -position to the carbonyl group (2-hydroxynaphthalene-1-yl)methyl or 2-hydroxybenzyl substituent as a result of pyran ring opening, the initial stage of which is the aza-Michael reaction. In DMSO solution, the obtained enaminoketones are present as individual *E*-isomers.

Keywords: perfluoroacylchromenes, primary aliphatic amines, ammonia, enaminoketones, aza-Michael reaction, nucleophilic vinyl substitution

СИНТЕЗ И ТВЕРДОФАЗНАЯ ФЛУОРЕСЦЕНЦИЯ ИЛИДЕНПРОИЗВОДНЫХ ТРИМЕРА МАЛОНОНИТРИЛА В ВОДНОЙ СРЕДЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ

© 2021 г. И. Н. Бардасов^{а, *}, А. Ю. Алексеева^а, Е. А. Мельник^б, А. И. Ершова^а, О. В. Ершов^а

^а ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»,
Россия, 428015 Чебоксары, Московский просп., 15
*e-mail: bardasov.chem@mail.ru

^б ФГБУН «Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН»,
Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 31

Поступила в редакцию: 24.02.2021 г.

После доработки 10.03.2021 г.

Принята к публикации 14.03.2021 г.

Калиевые соли иденпроизводных тримера малонитрила были получены в результате взаимодействия ароматических альдегидов и производных коричневого альдегида с тримером малонитрила в водной среде с использованием ультразвукового облучения. Исследование твердофазной флуоресценции показало, что максимум испускания полученных солей в зависимости от заместителя располагается в диапазоне 528–740 нм.

Ключевые слова: тример малонитрила, ультразвуковое облучение, реакция Кнёвенагеля, полициано-анионы

DOI: 10.31857/S0514749221070053

ВВЕДЕНИЕ

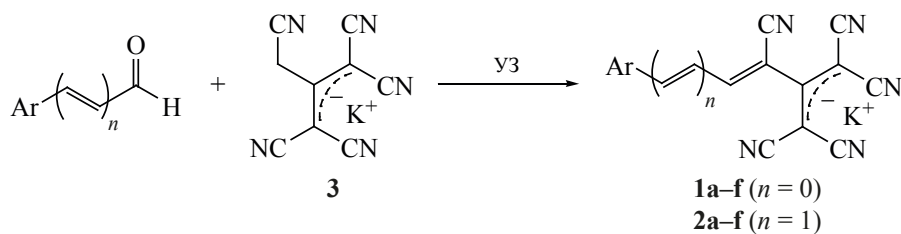
Соединения, содержащие 1,1,3,3-тетрациано-пропенидный фрагмент, представляют большой интерес как благодаря большому синтетическому потенциалу при синтезе пяти- и шестичленных гетероциклов, в том числе аннелированных [1–5], так и благодаря наличию термо- и фотохромных [6], полупроводниковых [7], магнитных [6, 8] и хемосенсорных [9] свойств. Ранее нами сообщалось о получении (*Z*)-4-арил-2-(дицианометил)-1,1,3-трицианобут-3-ен-1-идов **1** и (*3Z,5E*)-6-арил-2-(дицианометил)-1,1,3-трицианогекса-3,5-диен-1-идов **2** методом вовлечения ароматических [9] и коричневых альдегидов [10] в реакцию Кнёвенагеля с калиевой солью тримера малонитрила **3** в среде пропанола-2 или в водной среде с использова-

нием поверхностно-активных веществ, например, Оксипав АП [11]. В ходе исследования оптических свойств соединений **1** и **2** было выяснено, что они не флуоресцируют в растворах, за исключением соединений, содержащих диметиламиногруппу в бензольном кольце [10, 11]. В данной работе нами представлен способ получения соединений **1** и **2** в водной среде с использованием ультразвукового облучения и исследование их флуоресцентных свойств в твердом состоянии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Реакцию проводили при комнатной температуре с добавлением основного катализатора, без которого реакция не протекала. Целевые соединения **1a–h** и **2a–d** были выделены с выходом 68–95% после перекристаллизации в воде (схема 1).

Схема 1



- 1, Ar = Ph (a), 2-ClC₆H₄ (b), 2-MeOC₆H₄ (c), 4-MeOC₆H₄ (d), 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (e),
 2,3,4-(MeO)₂C₆H₂ (f), 3-MeO-4-HOC₆H₃ (g), 4-(CH₃)₂NC₆H₄ (h);
 2, Ar = Ph (a), 2-MeOC₆H₄ (b), 4-MeOC₆H₄ (c), 4-(CH₃)₂NC₆H₄ (d).

Количественные выходы наблюдались лишь при использовании незамещенных или замещенных донорными заместителями альдегидов. Реакции с использованием нитрозамещенных альдегидов независимо от положения заместителя приводили к резкому снижению выходов целевых соединений, что позволяет утверждать, что в данном случае подход с использованием ультразвука неприменим.

Соединения **1** и **2** обладают интенсивной флуоресценцией в твердом состоянии. Максимумы флуоресценции соединений **1** располагаются в диапазоне 528–597 нм и зависят от заместителей в бензольном кольце (см. таблицу, рис. 1). В наиболее длинноволновой области располагается максимум испускания соединения **1h** с диметиламиногруппой в положении 4. Также была обнаружена интересная закономерность. Несмотря на то, что наличие метоксигруппы в положении 4 и 2 вызывает сдвиг максимума испускания в длинноволновую область относительно незамещенного соединения **1a**, добавление каждой дополнительной метоксигруппы приводило к уменьшению этого сдвига вплоть до того, что соединение **1f** с тремя метоксигруппами испускает даже в более коротковолновой области, чем соединение **1a**.

Для соединений **2** в целом наблюдаются аналогичные тенденции, но со сдвигом максимума испускания в длинноволновую область при ана-

логичных заместителях в бензольном кольце (см. таблицу, рис. 2). Максимум испускания соединения **2d** оказался таким образом на границе с ИК областью при 740 нм.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на Фурье-спектрометре ФСМ-1202 (Россия) в тонком слое (суспензия в вазелиновом масле). Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-500 (США) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на приборе Finnigan MATINCOS-50 (ионизация ЭУ, 70 эВ) (США). Элементный анализ выполнен на СНН-анализаторе vario Micro cube (Германия). Спектры флуоресценции сняты на приборе Cary Eclipse (США). Температуры плавления определены на автоматическом приборе OptiMelt MPA100 (США). Действие ультразвуком проводили с использованием ультразвуковой ванны Techpan Type UM-1 (50 Гц) (Польша). Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществлён методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ, элюент EtOAc, проявление УФ облучением, парами иода и термическим разложением. Тример малонитрила (**3**) был синтезирован из малонитрила по методике [12]. Альдегиды (99%), малонитрил (99%) – коммерческие продукты.

Z-4-Фенил-2-(дицианометилен)-1,1,3-трицианобут-3-ен-1-ид калия (1a). На смесь 0.106 г

Положение максимумов твердотельной фотолюминесценции соединений **1** и **2**

Длина волны	Соединение											
	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g	1h	2a	2b	2c	2d
$\lambda_{\text{флюо}}$, нм	536	530	592	544	537	528	548	597	798	606	606	740

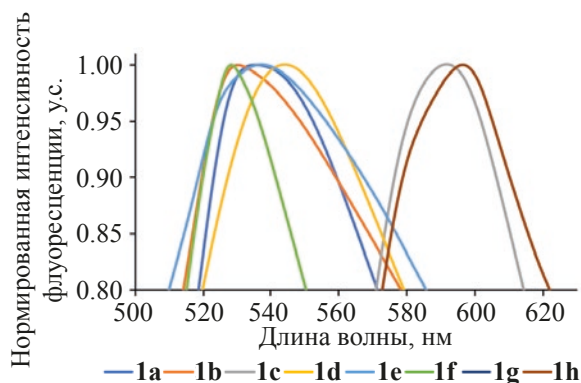


Рис. 1. Спектры твердотельной фотолюминесценции соединений **1a–h**

(1 ммоль) бензальдегида, 0.219 г (1 ммоль) калиевой соли тримера малонитрила **3** и 0.101 г (1 ммоль) триэтиламина в 5 мл воды воздействовали ультразвуком в течение 5 ч. После окончания реакции (ТСХ) осадок отфильтровывали, промывали водой, перекристаллизовывали из воды. Выход 0.280 г (91%), т.пл. 267–268°C (разл.) {266–267°C (разл.) [9]}. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2192 (CN), 1599 (C=C), 1580 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.56–7.60 м (3H, C_6H_5), 7.85 с (1H, СН), 7.88–7.90 м (2H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 53.61, 105.22, 115.52, 116.00, 117.95, 129.68, 129.83, 132.55, 132.69, 152.39, 160.38. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 141 (7). Найдено, %: С 62.59; Н 2.03; N 22.72. $\text{C}_{16}\text{H}_6\text{KN}_5$. Вычислено, %: С 62.53; Н 1.97; N 22.79. M 307.36.

Соединения **1b–h** и **2a–d** получали аналогично.

Z-4-(2-Хлорфенил)-2-(дицианометилен)-1,1,3-трицианобут-3-ен-1-ид калия (1b). Выход 88%, т.пл. 285–286°C (разл.) {283–284°C (разл.) [9]}. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2195 (CN), 1619 (C=C), 1589 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.55–7.61 м (2H, C_6H_4), 7.65 (1H, C_6H_4 , J 7.6, 1.5 Гц), 7.81 (1H, C_6H_4 , J 7.3, 2.0 Гц), 7.95 с (1H, СН). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 53.41, 109.69, 114.77, 114.99, 117.40, 127.94, 129.21, 130.21, 130.79, 133.18, 133.82, 148.92, 158.70. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 141 (9). Найдено, %: С 56.33; Н 1.53; N 20.41. $\text{C}_{16}\text{H}_5\text{ClKN}_5$. Вычислено, %: С 56.22; Н 1.47; N 20.49. M 341.80.

Z-4-(2-Метоксифенил)-2-(дицианометилен)-1,1,3-трицианобут-3-ен-1-ид калия (1c). Выход

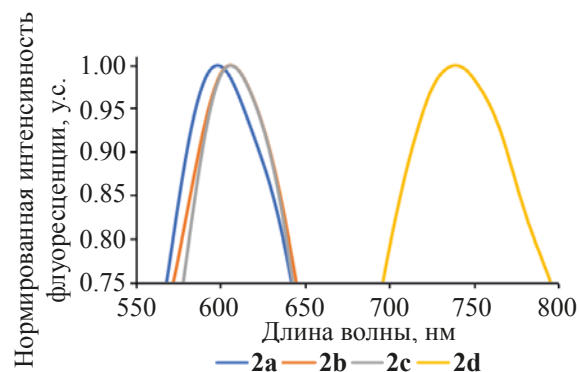


Рис. 2. Спектры твердотельной фотолюминесценции соединений **2a–d**

79%, т.пл. 216–217°C (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2195 (CN), 1583 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.88 с (3H, OCH_3), 7.12 т (1H, C_6H_4 , J 7.6 Гц), 7.18 д (1H, C_6H_4 , J 8.4 Гц), 7.58 т (1H, C_6H_4 , J 7.8 Гц), 7.80 с (1H, СН), 7.92 д (1H, C_6H_4 , J 7.6 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 141 (11). Найдено, %: С 60.65; Н 2.43; N 20.62. $\text{C}_{17}\text{H}_8\text{KN}_5\text{O}$. Вычислено, %: С 60.52; Н 2.39; N 20.76. M 337.38.

Z-4-(4-Метоксифенил)-2-(дицианометилен)-1,1,3-трицианобут-3-ен-1-ид калия (1d). Выход 95%, т.пл. 262–263°C (разл.) {263–264°C (разл.) [9]}. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2194 (CN), 1583 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.85 с (3H, OCH_3), 7.14 д (2H, C_6H_4 , J 8.9 Гц), 7.73 с (1H, СН), 7.93 д (2H, C_6H_4 , J 8.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 52.90, 55.56, 100.98, 114.76, 115.27, 116.12, 117.62, 124.72, 131.85, 151.49, 160.66, 162.48. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 141 (15). Найдено, %: С 60.60; Н 2.45; N 20.69. $\text{C}_{17}\text{H}_8\text{KN}_5\text{O}$. Вычислено, %: С 60.52; Н 2.39; N 20.76. M 337.38.

Z-4-(3,4-Диметоксифенил)-2-(дицианометилен)-1,1,3-трицианобут-3-ен-1-ид калия (1e). Выход 93%, т.пл. 264–265°C (разл.) {264–265°C (разл.) [9]}. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2191 (CN), 1586 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.80 с (3H, OCH_3), 3.86 с (3H, OCH_3), 7.17 д (1H, C_6H_3 , J 8.5 Гц), 7.56 д.д (1H, C_6H_3 , J 8.5, 2.1 Гц), 7.64 д (1H, C_6H_3 , J 2.1 Гц), 7.70 с (1H, СН). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 53.31, 55.85, 56.22, 101.28, 112.14, 112.29, 115.76, 116.75, 118.11, 125.25, 125.53, 149.12, 152.34, 152.94, 161.17. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 141 (8). Найдено, %: С

58.99; Н 2.79; N 19.00. $C_{18}H_{10}KN_5O_2$. Вычислено, %: С 58.84; Н 2.74; N 19.06. *M* 367.41.

Z-4-(2,3,4-Триметоксифенил)-2-(дицианометилен)-1,1,3-трицианобут-3-ен-1-ид калия (1f). Выход 93%, т.пл. 280–281°C (разл.) {279–280°C (разл.) [9]}. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2194 (CN), 1572 (C=C). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.79 с (3H, OCH₃), 3.87 с (3H, OCH₃), 3.90 с (3H, OCH₃), 7.07 д (1H, C₆H₂, *J* 9.0 Гц), 7.67 с (1H, CH), 7.83 д (1H, C₆H₂, *J* 9.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 51.89, 55.11, 59.39, 61.13, 101.71, 107.42, 114.14, 114.86, 116.50, 117.45, 121.95, 140.49, 144.71, 152.22, 156.16, 159.41. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 141 (8). Найдено, %: С 63.89; Н 3.58; N 19.38. $C_{19}H_{12}KN_5O_3$. Вычислено, %: С 63.69; Н 3.38; N 19.54. *M* 397.44.

Z-4-(4-Гидрокси-3-метоксифенил)-2-(дицианометилен)-1,1,3-трицианобут-3-ен-1-ид калия (1g). Выход 90%, т.пл. 139–140°C (разл.) {137–138°C (разл.) [11]}. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3500–3434 (ОН), 2198, 2184 (C≡N); 1564 (C=C). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4.13 с (3H, OCH₃), 7.25 д (1H, C₆H₃, *J* 8.3 Гц), 7.76 д.д (1H, C₆H₃, *J* 8.3, 1.5 Гц), 7.93–7.97 м (3H, CH, C₆H₃). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 141 (18). Найдено, %: С 57.93; Н 2.19; N 19.96. $C_{17}H_8KN_5O_2$. Вычислено, %: С 57.78; Н 2.28; N 19.82. *M* 353.38.

Z-4-(4-Диметиламинофенил)-2-(дицианометилен)-1,1,3-трицианобут-3-ен-1-ид калия (1h). Выход 82%, т.пл. 299–300°C (разл.) {296–297°C (разл.) [9]}. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2212 (CN), 2193 (CN), 1612 (C=C). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.05 с (6H, N(CH₃)₂), 6.62 д (1H, C₆H₄, *J* 9.1 Гц), 7.52 с (1H, CH), 7.84 д (2H, C₆H₄, *J* 9.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 39.48, 44.87, 52.15, 95.38, 111.51, 115.79, 117.97, 122.08, 123.80, 132.26, 152.05, 152.87, 163.54. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 141 (7). Найдено, %: С 61.79; Н 3.19; N 23.92. $C_{18}H_{11}KN_6$. Вычислено, %: С 61.70; Н 3.16; N 23.98. *M* 350.43.

(3Z,5E)-6-Фенил-2-(дицианометилен)-1,1,3-трицианогекса-3,5-диен-1-ид калия (2a). Выход 85%, т.пл. 292–293°C (разл.) {291–292°C (разл.) [10]}. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2193 (C≡N); 1601 (C=C). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.19 д.д (1H, CH, *J* 15.3, 11.2 Гц), 7.42–7.47 м (4H, CH, C₆H₅),

7.66–7.72 м (3H, CH, C₆H₅). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 333 (7) [M]⁺, 91 (100) [$M - 242$]⁺. Найдено, %: С 64.76; Н 2.49; N 21.10. $C_{18}H_8KN_5$. Вычислено, %: С 64.85; Н 2.42; N 21.01. *M* 333.40.

(3Z,5E)-6-(2-Метоксифенил)-2-(дицианометилен)-1,1,3-трицианогекса-3,5-диен-1-ид калия (2b). Выход 78%, т.пл. 259–260°C (разл.) {255–256°C (разл.) [10]}. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2220, 2194 (C≡N); 1589 (C=C). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.89 с (3H, OCH₃), 7.02 т (1H, C₆H₄, *J* 7.2 Гц), 7.12 д (1H, C₆H₄, *J* 8.1 Гц), 7.29 д.д (1H, CH, *J* 15.4, 11.3 Гц), 7.41–7.46 м (1H, C₆H₄), 7.60 д (1H, CH, *J* 15.4 Гц), 7.69 д.д (1H, C₆H₄, *J* 7.7, 1.6 Гц), 7.72 д (1H, CH, *J* 11.2 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 131 (100) [$M - 232$]⁺, 119 (32) [$M - 244$]⁺. Найдено, %: С 62.68; Н 2.68; N 19.19. $C_{19}H_{10}KN_5O$. Вычислено, %: С 62.79; Н 2.77; N 19.27. *M* 363.42.

(3Z,5E)-6-(4-Метоксифенил)-2-(дицианометилен)-1,1,3-трицианогекса-3,5-диен-1-ид калия (2c). Выход 83%, т.пл. 303–304°C (разл.) {301–302°C (разл.) [10]}. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2220, 2191 (C≡N); 1592 (C=C). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.82 с (3H, OCH₃), 7.02 д (2H, C₆H₄, *J* 8.7 Гц), 7.06 д.д (1H, CH, *J* 15.2, 11.3 Гц), 7.40 д (1H, CH, *J* 15.2 Гц), 7.63 д (1H, CH, *J* 11.3 Гц), 7.67 д (1H, C₆H₄, *J* 8.7 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 131 (34) [$M - 232$]⁺, 119 (18) [$M - 244$]⁺. Найдено, %: С 62.67; Н 2.86; N 19.16. $C_{19}H_{10}KN_5O$. Вычислено, %: С 62.79; Н 2.77; N 19.27. *M* 363.42.

(3Z,5E)-6-(4-Диметиламинофенил)-2-(дицианометилен)-1,1,3-трицианогекса-3,5-диен-1-ид калия (2d). Выход 68%, т.пл. 261–262°C (разл.) {262–263°C (разл.) [10]}. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2220, 2191 (C≡N); 1587 (C=C). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.02 с [6H, N(CH₃)₂], 6.75 д (2H, C₆H₅, *J* 8.9 Гц), 6.92 д.д (1H, CH, *J* 15.0, 11.5 Гц), 7.34 д (1H, CH, *J* 15.0 Гц), 7.53 д (2H, C₆H₅, *J* 8.9 Гц), 8.58 д (1H, CH, *J* 11.5 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 145 (38) [$M - 231$]⁺. Найдено, %: С 63.67; Н 3.58; N 22.20. $C_{20}H_{13}KN_6$. Вычислено, %: С 63.81; Н 3.48; N 22.32. *M* 376.46.

ВЫВОДЫ

Разработан новый способ получения калиевой соли иденпроизводных тримера малонитрила в водной среде с использованием ультразвукового облучения. Впервые исследована их твердофазная

флуоресценция. Установлено, что максимум испускания полученных солей в зависимости от заместителя располагается в диапазоне 528–740 нм.

БЛАГОДАРНОСТИ

Часть работы выполнена в рамках государственного задания ИОНХ РАН в области фундаментальных научных исследований.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено в рамках государственного задания Минобрнауки России, проект № 0849-2020-0003.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Grigor'ev A.A., Karpov S.V., Kayukov Ya.S., Belikov M.Yu., Nasakin O.E. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6279–6281. doi 10.1016/j.tetlet.2015.09.130
2. Khil A.M., Kaminskii V.A., Slabko O.Yu., Kachanov A.V., Gerasimenko A.V. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *52*, 688–691. doi 10.1002/jhet.2157
3. Карпов С.В., Каюков Я.С., Бардасов И.Н., Каюкова О.В., Ершов О.В., Насакин О.Е. *ЖОрХ.* **2011**, *47*, 412–414. [Karpov S.V., Kayukov Y.S., Bardasov I.N., Kayukova O.V., Ershov O.V., Nasakin O.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 405–407.] doi 10.1134/s1070428011030134
4. Карпов С.В., Каюков Я.С., Бардасов И.Н., Ершов О.В., Насакин О.Е., Каюкова О.В. *ЖОрХ.* **2011**, *47*, 1144–1146. [Karpov S.V., Kayukov Y.S., Bardasov I.N., Ershov O.V., Nasakin O.E., Kayukova O.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 1161–1164.] doi 10.1134/s1070428011080070
5. Карпов С.В., Каюков Я.С., Бардасов И.Н., Каюкова О.В., Липин К.В., Насакин О.Е. *ЖОрХ.* **2011**, *47*, 1467–1472. [Karpov S.V., Kayukov Y.S., Bardasov I.N., Kayukova O.V., Lipin K.V., Nasakin O.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 1492–1497.] doi 10.1134/s107042801110006x
6. Dupouy G., Triki S., Marchivie M., Cosquer N., Gómez-García C.J., Pillet S., Bendeif E.-E., Lecomte C., Asthana S., Létard J.-F. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 9358–9368. doi 10.1021/ic101038z
7. Sekizaki S., Tada C., Yamochi H., Saito G. *J. Mater. Chem.* **2001**, *11*, 2293–2302. doi 10.1039/b105340j
8. Dupouy G., Marchivie M., Triki S., Sala-Pala J., Gómez-García C.-J., Pillet S., Lecomte C., Létard J.-F. *Chem. Commun.* **2009**, 3404–3406. doi 10.1039/b902339a
9. Bardasov I.N., Alekseeva A.U., Tafeenko V.A., Ershov O.V. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 4003–4005. doi 10.1016/j.tetlet.2017.09.012
10. Бардасов И.Н., Алексеева А.Ю., Дианов Н.П., Михайлов А.А., Ершов О.В. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 1768–1772. [Bardasov I.N., Alekseeva A.U., Dianov N.P., Mikhailov A.A., Ershov O.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1731–1734.] doi 10.1134/s1070428019110149
11. Алексеева А.Ю., Дианов Н.П., Ященко Н.Н., Житарь С.В., Бардасов И.Н. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 705–710. [Alekseeva A.U., Dianov N.P., Yashchenko N.N., Zhitar' S.V., Bardasov I.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 763–767.] doi 10.1134/s1070428020050061
12. Kelly R.B., Slomp G., Caron E.L. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1036–1038. doi 10.1021/jo01015a020

Synthesis and Solid-Phase Fluorescence of Ylidene Derivatives of Malononitrile Trimer in Aqueous Medium Using Ultrasonic Radiation

I. N. Bardasov^{a, *}, A. U. Alekseeva^a, E. A. Mel'nik^b, A. I. Ershova^a, and O. V. Ershov^a

^a *I.N. Ul'yanov Chuvash State University, Moskovskii prosp., 15, Cheboksary, 428015 Russia*

**e-mail: bardasov.chem@mail.ru*

^b *Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Leninsky prosp., 31, Moscow, 119991 Russia*

Received February 24, 2021; revised March 10, 2021; accepted March 14, 2021

The potassium salts of ylidene derivatives of the malononitrile trimer were obtained as a result of reaction of aromatic aldehydes and cinnamaldehyde derivatives with malononitrile trimer in an aqueous medium using ultrasonic irradiation. The study of solid-phase fluorescence showed that the maximum emission of the obtained salts, depending on the substituent, is in the range of 528–740 nm.

Keywords: malononitrile trimer, ultrasonic irradiation, Knoevenagel reaction, polycyano-anions

СИНТЕЗ *N*-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-(1,4-БЕНЗОДИОКСАН-2-ИЛ)-4-ФЕНИЛ-5(4*H*)-ТИОН- 1,2,4-ТРИАЗОЛОВ

© 2021 г. С. О. Варганян, А. С. Авакян*, А. А. Агекян, А. Б. Саргсян, Г. А. Паносян

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА

Армения, 0014 Ереван, просп. Азатутян, 26

*e-mail: avagal@mail.ru

Поступила в редакцию 04.03.2021 г.

После доработки 16.03.2021 г.

Принята к публикации 18.03.2021 г.

На основе 5-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-4-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола реакцией присоединения по двойной связи акрилонитрила, акриламида и этилакрилата синтезированы нитрил, амид и этиловый эфир 3-[3-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил]пропионовой кислоты. Из последнего получен гидразид, который взаимодействием с хлорангидридами бензойных кислот переведен в несимметричные дигидразиды, циклизованные далее хлорокисью фосфора в трициклические продукты, включающие 1,4-бензодиоксановый, 1,2,4-триазольный и 1,3,4-оксадиазольный гетероциклы.

Ключевые слова: гидразид, бензодиоксанилтриазол, 1,2,4-триазолотион, 1,3,4-оксадиазол, акрилонитрил, этилакрилат

DOI: 10.31857/S0514749221070065

ВВЕДЕНИЕ

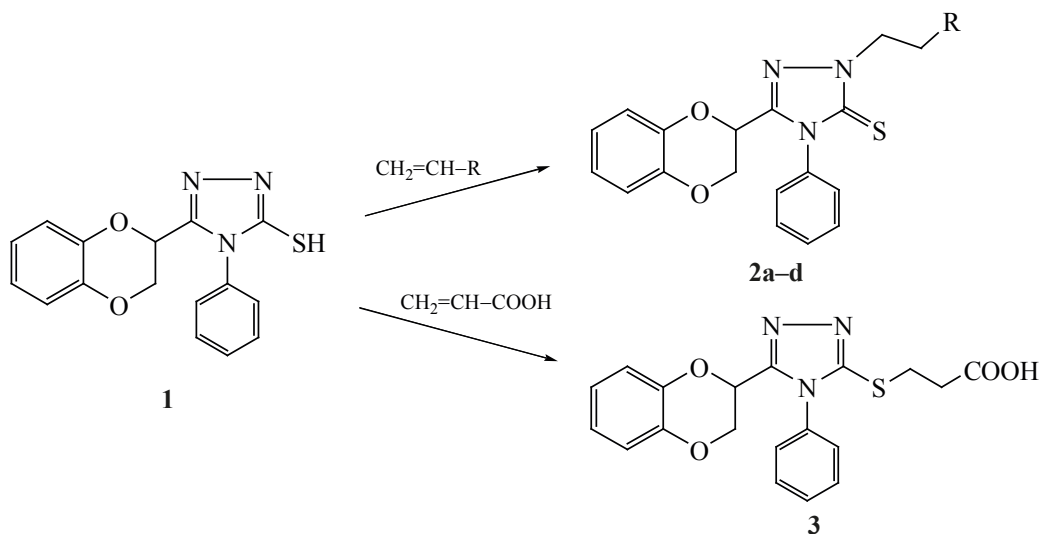
Среди производных 1,4-бензодиоксана синтезированы биологически активные вещества широкого спектра действия, используемые в медицине [1–3]. Особое место в ряду бигетероциклов занимают соединения, включающие, наряду с 1,4-бензодиоксановым ядром, 1,2,4-триазольный цикл, поскольку последний также входит в состав многих лекарственных веществ [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основе 5-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-4-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола (**1**) ранее были получены *S*-замещенные производные с ариламидо-алкильными фармакофорными группами, а также *N*-аминометильные соединения, включающие пиперидиновое и морфолиновое кольца [5]. В продолжение исследований с целью получения новых функционализированных бензодиоксанилтриазолов нами изучена реакция взаимодействия тиола **1** с акриловой кислотой и ее производными – ни-

трилом, амидом и этиловым эфиром. Показано, что последние присоединяются к двойной связи за счет атома азота тионной формы триазольного кольца с образованием производных 3-[3-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил]пропионовой кислоты **2a–c**, а в случае самой акриловой кислоты в реакцию вступает триазол в тиольной форме и образуется 3-{[5-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-4-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил]тио}пропионовая кислота (**3**). Следует отметить, что соединения **2a, c** образуются с высокими выходами при проведении реакции в этаноле при температуре 30–35°C в течение 6–7 ч, а соединение **2b** получается при комнатной температуре в течение 2 дней. В спектре ЯМР ¹H производных **2a–c** присутствует сигнал протонов NCH₂ группы в области 4.33–4.42 м.д., а в случае соединения **3** – сигнал протонов SCH₂ в области 3.36 м.д.. Получить соответствующую кислоту **2d** щелочным и кислотным гидролизом этилового эфира **2c** не удалось (схема 1).

Схема 1

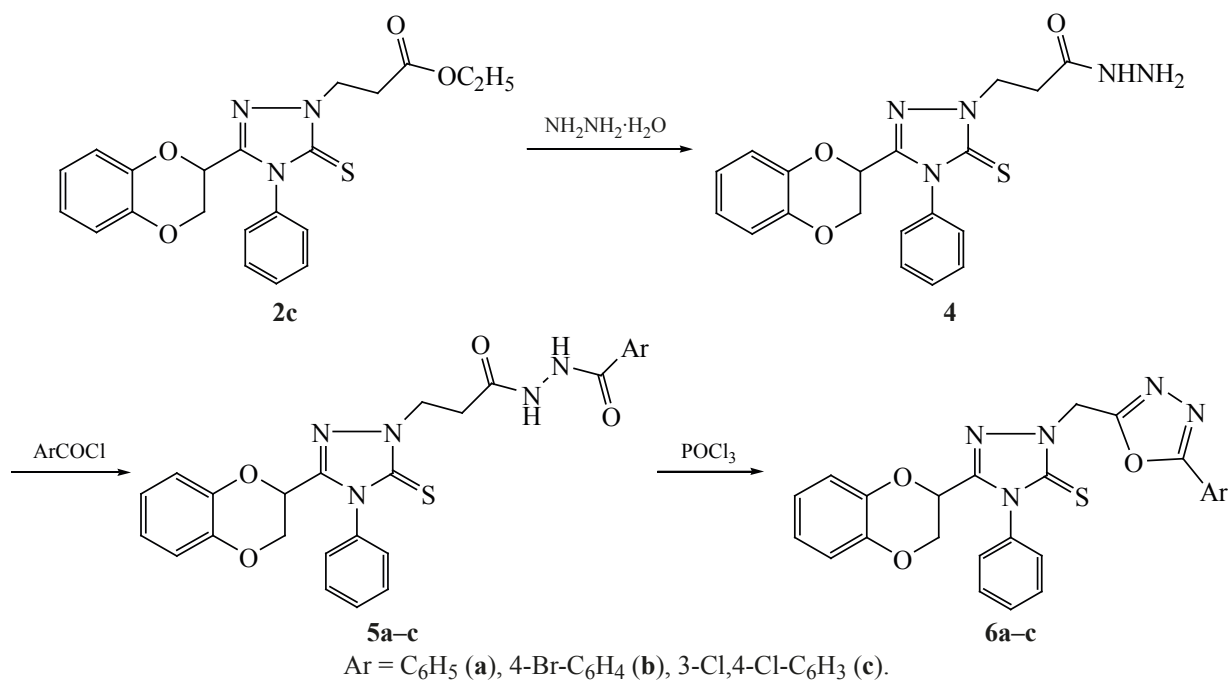


С целью получения новых трициклических производных бензодиоксанилтриазола в дальнейшем был использован этиловый эфир 3-[3-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил]пропионовой кислоты (**2c**), который действием гидразин гидрата переведен в соответствующий гидразид **4**. Его взаимодействием с хлорангидами бензойной, 4-бромбензойной и 3,4-дихлорбензойной кислот в абсолютном

диоксане синтезированы несимметричные дигидриды **5a-c**. Последние циклизованы хлорокисью фосфора до целевых трициклических соединений **6a-c**, содержащих также 2,5-дизамещенный 1,3,4-оксадиазольный цикл (схема 2).

Структура и чистота всех синтезированных соединений подтверждены физико-химическими методами и данными ТСХ.

Схема 2



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений сняты на спектрометре Nicolet Avatar 330 FT-IR (США) в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H и ^{13}C – на приборе Varian Mercury-300 (США) в ДМСО- d_6 , рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике Voëtius (Германия). Контроль за ходом реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинах Silufol UV-254 (для амидов элюент – бензол, а для аминов – бензол–ацетон, 3:1), проявитель – пары иода.

5-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-4-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол (1) получен по методике [5].

3-[3-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил]пропионитрил (2а). Смесь 0.3 г (0.001 моль) тиола **1**, 2.1 г (0.004 моль) акрилонитрила, 4 мл воды и 4 мл триэтиламина нагревали 6–8 ч при температуре 35–40°C. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, тщательно промывали водой и эфиром, сушили и перекристаллизовывали из метанола. Выход 0.22 г (60%), т.пл. 172–173°C, R_f 0.57. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2258 (CN), 1600, 1490 (аром.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.06 д.т (1H, CH_2CN , J 16.9, 6.7 Гц), 3.08 д.т (1H, CH_2CN , J 16.9, 6.7 Гц), 4.38 д.д (1H, OCH_2 , J 11.6, 7.4 Гц), 4.41–4.55 м (2H, NCH_2), 4.55 д.д (1H, OCH_2 , J 16.9, 2.6 Гц), 5.08 д.д (1H, OCH , J 7.4, 2.6 Гц), 6.62–6.67 м (1H) и 6.72–6.80 м (3H, C_6H_4), 7.49–7.61 м (5H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.6, 44.3, 63.6, 65.3, 116.4, 116.5, 116.6, 120.9, 121.4, 127.8, 128.8, 129.3, 133.2, 141.3, 142.2, 146.6, 168.1. Найдено, %: C 62.88; H 4.71; N 15.63. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 62.62; H 4.43; N 15.37.

3-[3-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил]пропионамид (2б). Смесь 0.3 г (0.001 моль) тиола **1**, 2.1 г (0.003 моль) акриламида, 4 мл воды, 4 мл триэтиламина и 2 мл этанола оставляли при комнатной температуре в течение 2 дней. Прибавляли 30 мл воды, образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, тщательно промывали водой и эфиром, сушили и перекристаллизовывали из метанола. Выход 0.23 г (65%), т.пл. 178–180°C, R_f 0.48. ИК спектр,

ν , cm^{-1} : 3250, 3237 (NH_2), 1653 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.70 т (2H, CH_2 , J 7.7 Гц), 4.33–4.42 м (3H, NCH_2 , OCH_2), 4.55 д.д (1H, OCH_2CH , J 11.6, 2.5 Гц), 5.03 д.д (1H, OCH , J 7.5, 2.5 Гц), 6.62–6.68 м (1H) и 6.71–6.81 м (3H, C_6H_4), 6.65 уш.с (1H) и 7.25 уш.с (1H, CONH_2), 7.48–7.59 м (5H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 32.8, 45.1, 63.7, 65.3, 116.5, 116.6, 120.9, 121.4, 127.9, 128.7, 129.2, 133.4, 141.4, 142.2, 145.4, 167.5, 170.5. Найдено, %: C 59.38; H 4.92; N 14.87. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 59.67; H 4.74; N 14.65.

Этиловый эфир 3-[3-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил]пропионовой кислоты (2с). Смесь 0.3 г (0.001 моль) тиола **1**, 0.3 г (0.003 моль) этилового эфира акриловой кислоты, 2 мл воды, 4 мл триэтиламина и 4 мл этанола нагревали 6–8 ч при температуре 35–40°C. Отгоняли этанол, прибавляли 20 мл толуола и отгоняли вместе с избытком этилакрилата. Прибавляли 30 мл воды, образовавшийся маслообразный остаток кристаллизовали гексаном, отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из метанола. Выход 0.3 г (73%), т.пл. 80–81°C, R_f 0.54. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1739 (CO-эф.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.28 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.88 т (2H, CH_2CO , J 7.2 Гц), 4.14 к (2H, OCH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 4.34 д.д (1H, OCH_2CH , J 11.6, 7.5 Гц), 4.44 уш.т (2H, NCH_2 , J 7.2 Гц), 4.52 д.д (1H, OCH_2CH , J 11.6, 2.7 Гц), 5.03 д.д (1H, OCH , J 7.5, 2.7 Гц), 6.62–6.66 м (1H) и 6.71–6.80 м (3H, C_6H_4), 7.47–7.60 м (5H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 31.6, 44.3, 59.7, 63.5, 65.2, 116.4, 116.5, 120.9, 121.4, 127.8, 128.7, 129.2, 133.2, 141.3, 142.1, 145.5, 167.7, 169.1. Найдено, %: C 61.52; H 4.93; N 10.56. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 61.30; H 5.14; N 10.21.

3-[3-[5-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-4-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил]тио}пропионовая кислота (3). Смесь 0.3 г (0.001 моль) тиола **1**, 2.0 г (0.027 моль) акриловой кислоты, 3 мл триэтиламина и 4 мл этанола нагревали 12 ч при температуре 45°C. Отгоняли этанол, прибавляли воду (2×30 мл), сливали, образовавшийся маслообразный остаток кристаллизовали гексаном, отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из эфира. Выход 0.23 г (58%), т.пл. 158–160°C, R_f 0.42. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.74 т (2H, CH_2 , J 6.8 Гц), 3.36 т (2H,

SCH₂, J 6.8 Гц), 4.49 д.д (1H, OCH₂CH, J 11.6, 8.0 Гц), 4.60 д.д (1H, OCH₂, J 11.6, 2.5 Гц), 5.04 д.д (1H, OCH, J 8.0, 2.5 Гц), 6.61–6.67 м (1H) и 6.70–6.81 м (3H, C₆H₄), 7.46–7.60 м (5H, C₆H₅), COOH – очень широкий. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 26.8, 33.8, 64.3, 65.4, 116.5, 116.6, 120.8, 121.2, 126.9, 129.2, 129.5, 132.3, 141.8, 142.4, 150.4, 151.7, 171.9. Найдено, %: С 59.78; Н 4.69; N 11.18. C₁₉H₁₇N₃O₄S. Вычислено, %: С 59.52; Н 4.47; N 10.96.

Гидразид 3-[3-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]пропионовой кислоты (4). Смесь 4.0 г (0.01 моль) эфира **2c** и 16 г гидразин гидрата кипятят 4 ч. Добавляли 30 мл воды, образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали эфиром и перекристаллизовывали из этанола. Выход 2.4 г (60%), т.пл. 89–90°C, R_f 0.38. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3343, 3259 с (NHNH₂), 1679 с (N=C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.65 т (2H, CH₂CO, J 7.6 Гц), 3.85 уш.с (2H, NH₂), 4.41 д.д (1H, OCH₂, J 11.6, 7.4 Гц), 4.43–4.56 м (2H, NCH₂), 4.59 д.д (1H, OCH₂, J 11.5, 2.6 Гц), 5.05 д.д (1H, OCH, J 7.3, 2.6 Гц), 6.60–6.82 м (4H, C₆H₄), 7.45–7.57 м (5H, C₆H₅), 9.20 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 57.62; Н 4.71; N 17.84. C₁₉H₁₉N₅O₃S. Вычислено, %: С 57.42; Н 4.82; N 17.62.

Дигидразиды 5a–с (общая методика). К раствору 0.01 моль гидразида **4** и 0.8 г (0.01 моль) пиридина в 50 мл сухого диоксана прибавляли 0.01 моль хлорангидрида соответствующей кислоты в 10 мл сухого диоксана и кипятят 6 ч. По окончании реакции смесь выливали в 150 мл воды. Образовавшееся масло кристаллизовали растиранием, кристаллы отфильтровывали, промывали водой, эфиром, сушили и перекристаллизовывали из метанола.

N'-{3-[3-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]пропаноил}бензгидразид (5a). Получен из 4.0 г гидразида 3-[3-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]пропионовой кислоты. Выход 3.2 г (64%), т.пл. 180–181°C, R_f 0.34. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.87 т (2H, CH₂, J 7.4 Гц), 4.37–4.58 м (3H, NCH₂, OCH₂), 4.58 д.д (1H, OCH₂CH, J 11.7, 2.4 Гц), 5.05 д.д (1H, OCH, J 7.5, 2.4 Гц), 6.62–6.82 м (4H, C₆H₄),

7.40–7.60 м (8H) и 7.90–7.95 м (2H, 2C₆H₅), 10.00 уш.с (1H, NH), 10.28 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 62.43; Н 4.85; N 14.21. C₂₆H₂₃N₅O₄S. Вычислено, %: С 62.26; Н 4.62; N 13.96.

4-Бром-N'-{3-[3-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]пропаноил}бензгидразид (5b). Получен из 4.0 г гидразида 3-[3-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]пропионовой кислоты. Выход 3.9 г (67%), т.пл. 198–200°C, R_f 0.42. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3328 с (NH), 1672 с (N=C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.86 т (2H, CH₂, J 7.4 Гц), 4.36–4.61 м (4H, NCH₂, OCH₂), 5.05 д.д (1H, OCH, J 7.6, 2.5 Гц), 6.60–6.66 м (1H) и 6.70–6.82 м (3H, C₆H₄), 7.45–7.60 м (7H, C₆H₅ и C₆H₄Br), 7.83–7.88 м (2H, C₆H₄Br), 10.23 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 31.4, 45.0, 63.7, 65.5, 116.5, 116.7, 120.9, 121.4, 124.8, 127.9, 128.7, 129.2, 129.3, 130.7, 133.4, 135.0, 141.4, 142.2, 145.5, 163.7, 167.2, 167.6. Найдено, %: С 54.03; Н 4.15; N 12.35. C₂₆H₂₂BrN₅O₄S. Вычислено, %: С 53.80; Н 3.82; N 12.07.

3,4-Дихлор-N'-{3-[3-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]пропаноил}бензгидразид (5c). Получен из 4.0 г гидразида 3-[3-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]пропионовой кислоты. Выход 3.5 г (62%), т.пл. 120–122°C, R_f 0.50. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3319 с (NH), 1679 с (N=C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.85 т (2H, CH₂, J 7.3 Гц), 4.36–4.58 м (3H, NCH₂, OCH₂), 4.57 д.д (1H, OCH₂CH, J 11.8, 2.5 Гц), 5.03 д.д (1H, OCH, J 7.5, 2.5 Гц), 6.61–6.66 м (1H) и 6.71–6.81 м (3H, C₆H₄), 7.38 д.д (1H, 6-H C₆H₃, J 8.2, 2.0 Гц), 7.47 д (1H, 2-H C₆H₃, J 2.0 Гц), 7.46–7.59 м (6H, C₆H₅ и 5-H C₆H₃), 10.23 уш.с (1H, NH), 10.33 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 31.2, 44.9, 63.7, 65.4, 116.5, 116.7, 120.9, 121.4, 126.5, 127.9, 128.7, 128.9, 129.2, 130.5, 131.9, 133.0, 133.5, 135.1, 141.5, 142.3, 145.5, 163.5, 167.4, 167.6. Найдено, %: С 54.98; Н 3.89; N 12.53. C₂₆H₂₁Cl₂N₅O₄S. Вычислено, %: С 54.74; Н 3.71; N 12.28.

1,3,4-Оксадиазолы 6a–с (общая методика). Толуольный раствор 0.002 моль дигидразида **5a–с** и 6 мл хлорокиси фосфора кипятят 2 ч. Затем реакционную смесь выливали в 100 мл ледяной воды

и экстрагировали бензолом. Бензольный экстракт сушили, отгоняли растворитель, остаток кристаллизовали гексаном и перекристаллизовывали.

3-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-4-фенил-1-[(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]-1*H*-1,2,4-триазол-5(4*H*)-тион (6a). Получен из 1.0 г дигидразида **5a**. Выход 0.6 г (62%), т.пл. 81–82°C (гексан), R_f 0.48. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.53 т (2*H*, CH_2 , J 6.8 Гц), 4.29 д.д (1*H*, OCH_2CH , J 11.6, 7.4 Гц), 4.47 д.д (1*H*, OCH_2CH , J 11.6, 2.5 Гц), 4.70 т (2*H*, NCH_2 , J 6.8 Гц), 5.03 д.д (1*H*, OCH , J 7.4, 2.5 Гц), 6.59–6.80 м (4*H*, C_6H_4), 7.43–7.60 м (8*H*) и 7.98–8.03 м (2*H*, 2 C_6H_5). Найдено, %: С 64.22; Н 3.79; N 13.14. $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 63.95; Н 4.08; N 14.92.

1-[5-(4-Бромфенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]-3-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-4-фенил-1*H*-1,2,4-триазол-5(4*H*)-тион (6b). Получен из 1.16 г дигидразида **5b**. Выход 0.6 г (57%), т.пл. 133–135°C (гексан), R_f 0.40. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.52 т (2*H*, CH_2 , J 6.8 Гц), 4.28 д.д (1*H*, OCH_2CH , J 11.5, 7.4 Гц), 4.48 д.д (1*H*, OCH_2CH , J 11.5, 2.5 Гц), 4.69 т (2*H*, NCH_2 , J 6.8 Гц), 5.04 д.д (1*H*, OCH , J 7.4, 2.5 Гц), 6.58–6.63 м (1*H*) и 6.70–6.80 м (3*H*, C_6H_4), 7.44–7.60 м (5*H*, C_6H_5), 7.64–7.70 м (2*H*) и 7.89–7.95 м (2*H*, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 23.6, 45.3, 63.5, 65.2, 116.5, 116.6, 121.0, 121.5, 122.5, 125.2, 127.8, 127.9, 128.8, 129.3, 131.8, 133.2, 141.3, 142.1, 145.9, 163.1, 163.2, 168.1. Найдено, %: С 54.91; Н 3.53; N 12.94. $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{BrN}_5\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 54.75; Н 3.31; N 12.77.

1-[5-(3,4-Дихлорфенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]-3-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-4-фенил-1*H*-1,2,4-триазол-5(4*H*)-тион (6c). Получен из 1.14 г дигидразида **5c**. Выход 0.5 г (51%), т.пл. 133–135°C (толуол), R_f 0.40. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.55 т (2*H*, CH_2 , J 6.7 Гц), 4.28 д.д (1*H*, OCH_2CH , J 11.6, 7.4 Гц), 4.48 д.д (1*H*, OCH_2CH , J 11.6, 2.3 Гц), 4.70 т (2*H*, NCH_2 , J 6.7 Гц), 5.03 д.д (1*H*, OCH , J 7.4, 2.3 Гц), 6.59–6.64 м (1*H*) и

6.70–6.79 м (3*H*, C_6H_4), 7.44–7.59 м (6*H*_{аром}), 7.63 д (1*H*, C_6H_3 , J 1.8 Гц), 7.98 д (1*H*, C_6H_3 , J 8.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 23.6, 45.3, 63.5, 65.2, 116.5, 116.6, 121.0, 121.5, 127.2, 127.8, 128.8, 129.3, 130.2, 131.8, 132.9, 133.2, 136.9, 141.3, 142.1, 145.9, 161.4, 163.4, 168.1. Найдено, %: С 55.89; Н 3.42; N 12.86. $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 55.77; Н 3.18; N 13.01.

ВЫВОДЫ

Исследование реакции присоединения бензодииоксанитриазолилтиола по двойной связи акриловой кислоты и ее производных показало, что в случае акриловой кислоты получается *S*-замещенная пропионовая кислота, а в случае нитрила, амида и этилового эфира образуются *N*-замещенные производные. На основе эфира через соответствующие дигидразиды действием хлорокиси фосфора синтезированы трициклические продукты, включающие 1,4-бензодиоксановый, 1,2,4-триазольный и 1,3,4-оксадиазольный гетероциклы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *The Use of Stems in the Selection of International Nonproprietary Names (INN) for Pharmaceutical Substances*, **2018**, WHO.
2. Straniero V., Casiraghi A., Fumagalli L., Valoti E. *Chirality*, **2018**, *30*, 943–950 doi 10.1002/chir.22968
3. Xuguang Y., Yi H., Ziyi Ch., Yang H., Lin T., Qingyang Zh., Xiu-Qin D., Xumu Zh. *Org.Lett.* **2018**, *20*, 4173–4177. doi 10.1021/acs.orglett.8b01469
4. Godhani D.R., Jogel A.A., Sanghani A.M., Mehta J.P. *Indian J. Chem., Sect. B.* **2015**, *54*, 556–564.
5. Варганян С.О., Авакян А.С., Агемян А.А., Саргсян А.Б., Арутюнян С.А., Гаспарян Г.В. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 433–436. [Vartanyan S.O., Avakyan A.S., Aghekyan A.A., Sargsyan A.B., Harutyunyan S.A., Gasparyan G.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 436–439.] doi 10.1134/S1070428020030112

Synthesis of *N*-Substituted Derivatives of the 3-(1,4-Benzodioxan-2-yl)-4-phenyl- 5(4*H*)-thion-1,2,4-triazole

S. O. Vardanyan, A. S. Avagyan*, A.A. Aghekyan, A. B. Sargsyan, and H.A. Panosyan

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

Received March 4, 2021; revised March 16, 2021; accepted March 18, 2021

On the basis of 5-(1,4-benzodioxan-2-yl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiole and derivatives of the acrylic acid – nitrile, amide and ethyl ether of 3-[3-(1,4-benzodioxan-2-yl)-4-phenyl-5-thio-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazole-1-yl]propionic acid have been synthesized. The later was transformed to hydrazide, from which by reaction with benzoic acidchlorides the unsymmetric dihydrazides have been obtained. By interaction with phosphoryl chloride the tricyclic compounds, involved 1,4-benzodioxane, 1,2,4-triazole and 1,3,4-oxadiazole rings, have been synthesized.

Keywords: hydrazide, benzodioxanyltriazole, 1,2,4-triazolothion, 1,3,4-oxadiazole, acrylonitrile, ethylacrylate

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ ОРГАНИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ: X.¹ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 1,3-ПРОПАНДИТИОЛЯТА КАЛИЯ С 1,3-ДИХЛОРПРОПЕНОМ В СИСТЕМЕ ГИДРАЗИНГИДРАТ–КОН

© 2021 г. Е. А. Чиркина^{a, b, *}, Л. Б. Кривдин^{a, b}, В. С. Никонова^a, В. А. Грабельных^a,
Н. А. Корчевин^{a, b}, И. Б. Розенцвейг^a

^a ФГБУН «Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН», Россия, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1

^b ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет»,

Россия, 665835 Ангарск, ул. Чайковского, 60

*e-mail: chirkina_ea@mail.ru

Поступила в редакцию 03.03.2021 г.

После доработки 15.03.2021 г.

Принята к публикации 16.03.2021 г.

По результатам квантово-химического изучения в рамках теории функционала электронной плотности методом V3LYP/6-311++G(d,p) предложен механизм реакции 1,3-дихлорпропена с 1,3-пропандитиолятом калия в системе гидразингидрат–КОН. Показано, что первая стадия данного взаимодействия – замещение атома хлора, находящегося у sp^3 -гибридизованного атома углерода 1,3-дихлорпропена, на один из атомов серы 1,3-пропандитиолята с образованием продукта монозамещения. Дальнейшие превращения полученного монопроизводного могут приводить к образованию шести-, семи- и восьмичленных гетероциклических соединений, а также линейной структуры в результате взаимодействия монопродукта со второй молекулой реагента.

Ключевые слова: 1,3-пропандитиолят калия, 1,3-дихлорпропен, механизмы реакции нуклеофильного замещения, прототропная аллильная перегруппировка, теория функционала электронной плотности, V3LYP, поверхность потенциальной энергии

DOI: 10.31857/S0514749221070077

ВВЕДЕНИЕ

Поликонденсация дигалогенпроизводных с бифункциональными нуклеофилами, например, с дитиолятами металлов приводит не только к образованию линейных полимерных структур типа тиоколов, но позволяет также получать серосодержащие гетероциклические соединения [2]. Серосодержащие гетероциклы легко подвергаются функционализации за счет атомов серы, способных благодаря имеющимся вакантным d -орбиталям стабилизировать в образующихся ин-

термедиатах соседние ионные или радикальные центры [3]. Кроме того, циклические сульфиды могут использоваться в качестве экстрагентов ионов тяжелых металлов [4]. Если в молекуле дигалогенпроизводного один из атомов галогена присоединен к sp^2 -гибридизованному атому углерода, то полимерные продукты не образуются, а происходит формирование ненасыщенных низкомолекулярных линейных или циклических сульфидов [5]. Синтетический потенциал ненасыщенных сероорганических соединений, обусловленный присутствием атомов серы и двойных связей, дает выход на новые биологически активные производные

¹ Сообщение IX см. [1].

[6–9], каталитические системы [10] и другие важные как мономерные, так и полимерные продукты [11].

В продолжение наших работ по теоретическому изучению механизмов органических реакций [1, 12–14] в настоящем сообщении проведено исследование взаимодействия 1,3-пропандитиолята с 1,3-дихлорпропеном в системе гидразингидрат–КОН, широко используемой в органическом синтезе.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее было показано, что 2,3-дихлорпроп-1-ен с пропандитиолятом калия образует линейный продукт с выходом 48% (температура реакции 0°C) или циклический – 2-метил-6,7-дигидро-5*H*-1,4-дитиепин с выходом 47% (60°C) [5]. Известно, что 1,3-дихлорпропен, изомер 2,3-дихлорпропена, реагирует с халькогенсодержащими нуклеофилами гораздо труднее. Для вовлечения в реакцию атома хлора, присоединенного к sp^2 -гибризованному атому углерода, необходима аллильная перегруппировка в образующихся интермедиатах [15], которая, вероятно, проходит с достаточно высоким энергетическим барьером, что делает возможным протекание реакции и по другим направлениям. В реакции 1,3-дихлорпропена с пропандитиолятом в различных условиях была получена сложная смесь продуктов, в которой методом хроматомасс-спектрометрии показано наличие 3 циклических продуктов (m/z 146) и не менее 10 соединений с другой молекулярной

массой. Разделить такую сложную смесь методом колонной хроматографии не удалось.

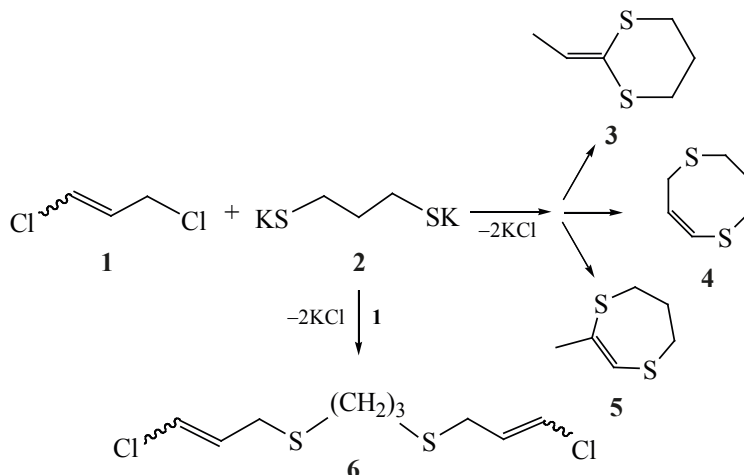
В настоящей работе изучен механизм взаимодействия 1,3-дихлорпропена (1) с 1,3-пропандитиолятом калия (2) в системе гидразингидрат–КОН, которое может приводить к образованию 3 различных гетероциклических соединений: 2-этилен-1,3-дитиана (3), 4,6,7,8-тетрагидро-1,5-дитиоцина (4) и 2-метил-6,7-дигидро-5*H*-1,4-дитиепина (5). Также возможно образование линейного продукта 1,3-бис[(3-хлораллил)тио]пропана (6) при добавлении к дитиоляту 2 молекул 1,3-дихлорпропена (схема 1).

Как было отмечено [16], направление рассматриваемой реакции определяется характером гибридизации атома углерода, к которому присоединен галоген, и взаимодействие 1,3-пропандитиолята (2) с 1,3-дихлорпропеном (1) начинается с нуклеофильной атаки сульфид-аниона на атом хлора, находящийся при sp^3 -гибризованном атоме углерода.

Известно, что 1,3-дихлорпропен существует в виде 2 возможных *Z*- и *E*-изомеров. По данным проведенного квантово-химического расчета [13], *Z*-1,3-дихлорпропен на 8.4 ккал/моль энергетически выгоднее *E*-изомера. Поэтому в настоящей работе рассмотрена реакция 1,3-пропандитиолята с *Z*-изомером 1,3-дихлорпропена.

По результатам проведенных расчетов, первая стадия данного взаимодействия – замещение ато-

Схема 1



ма хлора, находящегося у sp^3 -гибридизованного атома углерода соединения **1**, на один из атомов серы 1,3-пропандитиолята с образованием продукта монозамещения. На второй стадии возможны 2 направления, одно из которых связано с дальнейшими превращениями полученного монопроизводного, которые могут приводить к образованию гетероциклических систем разного размера, а другое заключается в образовании линейного продукта в результате взаимодействия с продуктом монозамещения второй молекулы реагента **1**.

Геометрические параметры всех локализованных состояний и значения мнимых частот переходных состояний представлены на рис. 1–3. На рис. 4 и 5 представлены энергетические профили взаимодействия 1,3-дихлорпропена (**1**) с 1,3-пропандитиолятом (**2**) в системе гидразингидрат–щелочь, приводящего к образованию гетероциклов **3**, **4**, **5** и линейного продукта **6**. Свободные энергии предреакционных комплексов (ПРК) **ПРК-1** и **ПРК-2** были приняты за 0.0 ккал/моль.

На основании анализа полученных расчётных данных можно предложить теоретический механизм первой стадии взаимодействия 1,3-дихлорпропена (**1**) с дитиолятом калия (**2**), представленный на схеме 2.

На начальной стадии реакции локализован **ПРК-1**, образование которого сопровождается понижением полной энергии системы на 37.8 ккал/моль. Логично предположить, что отрицательный заряд на атомах серы дитиолята компенсируется близким расположением ионов калия (рис. 1).

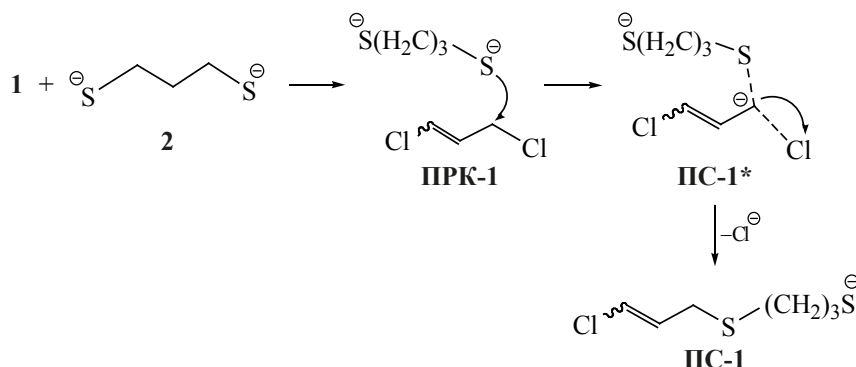
В образовавшемся комплексе **ПРК-1** молекула реагента располагается практически напротив

sp^3 -гибридизованного атома углерода 1,3-дихлорпропена, предоставляя для нуклеофильной атаки сульфид-анион. При этом молекулы субстрата и реагента претерпевают небольшие геометрические изменения. Так, в 1,3-дихлорпропене увеличиваются (приблизительно на 0.010 Å) длины связей C–Cl, в 1,3-дитиоляте длина C–S[−] связи увеличивается на 0.007 Å, а величина валентного угла CCS[−] возрастает на 7°. По мере протекания данной реакции **ПРК-1** превращается в промежуточное соединение **ПС-1** через переходное состояние **ПС-1*** с активационным барьером 17.5 ккал/моль (рис. 4).

Анализ геометрических параметров локализованного переходного состояния **ПС-1*** позволяет сделать вывод о бимолекулярном механизме нуклеофильного замещения атома хлора на атом серы, протекающего по механизму S_N2. Так, в переходном состоянии **ПС-1*** происходит сближение сульфид-аниона дитиолята **2** с sp^3 -гибридизованным атомом углерода (на 1.122 Å) соединения **1**, в то время как связанный с ним атом хлора, напротив, отдаляется на 0.490 Å, в результате чего атакуемый атом углерода приобретает пентакоординацию (рис. 1). Следует также отметить, что уходящий хлорид-анион впоследствии связывается одним из ионов калия в ионную пару. Далее переходное состояние **ПС-1*** трансформируется в первичный продукт монозамещения **ПС-1**, что приводит к понижению свободной энергии системы на 18.6 ккал/моль (рис. 4).

В дальнейшем промежуточное соединение **ПС-1** может претерпевать различные трансформации. Так, в **ПС-1** с участием ионов среды возможна

Схема 2



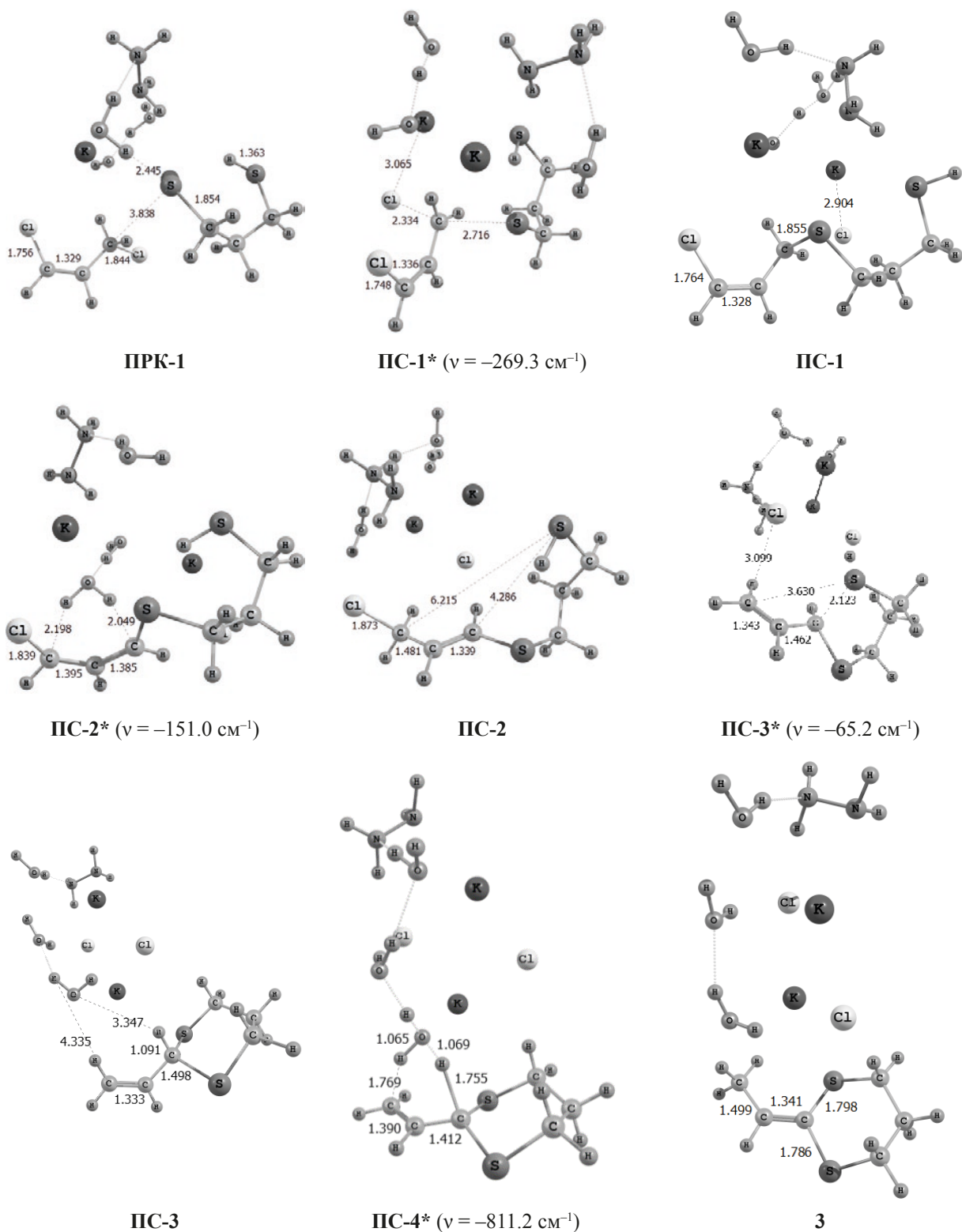


Рис. 1. Пространственное строение предреакционного комплекса (**ПРК-1**), промежуточных соединений (**ПС-1** – **ПС-3**), переходных состояний (**ПС-1*** – **ПС-4***) и продукта реакции **3**, оптимизированных методом B3LYP/6-311++G(d,p). Здесь и на рис. 2, 3: длины связей и межатомные расстояния приведены в Å. В скобках указаны значения мнимых колебательных частот переходных состояний, рассчитанные из матрицы Гессеана

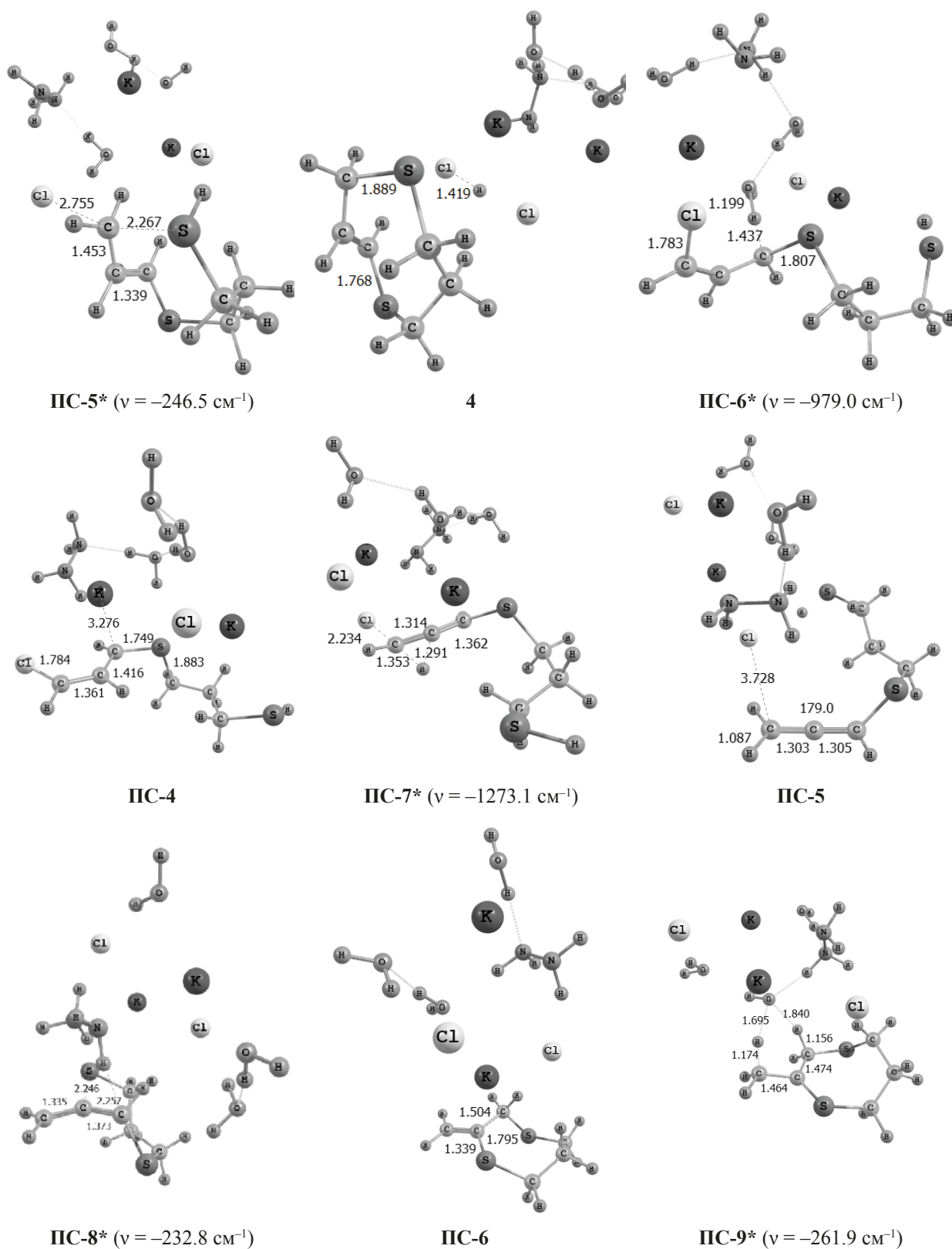


Рис. 2. Пространственное строение промежуточных соединений (ПС-4 – ПС-6), переходных состояний (ПС-5* – ПС-9*) и продукта реакции 4, оптимизированных методом ВЗЛУР/6-311++G(d,p)

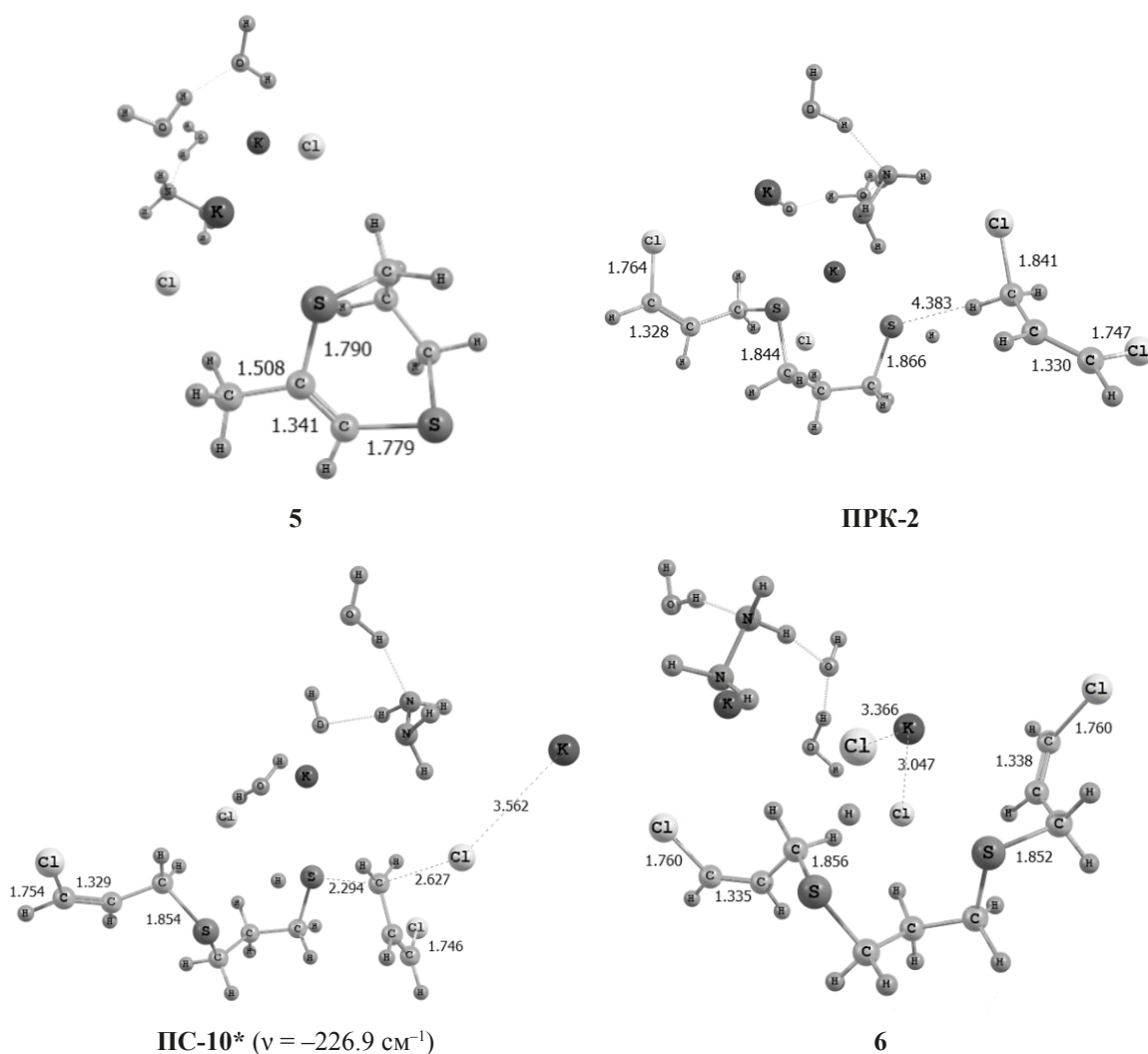


Рис. 3. Пространственное строение предреакционного комплекса (ПРК-2), переходного состояния (ПС-10*) и продуктов реакции (5, 6), оптимизированных методом B3LYP/6-311++G(d,p)

прототропная аллильная перегруппировка, в результате которой происходит перенос атома водорода от sp^3 -гибридизованного атома углерода к sp^2 -гибридизованному атому углерода с одновременным перемещением кратной связи (схема 3).

Данная перегруппировка осуществляется через циклическое четырехцентровое переходное состояние ПС-2*, представляющее собой аллильный карбанион, который формируется после захвата протона свободной гидроксильной группой с образованием молекулы воды. На наш взгляд, устойчивость образуемому карбаниону придает делокализация электронов двойной связи. Надо отметить, что для аллильного карбаниона

предпочтительна цисоидная конфигурация. Далее в результате протонирования молекулы воды атом водорода перемещается к атому углерода, связанному с хлором, с образованием промежуточного соединения ПС-2. Интересно отметить, что в результате миграции кратной связи происходит не только структурная, но и пространственная изомеризация. Так, промежуточное соединение ПС-1, выступающее *Z*-изомером, переходит в более энергетически выгодный *E*-изомер ПС-2, а энергетический барьер процесса изомеризации равен 38.7 ккал/моль.

Следующие стадии превращения промежуточного соединения ПС-2 могут протекать по различным механизмам нуклеофильного заме-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 7 2021

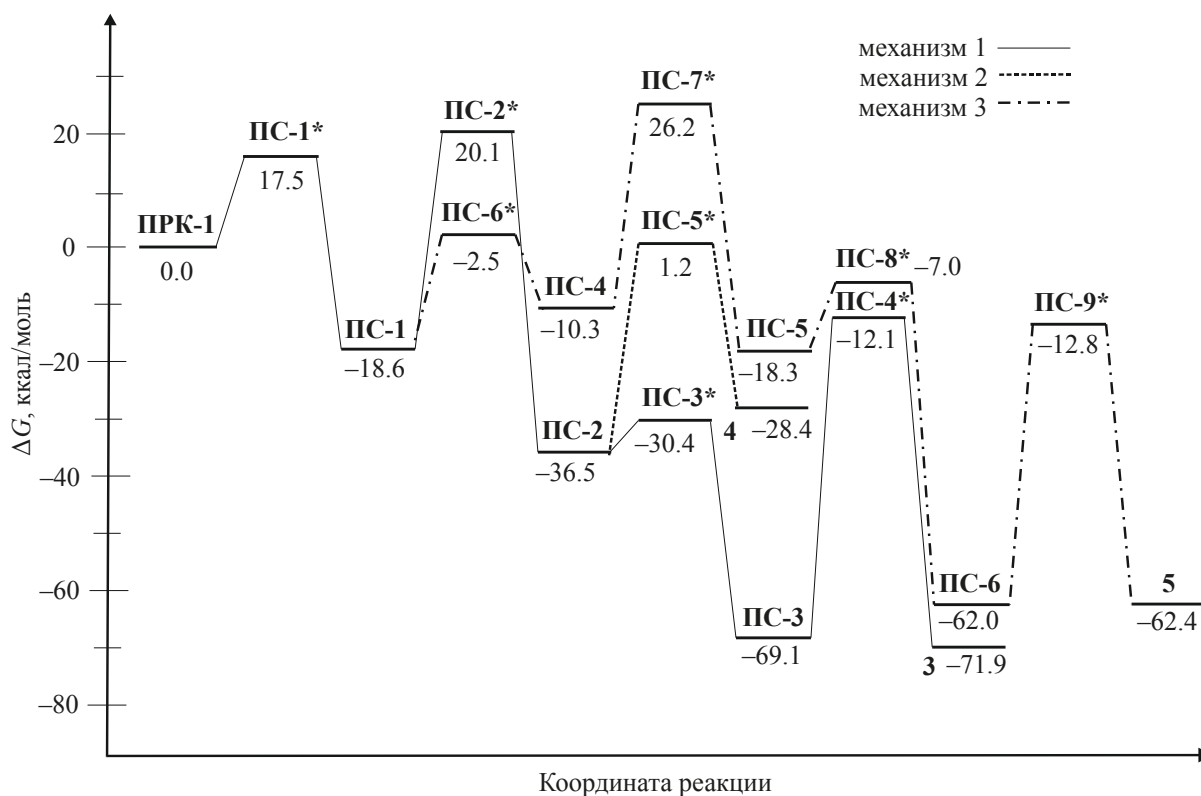


Рис. 4. Энергетический профиль взаимодействия 1,3-дихлорпропена (1) с 1,3-пропандитиолятом (2) в системе гидразингидрат–щелочь, приводящего к образованию гетероциклов 3, 4 и 5. Относительные свободные энергии приведены в ккал/моль

щения и приводит к образованию 2 гетероциклических соединений: 2-этилиден-1,3-дитиана (3), который, вероятно, – один из основных продуктов реакции, и 4,6,7,8-тетрагидро-1,5-дитиоцина (4), содержание которого в реакционной смеси незначительно.

На схеме 4 показано образование шестичленного гетероцикла 3 в результате нуклеофильной атаки сульфид-аниона по ненасыщенному углеродному атому в γ -положении (конкурирующий механизм S_N2').

В результате этого процесса происходит одновременный сдвиг электронов двойной связи и высвобождение хлорид-аниона с образованием промежуточного продукта дитианового типа ПС-3 через циклическое шестицентровое переходное состояние ПС-3* с небольшим энергетическим барьером 6.1 ккал/моль (рис. 4).

Геометрические параметры локализованного переходного состояния ПС-3* подтверждают предложенный механизм превращения. Так,

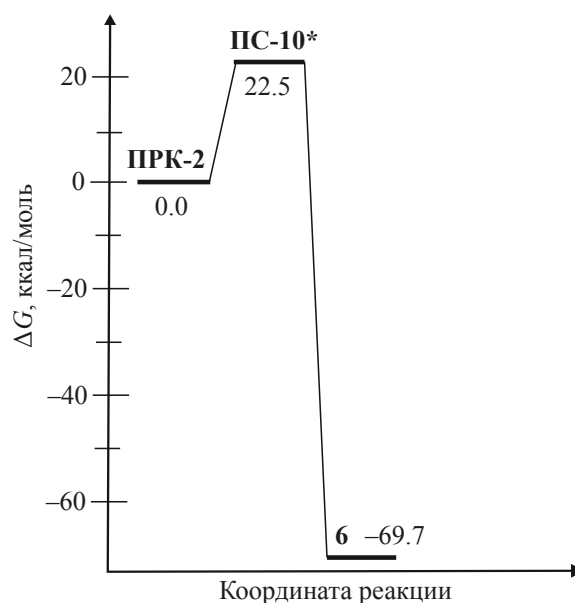
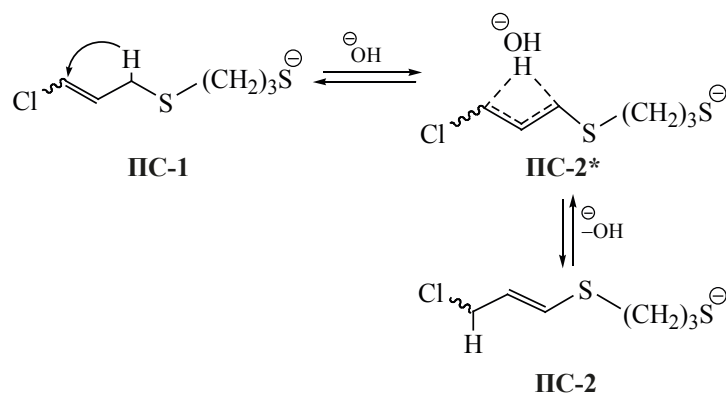


Рис. 5. Энергетический профиль взаимодействия 2 молекул 1,3-дихлорпропена (1) с 1,3-пропандитиолятом (2) в системе гидразингидрат–щелочь, приводящего к образованию линейного продукта 6. Относительные свободные энергии приведены в ккал/моль

Схема 3



например, сульфид-анион значительно сближается с γ -углеродным атомом (на 2.163 Å) для последующей нуклеофильной атаки, расстояние C–Cl увеличивается на 1.226 Å, а характер углерод-углеродных связей аллильного фрагмента существенно изменяется. Так длина связи C_α –C уменьшается на 0.138 Å, приближаясь по своему характеру к двойной связи, а связь C– C_γ , напротив, удлиняется на 0.123 Å и становится близкой к одинарной связи (рис. 1).

Образующийся винилдитиан **PC-3** за счет протекания прототропной аллильной перегруппировки может впоследствии изомеризоваться в более устойчивый (на 2.8 ккал/моль) этилидендитиан **3**. Процесс миграции атома водорода от sp^3 -гибридизованного атома углерода к sp^2 -гибридизованному атому углерода с одновременным перемещением кратной связи протекает с достаточно высоким энергетическим барьером в 57.0 ккал/моль.

В условиях основного катализа происходит образование переходного состояния **PC-4*** (рис. 1). Гидроксильная группа захватывает протон у замещенного атома углерода дитианового цикла, при

этом длина связи C–H заметно увеличивается (на 0.658 Å), а расстояние OH \cdots H, напротив, существенно сокращается (на 2.278 Å). Образующаяся молекула воды предоставляет один из своих атомов водорода метиленовому атому углерода винильного фрагмента, в результате чего происходит значительное уменьшение расстояния H \cdots CH₂ (на 2.566 Å). Далее в результате отрыва протона от молекулы воды переходное состояние **PC-4*** трансформируется в 2-этилиден-1,3-дитиан (**3**), образование которого сопровождается понижением свободной энергии системы на 71.9 ккал/моль.

На схеме 5 показано образование восьмичленного гетероцикла **4** за счет нуклеофильного замещения второго атома хлора, находящегося при насыщенном α -углеродном атоме, на тиолятный атом серы по механизму S_N2 .

Характерно, что данный процесс протекает через стадию формирования восьмицентрового переходного состояния **PC-5*** с достаточно высоким энергетическим барьером 37.7 ккал/моль.

В локализованном переходном состоянии **PC-5*** синхронно в одну стадию происходит

Схема 4

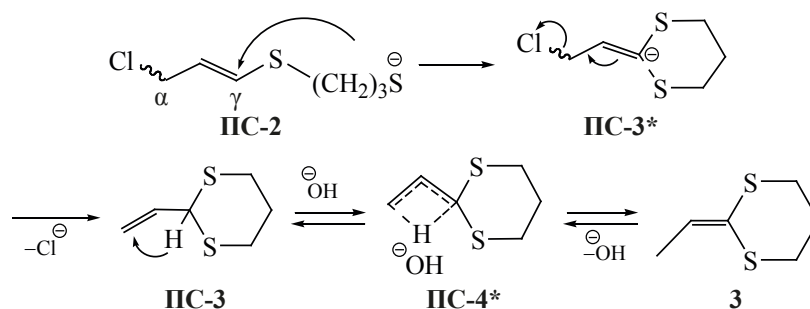
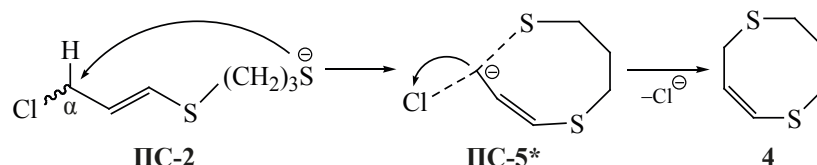


Схема 5



сближение второго сульфид-аниона с sp^3 -гибридизованным атомом углерода на 3.948 Å и удаление хлорид-аниона на 0.882 Å, который впоследствии связывается ионами калия в ионный ассоциат (рис. 3). Далее интермедиат **ПС-5*** трансформируется в 4,6,7,8-тетрагидро-1,5-дитиоцин (**4**) (рис. 2).

Сопоставляя результаты 2 механизмов нуклеофильного замещения, следует отметить, что образование шестичленного цикла на 43.5 ккал/моль энергетически более выгодно, чем образование восьмичленного цикла, к тому же барьер перехода промежуточного соединения **ПС-2** в дитиановое производное приблизительно в 6 раз ниже, чем энергетический барьер превращения **ПС-2** в дитиоциновый продукт (рис. 4).

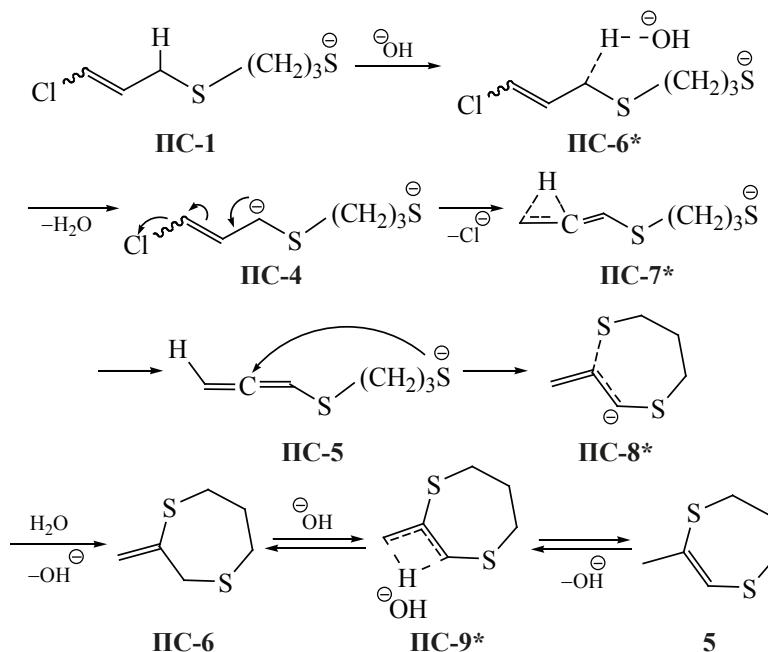
Еще одним продуктом взаимодействия 1,3-дихлорпропена с 1,3-пропандитиолятом может быть 2-метил-6,7-дигидро-5*H*-1,4-дитиепин (**5**).

Механизм его образования, согласно квантово-химическим расчетам, можно представить следующим образом (схема 6).

Если предположить, что продукт монозамещения **ПС-1** не подвергается алленовой перегруппировке и под действием высокоосновной среды происходит активация метиленовой группы дихлорпропенового фрагмента, то в результате облегчается отщепление входящего в нее протона. Данное превращение осуществляется через переходное состояние **ПС-6*** с энергетическим барьером 16.1 ккал/моль (рис. 4). В локализованном переходном состоянии **ПС-6*** наблюдается увеличение длины связи C–H на 0.345 Å, а также некоторое уменьшение соответствующей связи C–S на 0.048 Å (рис. 2).

Полученный полупродукт **ПС-4** представляет собой аллильный карбанион, который образуется в результате захвата протона свободной группой OH^- с образованием молекулы воды. При этом

Схема 6



стабилизация карбанионного центра происходит вследствие его сопряжения с двойной связью С=С, а также за счет влияния $3d$ -орбиталей соседней сульфидной серы в результате p - d -сопряжения. На основании анализа геометрических параметров можно предположить, что внешний фактор, стабилизирующий карбанион **ПС-4**, – образование ионной пары с катионом калия, как показано на рис. 2.

Далее в аллильном карбанионе **ПС-4** за счет делокализации отрицательного заряда и перемещения кратной связи происходит отщепление хлорид-аниона и одновременная миграция атома водорода, в результате чего формируется более устойчивое алленовое производное **ПС-5**. Данное превращение осуществляется через трехцентровое переходное состояние **ПС-7*** со значительным энергетическим барьером 36.5 ккал/моль. В локализованном переходном состоянии **ПС-7*** происходит сближение атома водорода с концевым атомом углерода на 0.693 Å, увеличение расстояния С–С1 на 0.450 Å, уменьшение длины углерод-углеродных связей приблизительно на 0.050 Å и увеличение валентного угла ССС на 22.6° в образующемся алленовом фрагменте (рис. 2). В промежуточном соединении **ПС-5** происходит окончательное формирование линейной алленовой системы, кумулированные двойные связи выравниваются, а валентный угол алленовой системы становится развернутым.

Впоследствии полупродукт **ПС-5** замыкается в дитиепановый цикл **ПС-6** в результате внутримолекулярной нуклеофильной атаки второго сульфид-аниона по электрофильному sp -гибридизованному атому углерода алленового фрагмента через циклическое семицентровое переходное состояние **ПС-8*** с активационным барьером 11.3 ккал/моль. В локализованном переходном состоянии **ПС-8*** происходит существенное сближение сульфид-аниона с центральным атомом алленового фрагмента на 3.311 Å, и атом водорода от молекулы воды приближается к sp^2 -гибридизованному атому углерода, связанному с атомом серы, на 3.066 Å. В результате данного процесса происходит компенсация отрицательного заряда на углеродном атоме, как показано на рис. 2.

Далее переходное состояние **ПС-8*** трансформируется в 2-метилен-1,4-дитиепан **ПС-6**, который, в свою очередь, изомеризуется в немного более устойчивый продукт **5** за счет миграции атома водорода от sp^3 -гибридизованного атома углерода дитиепанового цикла к sp^2 -гибридизованному атому углерода винильной группы с одновременным перемещением двойной связи. Характерно, что процесс изомеризации осуществляется через переходное состояние **ПС-9*** с высоким энергетическим барьером 49.2 ккал/моль.

Интересно, что в образовании переходного состояния **ПС-9*** активно участвуют ионы среды (рис. 2). Так, группа OH^- захватывает протон у метиленовой группы дитиепанового цикла, при этом одна из связей С–Н немного увеличивается (на 0.063 Å), а расстояние $\text{OH}\cdots\text{H}$, – напротив, существенно сокращается (на 3.061 Å). При этом образующаяся молекула воды предоставляет один из своих атомов водорода атому углерода винильной группы, в результате чего происходит значительное уменьшение расстояния $\text{H}\cdots\text{CH}_2$ (на 3.902 Å) и образование метильной группы. Далее переходное состояние **ПС-9*** в результате протонирования молекулы воды трансформируется в 2-метил-6,7-дигидро-5Н-1,4-дитиепин (**5**), образование которого сопровождается понижением свободной энергии системы на 62.4 ккал/моль (рис. 4).

На схеме 7 показано образование линейного продукта **6** в результате взаимодействия второй молекулы реагента с полученным на первой стадии реакции монопродуктом **ПС-1**. При этом первоначально происходит образование комплекса **ПРК-2**, в результате чего полная энергия системы понижается на 59.9 ккал/моль.

Подобно образованию комплекса **ПРК-1** в образовавшемся комплексе **ПРК-2**, молекула реагента **ПС-1** также располагается напротив sp^3 -гибридизованного атома углерода 1,3-дихлорпропена, предоставив для нуклеофильной атаки анион серы. По мере протекания реакции предреакционный комплекс превращается в линейное соединение **6** через переходное состояние **ПС-10*** с активационным барьером 22.5 ккал/моль (рис. 5).

Анализ геометрических параметров локализованного переходного состояния **ПС-10*** также

ционные точки на поверхности потенциальной энергии (ППЭ), что было подтверждено анализом теоретического колебательного спектра, рассчитанного из матрицы Гесса. Установлено, что для минимумов на ППЭ диагонализированная матрица Гесса содержит только положительные члены, а все локализованные переходные состояния характеризуются одной мнимой частотой в колебательном спектре. Для доказательства того, что полученные переходные состояния соответствуют направлениям обсуждаемого взаимодействия, использовали процедуру следования по внутренней координате реакции методом Гонзалеса–Шлегеля [20, 21].

Поскольку данную реакцию экспериментально проводили в системе гидразингидрат–КОН при использовании избытка щелочи, то для учета специфических сольватационных эффектов в расчетное пространство включили основные компоненты высокоосновной системы, а именно одну молекулу гидразина, одну молекулу воды и две молекулы щелочи КОН.

ВЫВОДЫ

Проведенные расчеты показывают не только пути формирования основных продуктов реакции 1,3-дихлорпропена с 1,3-пропандитиолятом калия, но также позволяют предсказать и возможное влияние температуры на селективность образования циклических или линейных соединений на основании анализа величин активационных барьеров для главных маршрутов реакции.

Предварительные эксперименты подтверждают сделанные теоретические заключения: проведение реакции при 0°C практически не дает циклических продуктов, при температуре 30–35°C соотношение циклических и линейных соединений составляет 5:1 соответственно (по данным ХМС), а при температуре 60°C линейные продукты в реакционной смеси присутствуют в следовых количествах. Сложный изомерный состав линейных и циклических продуктов, возможные химические превращения линейных продуктов в системе гидразингидрат–КОН (дегидрохлорирование с образованием терминальных ацетиленов, последующее изомеризационное перемещение тройной связи и др.) не позволяют достаточно точно иденти-

фицировать все получаемые соединения. Поэтому квантово-химические методы исследования дают возможность более надежного установления строения продуктов этих интересных превращений.

БЛАГОДАРНОСТИ

Оптимизацию геометрических параметров и расчет молекулярных свойств выполняли в программе GAUSSIAN 09 [18] в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского на вычислительном кластере Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН (<http://ckp-ir.ru/ckp/3050/>).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Chirkina E.A., Larina L.I., Komarova T.N. *J. Organometal. Chem.* **2020**, *915*, 121242. doi 10.1016/j.jorganchem.2020.121242
- Семчиков Ю.Д. *Высокомолекулярные соединения*. М.: Изд. центр «Академия», **2003**.
- Andersen N.H., Duffy P.F., Denniston A.D., Grotjahn D.B. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *45*, 4315–4318. doi 10.1016/S0040-4039(01)95212-8
- Кривоногов В.П., Афзалетдинова Н.Г., Хисамутдинов Р.А., Спирихин Л.В., Муринов Ю.И. *ЖПХ*. **2000**, *73*, 976–982.
- Levanova E.P., Grabelnykh V.A., Vahrina V.S., Albanov A.I., Klyba L.V., Russavskaya N.V., Korchevin N.A., Rozentsveig I.B. *J. Sulfur Chem.* **2014**, *35*, 179–187. doi 10.1080/17415993.2013.849704
- Khanum F., Anilacumar K.R., Viswanathan K.R. *Crit. Rev. Food Sci.* **2004**, *44*, 479–488. doi 10.1080/10408690490886700
- Shin H.A., Cha Y.Y., Park M.S., Kim J.M., Lim Y.C. *Oral Oncol.* **2010**, *46*, 15–18. doi 10.1016/j.oraloncology.2009.10.012
- Gries R., Cambell C., Khaskin G., Avelino N., Gries G. *Международ. заявка WO 2008116321 A1. С.А.* **2008**, *149*, 396145
- Ilie D.P., Nicole L.B., Stankovic M.Z., Stanojevic L.P., Cakie M.D. *Series: Phys. Chem. Technol.* **2011**, *9*, 9–20. doi 10.2298/FUPCT1101009I
- McGarrigle E.M., Myers E.L., Illa O., Shaw M.A., Riches S.L., Aggarwal V.K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5841–5883. doi 10.1021/cr068402y

11. Park H.Y., Kloxin C.J., Scon T.F., Bowman C.N. *Macromolecules*. **2010**, *43*, 10188–10190. doi 10.1021/MA1020209
12. Чиркина Е.А., Корчевин Н.А., Розенцвейг И.Б., Кривдин Л.Б. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 763–770. [Chirkina E.A., Korchevin N.A., Rozentsveig I.B., Krivdin L.B. *Russ J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 662–669.] doi 10.1134/S1070428019050130
13. Чиркина Е.А., Кривдин Л.Б., Леванова Е.П., Корчевин Н.А., Розенцвейг И.Б. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 1434–1440. [Chirkina E.A., Krivdin L.B., Levanova E.P., Korchevin N.A., Rozentsveig I.B. *Russ J. Org. Chem.* **2018**, *53*, 1446–1452.] doi 10.1134/S1070428018100020
14. Чиркина Е.А., Леванова Е.П., Кривдин Л.Б. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 974–982. [Chirkina E.A., Levanova E.P., Krivdin L.B. *Russ J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 986–994.] doi 10.1134/S1070428017070053
15. Леванова Е.П., Никонова В.С., Грабельных В.А., Руссавская Н.В., Албанов А.И., Розенцвейг И.Б., Корчевин Н.А. *ЖОрХ*. **2016**, *52*, 631–639. [Levanova E.P., Nikonova V.S., Grabel'nykh V.A., Russavskaya N.V., Albanov A.I., Rosentsveig I.B., Korchevin N.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 615–623.] doi 10.1134/S1070428016050018
16. Леванова Е.П., Никонова В.С., Албанов А.И., Розенцвейг И.Б., Корчевин Н.А. *ЖОрХ*. **2016**, *52*, 1540–1541. [Levanova E.P., Nikonova V.S., Albanov A.I., Rosentsveig I.B., Korchevin N.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1535–1536.] doi 10.1134/S1070428016100316
17. Лайков Д.Н., Устынюк Ю.А. *Изв. АН Сер. хим.* **2005**, *54*, 804–810. [Laikov D.N., Ustynyuk Yu.A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2005**, *54*, 820–826.] doi 10.1007/s11172-005-0329-x
18. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J.A., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas Ö., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J. *Gaussian 09, Revision C.01*, Gaussian, Inc., **2009**, Wallingford CT.
19. Berne B.J., Tuckerman M., Martyna G. *J. Chem. Phys.* **1991**, *94*, 6811–6815. doi 10.1063/1.460259
20. González C., Schlegel H.B. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523–5527. doi 10.1021/j100377a021
21. González C., Schlegel H.B. *J. Chem. Phys.* **1991**, *95*, 5853–5860. doi 10.1063/1.461606

Quantum-Chemical Study of the Mechanisms of Organic Reactions: X. On the Interaction of Potassium 1,3-Propanedithiolate with 1,3-Dichloropropene in the System Hydrazine Hydrate–KOH

E. A. Chirkina^{a, b, *}, L. B. Krivdin^{a, b}, V. S. Nikonova^a, V. A. Grabelnykh^a,
N. A. Korchevin^{a, b}, and I. B. Rosenzweig^a

^a A.E. Favorskii Institute of Chemistry SB, RAS, ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 Russia

^b Angarsky State Technical University, ul. Tchaikovskogo, 60, Angarsk, 665835 Russia

*e-mail: chirkina_ea@mail.ru

Received March 3, 2021; revised March 15, 2021; accepted March 16, 2021

Based on the results of a quantum-chemical study within the framework of the electron density functional theory at the B3LYP/6-311++G(d,p) level, a mechanism of the reaction of 1,3-dichloropropene with potassium 1,3-propanedithiolate in the hydrazine hydrate-KOH system is proposed. It was found that the first stage of this interaction was the substitution of the chlorine atom located at the sp^3 -hybridized carbon atom of 1,3-dichloropropene with one of the sulfur atoms of 1,3-propanedithiolate resulting in the formation of a monosubstitution product. It was shown that further transformations of the formed mono-derivative could lead to the generation of six-, seven-, and eight-membered heterocyclic compounds, as well as to a linear structure because of the interaction of monoproduct with a second reagent molecule.

Keywords: potassium 1,3-propanedithiolate, 1,3-dichloropropene, nucleophilic substitution reaction mechanisms, prototropic allyl rearrangement, density functional theory, B3LYP, potential energy surface

СИНТЕЗ 4-ЗАМЕЩЕННЫХ N-АЛКИЛ-1,3-ДИТИОЛАН-2-ИМИНОВ

В. А. Ширяев^{а, *}, И. А. Борисова^б, А. К. Ширяев^а

^а ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»,
Россия, 443100 Самара, ул. Куйбышева, 153
*e-mail: shiryayev.va@samgtu.ru

^б ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук,
Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 47

Поступила в редакцию 03.03.2021 г.

После доработки 13.03.2021 г.

Принята к публикации 14.03.2021 г.

Из *N*-алкил-1,3-оксатиолан-2-иминов реакцией с тиоцианатом калия были получены *S*-(2-тиоцианопропил)-*N*-алкилкарбаматы, которые при взаимодействии со спиртами в условиях реакции Риттера приводят к 4-замещенным *N*-алкил-1,3-дитиолан-2-иминам.

Ключевые слова: оксатиоланы, дитиоланы, тиокарбаматы

DOI: 10.31857/S0514749221070089

ВВЕДЕНИЕ

Химия пятичленных гетероциклических соединений привлекает все большее внимание исследователей [1, 2], разрабатываются новые методы синтеза и новые реакции пятичленных серосодержащих гетероциклов [3, 4]. Производные 1,3-оксатиоланов и дитиоланов проявляют анти-ВИЧ [5–7] и противомикробную активность [8] и используются в качестве селективных ингибиторов цитохрома P450 печени человека [9]. 1,3-Дитиолан-2-иммониевые соли – прекурсоры для тетрагидрофульваленов, применяемых в синтезе органических соединений с высокой электропроводностью [10, 11] и молекулярных переключателей [12].

В настоящей работе рассмотрен синтез 4-замещенных *N*-алкил-1,3-дитиолан-2-иминов.

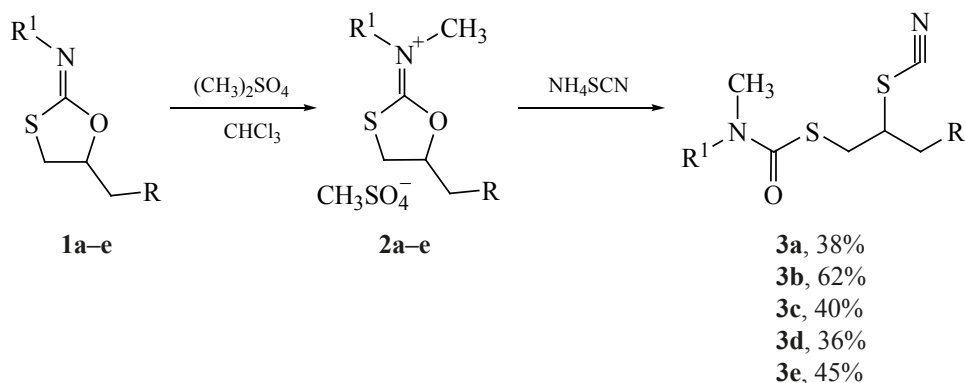
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью синтеза 1,3-дитиолан-2-имина с функциональной группой при C⁴ были изучены особенности взаимодействия 5-замещенных *N*-алкил-1,3-оксатиолан-2-иминов с неорганическими тиоцианатами. *S*-(2-Тиоцианопропил)-*N*-алкилкарбаматы

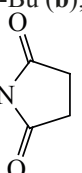
3a–e были получены из 5-замещенных *N*-алкил-1,3-оксатиолан-2-иминов **1a–e**, которые изначально подвергали кватернизации при помощи диметилсульфата, с образованием соли *N*-алкил-*N*-метил-1,3-оксатиолан-2-иммония **2a–e**, а затем вводили в реакцию с тиоцианатом аммония. Алкилирование 1,3-оксатиолан-2-иминов по атому азота увеличивает частично положительный заряд в положении 5 насыщенного гетероцикла, что способствует реакции исходных 1,3-оксатиолан-2-иминов с нуклеофилами (схема 1) [13].

При синтезе соединений **3a–e** в ДМФА выходы оказались очень низкими, что связано с осмолением непредельных соединений, которые образуются при депротонировании иммониевой соли, или из производного тириана, получающегося при термическом распаде 1,3-оксатиолан-2-имина [14]. Кроме того, тиоцианатная группа способна реагировать с различными соседними функциональными группами [15]. В связи с этим была проведена оптимизация условий реакции 5-бензилоксиметил-*N*-(1-адамантил)-*N*-метил-1,3-оксатиолан-2-иммониевой соли **2c** с различными тиоцианатами (см. таблицу).

Схема 1



R = OAc, R¹ = 1-Ad (**a**); R = OAc, R¹ = *t*-Bu (**b**); R = OBz, R¹ = 1-Ad (**c**);

R = Cl, R¹ = 1-Ad (**d**); R = , R¹ = 1-Ad (**e**).

Реакция солей **2a–e** с тиоцианатами бария и аммония в полярных апротонных растворителях давала низкие выходы продуктов, однако было замечено, что использование хлороформа при выделении целевых соединений увеличивает выход. Проведение реакции в смеси хлороформ–ДМФА в

соотношении 2 к 1 позволило увеличить выход целевых *S*-(2-тиоцианопропил)-*N*-алкилкарбаматов до 40%.

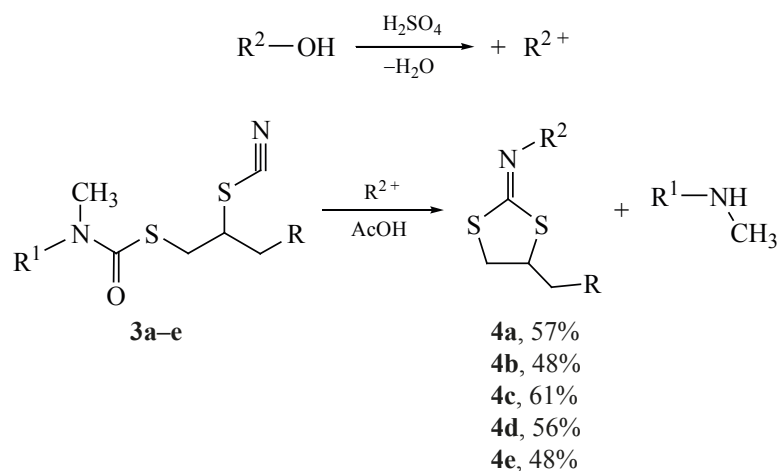
Из *S*-(2-тиоцианопропил)-*N*-алкилтиокарбаматов **3a–e** в условиях реакции Риттера были получе-

Оптимизация метода получения 5-бензоилоксиметил-*N*-(1-адамантил)-*N*-метил-1,3-оксатиолан-2-иммониевой соли

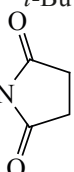
Реагенты ^a	Соотношение	Условия	Выход, %
Соль 2c –NH ₄ SCN–ДМФА	1:2:2	1. 24 ч 2. H ₂ O 3. CHCl ₃ , 1,5 ч, Δ	13
Соль 2c –NH ₄ SCN–ДМСО	1:4:4	Δ, 48 ч	–
Соль 2c –NH ₄ SCN–ацетон	1:4:4	Δ, 24 ч	–
Соль 2c –NH ₄ SCN–CHCl ₃ –ТЭБАХ	1:4:4:0.1	24 ч	–
Соль 2c –NH ₄ SCN–этанол	1:4:2	1. Δ, 12 ч 2. бензол	–
Соль 2c –NH ₄ SCN–ПЭГ-400	1:4:2	1. Δ, 12 ч 2. H ₂ O, CHCl ₃	–
Соль 2c –Ba(SCN) ₂ –ДМФА	1:2:4	1. H ₂ O 2. CHCl ₃ , 2 ч, Δ	10
Соль 2c –KSCN–бензол–18-краун-6	1:8:2:2	Δ, 48 ч	26
Соль 2c –NaSCN–KSCN	1:0.3:0.7	Сплавление	Осмоление
Соль 2c –KSCN–CHCl ₃ –ДМФА	1:4:4:2	1. Δ, 48 ч 2. H ₂ O, CHCl ₃	40

^a ДМФА – *N,N*-диметилформамид, ДМСО – диметилсульфоксид, ТЭБАХ – триэтилбензиламмоний хлорид, ПЭГ – полиэтиленгликоль

Схема 2



$R = OAc$, $R^1 = R^2 = 1-Ad$ (**a**); $R = OAc$, $R^1 = R^2 = t-Bu$ (**b**); $R = OBz$, $R^1 = R^2 = 1-Ad$ (**c**);

$R = Cl$, $R^1 = R^2 = 1-Ad$ (**d**); $R =$

 $, R^1 = R^2 = 1-Ad$ (**e**).

ны 4-замещенные *N*-алкил-1,3-дителиан-2-имины **4a–e**. Синтез основан на присоединении третичного карбкатиона, сгенерированного серной кислотой, к атому азота тиоцианатной группы *S*-(2-тиоцианопропил)-*N*-алкилкарбамата **3a–e** с последующей атакой неподеленной пары электронов атома серы на атом углерода тиоцианатной группы и отщеплением молекулы *N*-алкил-*N*-метиламина (схема 2) [13].

Целевые соединения были выделены при помощи вакуумной хроматографии на сухой колонке [16].

Структуры приведенных соединений были подтверждены методами ИК- и ЯМР-спектроскопии. В спектрах соединений **4a–e** были отмечены характерные полосы поглощения связи $C=O$ и $C=N$ в областях $1740\text{--}1760$ и $1630\text{--}1660\text{ см}^{-1}$ соответственно, а в спектрах ЯМР ^{13}C все углеродные атомы представлены двойным набором сигналов из-за наличия *E/Z*-изомерии полученных 4-замещенных *N*-алкил-1,3-дителиан-2-иминов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений записывали в режиме подавления сигнала H_2O и CO_2 в интервале волновых чисел $400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$ на спектрометре

Shimadzu Irtafinity-1 (Япония) в таблетках KBr и в тонкой пленке. Спектры ЯМР 1H и ^{13}C записывали на приборе JEOL JNM ECH-400 (Япония) с рабочей частотой 400 и 100 МГц соответственно в растворе $CDCl_3$ (внутренний стандарт $CDCl_3$); химические сдвиги определены по шкале δ , м.д. Масс-спектры получены на хроматомасс-спектрометре Thermo Finnigan Trace GC (США) с электронным возбуждением, ионизационный потенциал 70 эВ. Органические растворители очищались по стандартным методикам и перегонялись. 1-Адамантанол и *трет*-бутанол использовались без предварительной очистки.

Глицидиловые эфиры были получены по методике [17], *N*-алкил-1,3-оксателиан-2-имины – по методике [4].

***N*-Алкил-*N*-метил-1,3-оксателиан-2-иминийметилсульфаты 2a–e (общая методика).** В круглодонную колбу вносили 25 ммоль *N*-алкил-1,3-оксателиан-2-имина **1a–e**, растворяли в 40 мл хлороформа, прикапывали 20 мл диметилсульфата, тщательно перемешивали и оставляли на ночь. Избыток хлороформа упаривали на роторном испарителе, далее реакционную смесь промывали диэтиловым эфиром (3×15 мл) для удаления избытка диметилсульфата, остаток растворителя

упаривали. В реакционной колбе оставалось вязкое масло, – соль *N*-алкил-*N*-метил-1,3-дителиолан-2-иммония **2a–e**.

***S*-(2-Тиоцианопропил)-*N*-алкилтиокарбаматы **3a–e** (общая методика).** Соль иммония **2a–e** (25 ммоль) растворяли в 50 мл хлороформа, добавляли 0.1 моль тиоцианата калия и 25 мл *N,N*-диметилформамида. Реакционную колбу снабжали магнитной мешалкой с нагревом, обратным холодильником и нагревали в течение 24 ч при 60°C. Окончание реакции контролировали по ТСХ (элюэнт петролейный эфир–этилацетат, 3:1). Далее реакционную смесь выливали в холодную воду, органическую фазу отделяли, промывали водой (3×50 мл) для удаления остатков *N,N*-диметилформамида, а водный слой промывали хлороформом (2×15 мл). Органические вытяжки объединяли, растворитель упаривали досуха.

***N*-(1-Адамантил)-*N*-метил-*S*-(3-ацетилокси-2-тиоцианопропил)карбамат (**3a**).** Получен из 15.8 г соли иммония **2a**. Выход 2.52 г (38%), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 2916, 2851, 2156, 1743, 1728, 1512, 1226, 1065. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 2.13 с (3H, COCH₃), 2.92 с (3H, NCH₃), 3.23–3.24 м (2H, CH₂), 3.57–3.59 м (1H, CH), 4.38–4.45 м (2H, CH₂O). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 20.70 (CH₃), 26.73 (NCH₃), 29.71 (CH₂), 41.84 (CH), 64.61 (CH₂O), 110.41 (SCN), 165.14 (CH₃C=O), 170.49 (SC=O). Найдено, %: C 56.50; H 6.86; N 7.20; S 17.05. C₁₈H₂₆N₂O₃S₂. Вычислено, %: C 56.51; H 6.85; N 7.32; S 16.76.

***N*-трет-Бутил-*N*-метил-*S*-(3-ацетилокси-2-тиоцианопропил)карбамат (**3b**).** Получен из 4.7 г соли иммония **2b**. Выход 2.47 г (62 %), желтое масло. ИК спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 2928, 2910, 2156, 1753, 1512, 1226, 1065. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.40 с (9H, 3CH₃), 2.14 с (3H, COCH₃), 2.95 с (3H, NCH₃), 3.23–3.27 м (2H, CH₂S), 3.55–3.63 м (1H, CH), 4.35–4.47 м (2H, CH₂O). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 20.72 (CH₃), 28.35 (CH₃, *t*-Bu), 32.06 (NCH₃), 32.50 (CH₂S), 48.57 (CH), 59.20 (C_{четв}, *t*-Bu), 64.57 (CH₂O), 110.38 (SCN), 165.40 (C=O), 170.49 (SC=O). Найдено, %: C 47.31; H 6.70; N 9.22; S 20.26. C₁₂H₂₀N₂O₃S₂. Вычислено, %: C 47.34; H 6.62; N 9.20; S 21.07.

***N*-(1-Адамантил)-*N*-метил-*S*-(3-бензоилокси-2-тиоцианопропил)карбамат (**3c**).** Получен из 7.5 г соли иммония **2c**. Выход 2.67 г (40%), бесцветное масло. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 2912, 2862, 2154, 1718, 1226, 1065. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.62–1.66 м [6H, 3CH₂(Ad)], 2.08–2.17 м [9H, 3CH(Ad) + 3CH₂(Ad)], 2.94 с (3H, NCH₃), 3.32–3.34 м (2H, CH₂S), 3.75–3.77 м (1H, CH), 4.66–4.68 м (2H, CH₂O), 7.43–8.10 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 30.17 (NCH₃), 32.65 (Ad), 36.34 (Ad), 39.96 (Ad), 48.73 (CH), 60.64 (Ad), 65.09 (CH₂O), 110.47 (SCN), 128.59 (Ph), 129.33 (Ph), 130.01 (Ph), 133.53 (Ph), 165.12 (C=O), 166.03 (SC=O). Найдено, %: C 62.20; H 6.21; N 6.24; S 14.07. C₂₃H₂₈N₂O₃S₂. Вычислено, %: C 62.13; H 6.35; N 6.30; S 14.42.

***N*-(1-Адамантил)-*N*-метил-*S*-(3-хлор-2-тиоцианопропил)карбамат (**3d**).** Получен из 10.5 г соли иммония **2d**. Выход 3.47 г (38%), желтое масло. ИК спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 2912, 2854, 2153, 1678, 1512, 1226, 1065. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.69–1.70 м [6H, 3CH₂(Ad)], 2.10–2.16 м [9H, 3CH₂(Ad) + 3CH(Ad)], 2.94 с (3H, NCH₃), 3.24–3.31 м (2H, CH₂Cl), 3.62–3.78 м (1H, CH), 3.90–3.93 м (2H, CH₂S). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 30.17 (NCH₃), 30.97 (Ad), 33.05 (CH₂S), 36.49 (Ad), 39.97 (Ad), 45.81 (CH), 51.71 (CH₂Cl), 60.70 (Ad), 110.39 (SCN), 165.00 (SC=O). Найдено, %: C 53.57; H 6.48; N 7.76; S 17.67. C₁₆H₂₃ClN₂O₂S₂. Вычислено, %: C 53.54; H 6.46; N 7.80; S 17.87.

***N*-(1-Адамантил)-*N*-метил-*S*-[3-(пирролидин-2,5-дион)-2-тиоцианопропил]карбамат (**3e**).** Получен из 4.0 г соли иммония **2e**. Выход 1.59 г (45%), желтое масло. ИК спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 2912, 2862, 2154, 1756, 1742, 1716, 1226, 1065. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.15–1.23 т [6H, 2CH₃(эфир)], 1.59–1.69 с [6H, 3CH₂(Ad)], 2.03–2.10 с [6H, 3CH₂(Ad)], 2.65–2.89 м (9H, 2CH₂N + NCH₃ + CH₂S), 3.55–3.85 м [4H, CH₂(эфир)], 3.89–4.05 м (H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 15.36 [CH₃(эфир)], 28.26 (Ad), 29.69 (Ad), 30.14 (NCH₃), 33.49 (CH₂S), 36.38 (Ad), 41.73 (CH₂N), 48.34 (CH), 60.52 (Ad), 65.94 [C=O(эфир)] 110.43 (SCN), 165.16 (SC=O), 177.25 (NC=O). Найдено, %: C 57.06; H 6.52; N 10.06; S 15.01. C₂₀H₂₇N₃O₃S₂. Вычислено, %: C 56.98; H 6.46; N 9.97; S 15.21.

1,3-Дитиолан-2-имины 4а–е (общая методика). В круглодонную колбу, снабженную механической мешалкой, капельной воронкой, термометром и ледяной баней помещали 7 мл (d_4^{20} 1.84) серной кислоты, 10 мл (d_4^{20} 1.04) уксусной кислоты и 8.2 ммоль третичного спирта (1-адамантанола для соединений **4а**, **с–е** и *трет*-бутанола для соединения **4б**), поддерживая температуру реакционной смеси не выше 15°C. В капельную воронку помещали 10 ммоль полученного ранее *N*-алкил-*N*-метил-*S*-(2-тиоцианопропил)карбамата и прибавляли по каплям к раствору третичного спирта в смеси серной и уксусной кислот так, чтобы температура была не выше 5°C, перемешивали в течение 1 ч и оставляли нагреваться до комнатной температуры на 1 сут. Затем реакционную массу выливали на лед, отфильтровывали не до конца прореагировавший третичный спирт и образовавшийся в ходе реакции *N*-алкил-*N*-метиламин и нейтрализовали карбонатом натрия до pH 9.0–11.0. Водный раствор экстрагировали хлороформом (3×30 мл), органический слой отделяли, сушили сульфатом натрия. Избыток хлороформа отгоняли на роторном испарителе, целевой продукт очищали вакуумной хроматографией на сухой колонке, в качестве элюента использовали смесь хлористого метилена с добавлением 1% метанола.

***N*-(1-Адамантил)-4-ацетилоксиметил-1,3-дитиолан-2-имин (4а)**. Получен из 2.52 г тиокарбамата **3а**. Выход 1.22 г (57%), масло желтого цвета. ИК спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 2970, 2927, 2851, 1743, 1601, 1224, 1031. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.56–1.74 с [6H, 3CH_{2(Ad)}], 1.89–1.95 м [3H, 3CH_(Ad)], 2.07–2.13 с [6H, 3CH_{2(Ad)}], 2.08 с (3H, CH₃), 3.20–3.41 м (2H, CH₂), 3.56–3.59 м (1H, CH), 4.25–4.29 м (2H, OCH₂). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 20.85 (CH₃), 29.75 (Ad), 30.88 (Ad), 34.19 (CH₂S), 36.49 (Ad), 40.93 (CH), 45.45 (Ad), 53.32 (CH₂O), 156.50, 157.50 (C=N_{E/Z}), 170.49, 170.51 (C=O_{E/Z}). Найдено, %: C 59.12; H 7.15; N 4.35; S 20.21. C₁₆H₂₃NO₂S₂. Вычислено, %: C 59.04; H 7.12; N 4.30; S 19.70.

***N*-(трет-Бутил)-4-ацетилоксиметил-1,3-дитиолан-2-имин (4б)**. Получен из 2.47 г тиокарбамата **3б**. Выход 0.96 г (48%), масло желтого цвета. ИК спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 2966, 2850, 1735, 1605, 1467, 1254, 1027. Спектр ЯМР ¹H

(CDCl₃), δ , м.д.: 1.40 с (9H, 3CH₃), 2.14 с (3H, CH₃), 2.95 с (3H, NCH₃), 3.23–3.27 м (2H, CH₂), 3.55–3.63 м (1H, CH), 4.35–4.47 м (2H, CH₂O). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 20.85 (CH₃), 28.43 (*t*-Bu), 45.28(CH), 34.48 (CH₂S), 58.23 (*t*-Bu), 63.91 (CH₂O), 158.38, 159.20 (C=N_{E/Z}), 170.52, 171.95 (C=O_{E/Z}). Найдено, %: C 48.66; H 6.84; N 5.77; S 26.68. C₁₀H₁₇NO₂S₂. Вычислено, %: C 48.55; H 6.93; N 5.66; S 25.92.

***N*-(1-Адамантил)-4-бензоилоксиметил-1,3-дитиолан-2-имин (4с)**. Получен из 2.67 г тиокарбамата **3с**. Выход 1.42 г (61%), желтые кристаллы, т.пл. 65–67°C. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 2916, 2851, 1718, 1596, 1451, 1271, 1065. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.62–1.67 м [6H, 3CH_(Ad)], 2.00–2.07 м [3H, 3CH_(Ad)], 2.44–2.58 м [6H, 3CH_{2(Ad)}], 2.88–3.07 м (2H, CH₂), 3.20–3.30 м (1H, CH), 4.36–4.61 м (2H, CH₂O), 7.42–8.04 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 30.20 (Ad), 30.96 (NCH₃), 36.44 (Ad), 36.44 (CH₂), 40.13 (CH), 58.39 (CH₂O), 64.59 (Ad), 128.48 (Ph), 128.51 (Ph), 129.77 (Ph), 133.30 (Ph), 149.50 (C=N), 166.34 (C=O). Найдено, %: C 65.06; H 6.56; N 3.55; S 16.49. C₂₁H₂₅NO₂S₂. Вычислено, %: C 65.08; H 6.50; N 3.61; S 16.55.

***N*-(1-Адамантил)-4-хлорметил-1,3-дитиолан-2-имин (4д)**. Получен из 3.47 г тиокарбамата **3д**. Выход 1.63 г (56%), кристаллы желтого цвета, т.пл. 53–55°C. ИК спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 2904, 2849, 1600, 1257, 1083. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.65–1.70 м [6H, 3CH_{2(Ad)}], 1.90–1.96 м [6H, 3CH_{2(Ad)}], 2.08 с [3H, 3CH_(Ad)], 2.40–3.68 м (2H, CH₂S), 3.79–3.87 м (2H, CH₂S), 4.17–4.88 м (2H, CH₂Cl). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 31.02 (Ad), 34.43 (CH₂S), 36.48 (Ad), 40.95 (Ad), 44.21 (CH₂Cl), 47.63 (CH), 58.99 (Ad), 156.40, 157.63 (C=N_{E/Z}). Найдено, %: C 55.76; H 6.62; N 4.61; S 20.26. C₁₄H₂₀ClNS₂. Вычислено, %: C 55.70; H 6.68; N 4.64; S 21.24.

***N*-(1-Адамантил)-4-(пирролидин-2,5-дион-1-метил)-1,3-дитиолан-2-имин (4е)**. Получен из 1.59 г тиокарбамата **3е**. Выход 0.77 г (48%), кристаллы белого цвета, т.пл. 167–169°C. ИК спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 2922, 2851, 1774, 1713, 1586, 1450, 1225. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.42 с (6H, C₆H₁₂), 1.66 с [6H, 3CH_{2(Ad)}], 1.91–1.99 т [6H, 3CH_{2(Ad)}], 2.16 с [3H, 3CH_(Ad)], 2.74–2.75 д (4H, CH₂N), 3.06–3.39 м (1H, CH), 3.81–3.98 м (2H,

CH₂N), 4.32–4.34 м (2H, CH₂N). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 26.99 [CH₂(циклогексан)], 28.22 (Ad), 29.74 (Ad), 36.49 (NCH₃), 41.39 (Ad), 42.59 (NCH₂), 53.18 (CH₂O), 58.92 (Ad), 156.50, 157.50 (C=N_{E/Z}), 170.49, 170.51 (C=O_{E/Z}). Найдено, %: С 59.36; Н 6.58; N 7.57; S 17.07. C₁₈H₂₄N₂O₂S₂. Вычислено, %: С 59.31; Н 6.64; N 7.68; S 17.59.

ВЫВОДЫ

Осуществлен синтез ряда 5-замещенных 1,3-оксатиолан-2-(*N*-алкил)иминов. Подобраны условия для эффективного раскрытия оксатиоланового цикла, в результате получен ряд новых *S*-(2-тиоцианопропил)-*N*-алкилкарбаматов. Взаимодействием последних с третичными спиртами в условиях реакции Риттера синтезированы соответствующие 5-замещенные 1,3-дитиолан-2-(*N*-алкил)имины. Наличие липофильного фрагмента, наряду с реакционноспособным заместителем в положении 5 оксатиоланового цикла, а также основного атома азота, позволяет использовать данные соединения в качестве структурных блоков для создания новых биологически активных соединений.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием научного 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

- Lednicer D. *Five-Membered Heterocycles, in The Organic Chemistry of Drug Synthesis*. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc. **2007**, 7.
- Rodriguez J., Bonne D. *Stereoselective Multiple Bond-Forming Transformations in Organic Synthesis*. Hoboken: John Wiley & Sons, **2015**. doi 10.1002/9781119006220
- Mlosto G., Heimgartner H. *Curr. Org. Chem.* **2011**, 15, 675–693. doi 10.2174/138527211794518961
- Shiryayev A., Shiryayev V., Korlukov A., Khamitova D. *Synthesis*. **2011**, 19, 3204. doi 10.1055/s-0030-1260175
- Mansour T.S., Evans C.A., Siddiqui M.A., Charron M., Zacharie B., Nguyen-Ba N., Lee N., Korba B. *Nucleosid. Nucleotid.* **1997**, 16, 993–1001. doi 10.1080/07328319708006122
- Nguyen-Ba N., Brown W.L., Laval Chan, Lee N., Brasili L., Lafleur D., Zacharie B. *Chem. Commun.* **1999**, 13, 1245–1246. doi 10.1039/A901927H
- Nguyen-Ba N., Brown W.L., Lee N., Zacharie B. *Synthesis*. **1998**, 5, 759–762. doi 10.1055/s-1998-2065
- Mandala D., Lal N., Kumar L., Kushwaha B., Gupta S., Kumar L., Bala V., Yadav S.K., Singh P., Singh N., Maikhuri J.P., Sankhwar S.N., Shukla P.K., Siddiqui I., Gupta G., Sharma V.L. *Chem. Med. Chem.* **2015**, 10, 1739. doi 10.1002/cmdc.201500291
- Diaz P., Huang W., Keyari C.M., Buttrick B., Price L., Guilloteau N., Tripathy S., Sperandio V.G., Fronczek F.R., Astruc-Diaz F., Isoherranen N. *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 2579. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b01780
- Belei D., Bicu E., Jones P.G., Birsa M.L. *Synlett*. **2010**, 6, 931–933. doi 10.1055/s-0029-1219547
- Belei D., Bicu E., Jones P.G., Birsa M.L. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, 48, 129–134. doi 10.1002/jhet.529
- Liu Y., Saha S., Vignon S.A., Flood A.H., Stoddart J.F. *Synthesis*. **2005**, 19, 3437–3445. doi 10.1055/s-2005-918468
- Ширяев А.К. *ЖОрХ*. **2003**, 39, 1806. doi 10.1023/B:RUJO.0000019752.39928.3a
- Ширяев А.К., Крыслов И.Ю. *ЖОрХ*. **2002**, 38, 1433–1434. [Shiryayev A.K., Krysllov I.Y. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, 38, 1382–1383.] doi 10.1023/A:1021636704131
- Leuschner J., Schaefer H., Leuschner F. *Eur. J. Med. Chem.* **1994**, 29, 241. doi 10.1016/0223-5234(94)90042-6
- Pedersen D.S., Rosenbohm C. *Synthesis*. **2001**, 16, 2431–2434. doi 10.1055/s-2001-18722
- Castanheiro T., Suffert J., Donnard M., Gulea M. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 494–505. doi 10.1039/c5cs00532a

Synthesis of 4-Substituted *N*-Alkyl-1,3-dithiolan-2-imines

V. A. Shiryayev^{a, *}, I. A. Borisova^b, and A. K. Shiryayev^a

^a Samara State Technical University, ul. Kuybisheva, 153, Samara, 443100 Russia

*e-mail: shiryayev.va@samgtu.ru

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

Received March 3, 2021; revised March 13, 2021; accepted March 14, 2021

From *N*-alkyl-1,3-oxathiolan-2-imines under reaction with potassium thiocyanate *S*-(2-thiocyanopropyl)-*N*-alkylcarbamates were obtained. The reaction of thiocarbamates with tertiary alcohols under Ritter reaction conditions yielded 4-substituted *N*-alkyl-1,3-dithiolan-2-imines.

Keywords: oxathiolanes, dithiolanes, thiocarbamates

СИНТЕЗ АДАМАНТИЛИРОВАННЫХ САЛИЦИЛОВЫХ КИСЛОТ

© 2021 г. Э. А. Шокова, В. В. Ковалев*

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1/3
*e-mail: kovalev@petrol.chem.msu.ru

Поступила в редакцию: 28.02.2021 г.

После доработки 08.03.2021 г.

Принята к публикации 10.03.2021 г.

5-[3(4)-R-1-Адамантил]салициловые кислоты [R = H, алкил, арил, OH, NHC(S)NH₂] получены электрофильными реакциями гидрокси- и бромадамантанов с салициловой кислотой или 5-(3-гидрокси-1-адамантил)салициловой кислоты с C- и N-нуклеофилами в среде трифторуксусной кислоты. Показана возможность селективного гидроксирования адамантанового ядра в 5-(1-адамантил)салициловой кислоте серной кислотой в трифторуксусном ангидриде.

Ключевые слова: салициловая кислота, 5-[3(4)-R-1-адамантил]салициловые кислоты, 3(4)-R-1-гидроксиадамантаны, трифторуксусная кислота, трифторуксусный ангидрид, трифторметансульфоновая кислота

DOI: 10.31857/S0514749221070090

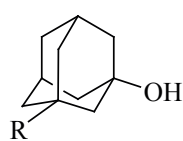
ВВЕДЕНИЕ

Интенсивное развитие химии адамантана обусловлено широким практическим использованием его производных в медицинской химии, химии полимеров, нанотехнологиях и катализе [1–3]. Яркий пример – синтез и открытие в начале 1960-х гг. противовирусных свойств 1-аминоадамантана, что положило начало медицинской химии производных адамантана [4]. В настоящее время соединения на основе адамантана применяются в качестве противовирусных препаратов, для лечения неврологических заболеваний, сахарного диабета 2 типа [5]. Модификация гипокликемических мочевины, анаболических стероидов, нуклеозидов введением в их молекулы адамантана была использована для улучшения фармакокинетики, повышения липофильности и стабильности препаратов [1]. Что касается салициловой кислоты **1** и ее производных (аспирин, метилсалицилат, *n*-аминосалициловая кислота, никлозамид, анакардовые кислоты), то они обладают различными видами биологической активности, однако прежде всего известны как не-

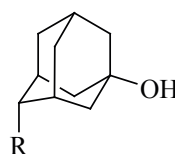
стероидные противовоспалительные лекарственные средства [6].

Данных о синтезе и биологической активности адамантилсодержащих салициловых кислот практически нет. Известно лишь, что 5-(1-адамантил)-салициловая кислота может быть получена из салициловой кислоты (10 экв) и 1-бромадамантана при 170°C [7]. Оказалось, что это соединение проявляет умеренную фунгицидную и антибактериальную активность, и практически не обладает анальгетическими и противовоспалительными свойствами, которые в незначительной степени наблюдаются у ее производных – метилсалилата и 2,6-дихлоранилида этой кислоты. Недавно было также показано, что амиды 5-(1-адамантил)салициловой кислоты могут эффективно ингибировать сумоилирование белков [8].

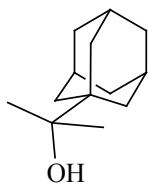
Ранее нами показано, что адамантирование различных C-, N- и P-нуклеофилов 1-гидрокси- и 1-бромадаманами в среде трифторуксусной кислоты (TFA) выступает эффективным методом синтеза C-адамантилированных аренов [9], гетероци-



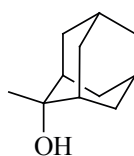
2a–e, R = H (**a**), 4-MeC₆H₄ (**b**),
3,4-Me₂C₆H₃ (**c**), 4-MsC₆H₄ (**d**), *n*-Pr (**e**).



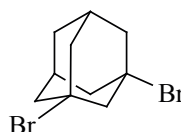
3a, b, R = MeC₆H₄ (**a**), 4-ClC₆H₄ (**b**).



4



5



6

Адамантилирующие агенты, использованные в работе

клов [10], адамантилалкилкарбинолов [11] и олефинов [12, 13], *N*-(3-*R*-1-адамантил)амидов [14] и 3-*R*-1-адамантилдихлорфосфонатов [15].

Настоящая работа посвящена синтезу адамантилсалициловых кислот. Было изучено адамантирование салициловой кислоты **1** в TFA адамантилирующими агентами различных типов – 3-*R*-1-гидроксиадамантами **2**, (*Z*)-4-*R*-1-гидроксиадамантами **3**, 1-адамантилдиметилкарбинолом (**4**), 2-метил-2-гидроксиадамантаном (**5**) и 1,3-дибромадамантаном (**6**) (см. рисунок).

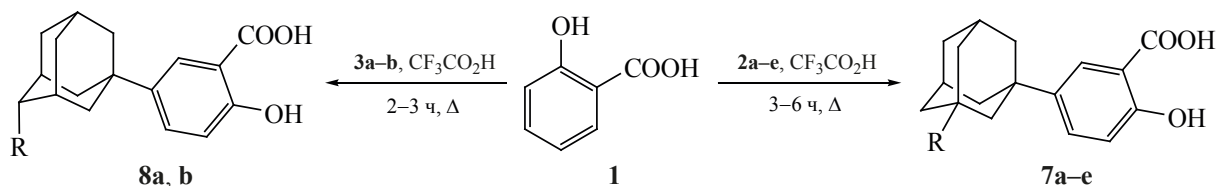
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оказалось, что взаимодействие салициловой кислоты с 3-*R*-1-гидроксиадамантами **2a–e** и (*Z*)-4-*R*-1-гидроксиадамантами **3a, b** приводит к образованию с высокими выходами соответствующих адамантилированных салициловых кислот **7a–e** и **8a, b** [мольные соотношения реагентов **1–2(3)–CF₃COOH** = 1.05:1:8.5, 95±5°C, 2–6 ч] (схема 1).

Известно [16], что для (*Z*)-4-*R*-1-гидроксиадамтанов **3**, которые получают в результате стереоселективной изомеризации 2-арил-2-гидроксиадамтанов в TFA, при длительном нагревании может наблюдаться незначительная конверсия в (*E*)-изомеры. Полученные салициловые кислоты **5** имеют 1,4-(*Z*)-ориентацию заместителей в адамантановом ядре, что говорит о том, что спирты **4** в процессе адамантирования сохраняют (*Z*)-конфигурацию.

Ранее нами показано [17, 18], что 1-адамантилдиметилкарбинол (**4**) и 2-метил-2-гидроксиадамтан (**5**) при нагревании в TFA региоселективно изомеризуются в 3-изопропил-1-гидроксиадамтан и эквимолекулярную смесь (*Z*)- и (*E*)-изомеров 4-метил-1-гидроксиадамтана, соответственно. Мы использовали спирты **4** и **5** в синтезе адамантилированных салициловых кислот **9** и **10**, которые получают в результате последовательных электрофильных реакций изомеризации исходных

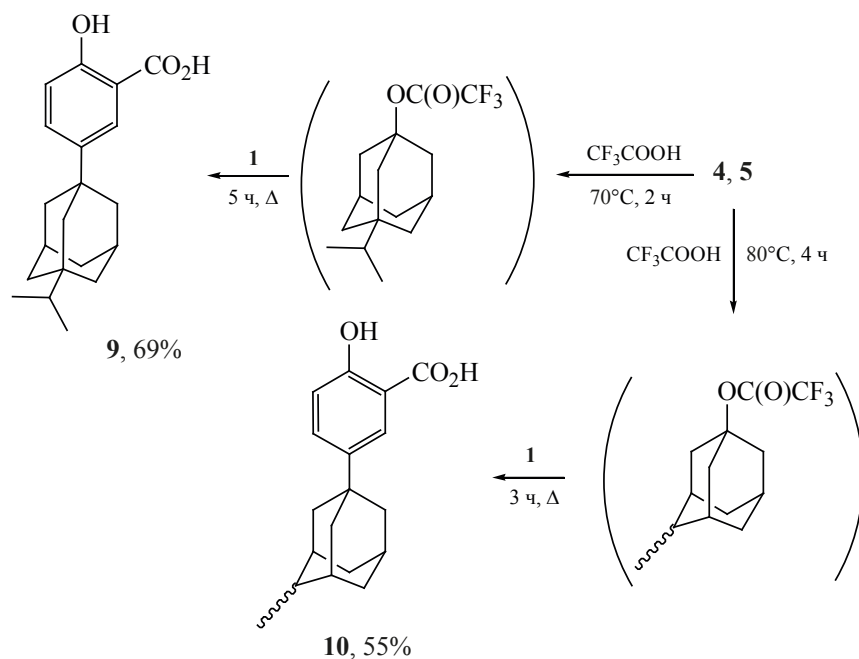
Схема 1



8a, R = (*Z*)-4-MeC₆H₄, 32%
8b, R = (*Z*)-4-ClC₆H₄, 89%

7a, R = H, 76%
7b, R = 4-MeC₆H₄, 69%
7c, R = 3,4-Me₂C₆H₃, 82%
7d, R = 4-MeSO₂C₆H₄, 71%
7e, R = *n*-Pr, 92%

Схема 2



спиртов и последующего адамантирования салициловой кислоты без выделения промежуточно образующихся трифторацетатов (схема 2).

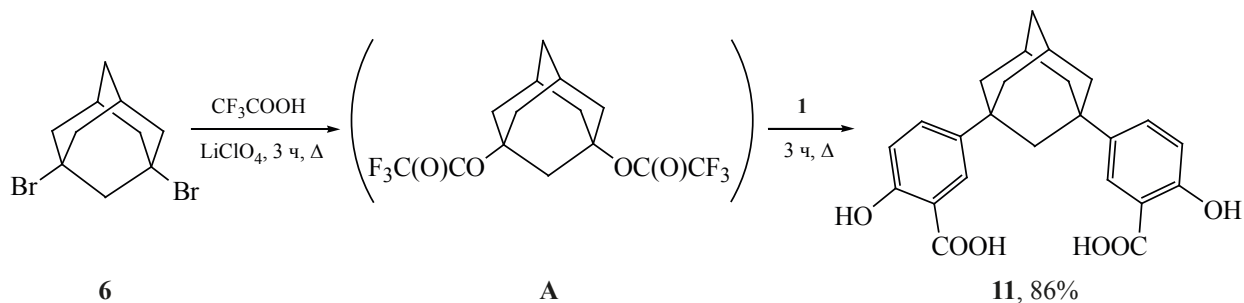
Известно [19, 20], что 1,3-дигидроксиадамантан может быть использован как бисэлектрофил для адамантирования *C*- и *N*-нуклеофилов в среде CF_3COOH , однако наиболее привлекательно – использование для этой цели более доступного и дешевого 1,3-дибромадамантана. Ранее мы показали, что 1-бромадамантан при кипячении в TFA в результате трифторацетолита количественно образует 1-трифторацетоксиадамантан и может быть использован для адамантирования различных нуклеофилов [21]. Оказалось, что кипячение 1,3-дибромадамантана (**6**) в CF_3COOH в присутствии каталитических количеств LiClO_4 с последующим добавлением салициловой кис-

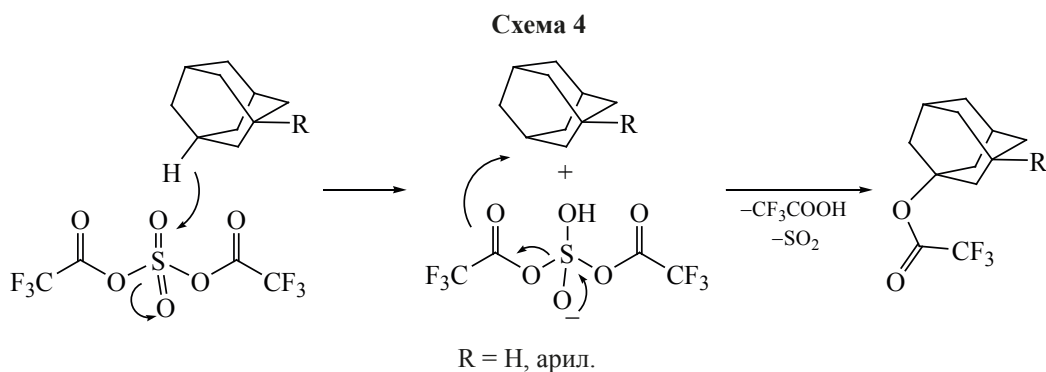
лоты дает 1,3-ди(4-гидрокси-3-карбоксифенил)-адамантан (**11**) с выходом 86%. Реакция на первой стадии сопровождается растворением дибромидов в CF_3COOH с выделением HBr и вероятным образованием 1,3-бис(трифторацетокси)адамантана **A**, который и адамантирует салициловую кислоту (схема 3).

Была также изучена возможность адамантирования 1-гидроксиадамантаном метилового эфира салициловой кислоты, однако реакция сопровождается гидролизом сложноэфирной группы и целевой метилат 5-(1-адамантил)салициловой кислоты (**12**) был получен с низким выходом 25%.

Альтернативный подход к полифункциональным адамантилсалициловым кислотам – использование в качестве адамантилирующего агента

Схема 3





гидроксированной 5-(1-адамантил)салициловой кислоты **7a**. Ранее мы разработали простой и эффективный метод гидроксирования адамантана и его 3-арилзамещенных производных серной кислотой в трифторукусном ангидриде (TFAA) [22]. Окислителем в этой реакции выступает бис(трифторацетил)сульфат, который легко образуется при взаимодействии серной кислоты с избытком TFAA (схема 4) [23].

Оказалось, что при окислении соединения **7a** серной кислотой при одновременном смешении всех компонентов реакции, как было описано для адамантана и 1-ариладамантов с электроноакцепторными заместителями, 5-(3-гидрокси-1-адамантил)салициловая кислота (**13**) образуется с низким выходом [24]. Это может быть связано с образованием побочных продуктов реакции в результате сульфирования ароматического заместителя. Для того чтобы избежать сульфирования, мы изменили порядок смешения реагентов: сначала кипячением кислоты **7a** с TFAA был получен трифторацетат **B**, затем была добавлена серная кислота и реакционную смесь нагревали еще 2 ч. Выход гидроксикислоты **13** составил 82% (схема 5).

Синтезированная гидроксикислота **13** была использована в электрофильных реакциях адамантирования различных *C*- и *N*-нуклеофилов – катехола, резорцинарена, 2,6-ди(*трет*-бутил)фенола и

тиомочевины (схема 6). В большинстве случаев с высокими выходами были получены ожидаемые 1,3-дизамещенные адамантаны – катехол **14a**, резорцин **14b** и тиомочевина **14d**. Реакция спирта **13** с 2,6-ди(*трет*-бутил)фенолом сопровождается элиминированием одной из *трет*-бутильных групп и образованием моно-*трет*-бутилированного фенола **14c** с выходом 31%.

Также получены производные синтезированных адамантилсалициловых кислот (схема 7). На основе 5-(1-адамантил)салициловой кислоты **7a** были синтезированы ранее неизвестные морфолид **15** и аспирин **16a**. При получении адамантиласпирина **16a** сначала был использован известный метод ацилирования укусным ангидридом в присутствии концентрированной серной кислоты при нагревании, применяемый при получении аспирина. Однако целевой продукт **16a** в этих условиях образуется с умеренным выходом (52%) и вызывает затруднение его очистка от исходной кислоты **7a**. Мы нашли, что количественно ацилирование укусным ангидридом фенольного гидроксила в 5-(1-адамантил)салициловой кислоте происходит в присутствии трифторметансульфоновой кислоты (TfOH), причем реакция протекает быстро и при комнатной температуре. Мы использовали этот способ для получения адамантилсодержащих аспиринов **16a–e** из кислот **7a**, **e**, **9**, **11** и **13**. В ре-

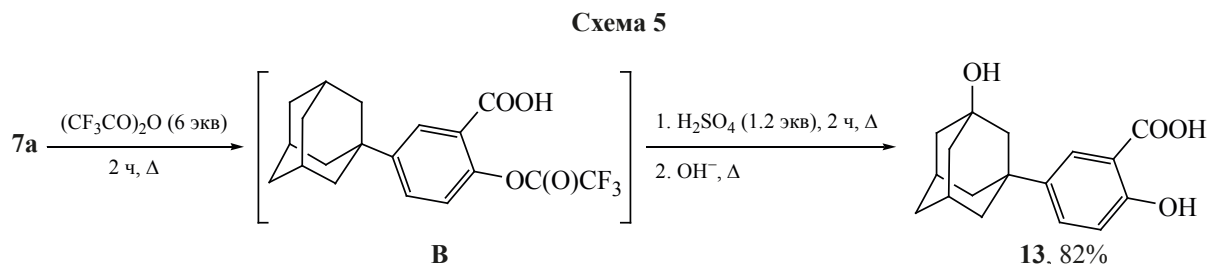
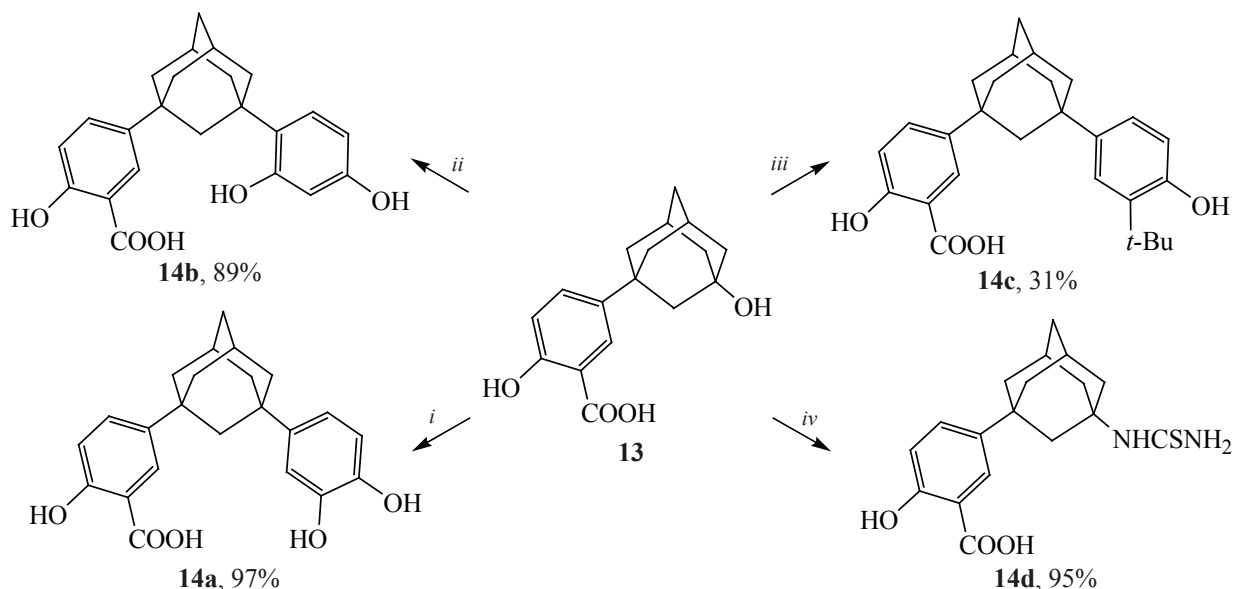


Схема 6



Реагенты и условия: *i*, катехол, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 65°C , 24 ч; *ii*, резорцин, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, rt, 72 ч; *iii*, 2,6-ди(*tert*-бутил)фенол, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, rt, 120 ч; *iv*, тиомочевина, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 100°C , 7 ч.

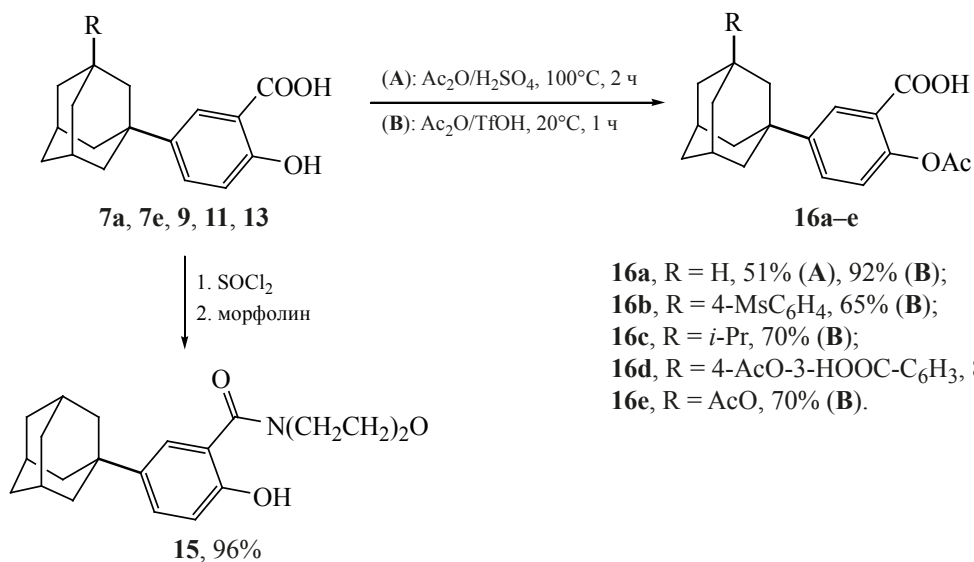
акции с гидроксикислотой **13** происходит ацилирование как фенольного гидроксила, так и гидроксильной группы в адамантановом ядре с образованием диацилированного производного **16e**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H (400 МГц) и ^{13}C (100 МГц) были зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 400 (США) в CDCl_3 и $\text{DMCO}-d_6$, в качестве внутреннего стандарта использовали сиг-

налы растворителя. ТСХ-анализ проводили на пластинках Merck DC Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄, проявитель – УФ (254 нм). Для препаративной колоночной хроматографии был использован силикагель Merck Kieselgel 40/60. CF_3COOH была перегнана перед использованием над конц. H_2SO_4 . 3-(4-Метилфенил)-1-адамантанол (**2b**) [14], 3-(3,4-диметилфенил)-1-адамантанол (**2c**) [14], 3-(4-метилфенил)-1-адамантанол (**2d**) [14], (*Z*)-4-(4-

Схема 7



16a, R = H, 51% (A), 92% (B);
16b, R = 4-MsC₆H₄, 65% (B);
16c, R = *i*-Pr, 70% (B);
16d, R = 4-AcO-3-HOOC-C₆H₃, 81% (B);
16e, R = AcO, 70% (B).

метилфенил)-1-адамантанол (**3a**) [16], (*Z*)-4-(4-хлорфенил)-1-адамантанол (**3b**) [16], 2-(1-адамантил)-2-пропанол (**4**) [25], 2-метил-2-адамантанол (**5**) [18] и 1,3-дибромадамантан (**6**) [26] были получены по описанным ранее методикам.

Адамантирование салициловой кислоты 3(4)-R-1-гидроксиадамантанами 2, 3 (общая методика). Смесь 3(4)-R-1-гидроксиадамантана (1 экв), салициловой кислоты (1.05 экв) и CF₃COOH (8.5 экв) нагревали в течение 2–6 ч при 90–100°C. Реакционную смесь разлагали водой, выпавший осадок отфильтровывали, промывали горячей водой, диэтиловым эфиром и сушили.

5-(1-Адамантил)салициловая кислота (7a). Получена из 4.56 г (30 ммоль) 1-гидроксиадамантана (**2a**), салициловой кислоты (4.35 г, 31.5 ммоль) и CF₃COOH (19.5 мл, 255 ммоль) при 90±5°C в течение 6 ч. Выход 6.2 г (76%), белое твердое вещество, т.пл. 254–256°C из толуола (263–264°C [7]). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.63–1.65 м (6H), 1.74 уш.с (6H), 1.96 уш.с (3H), 6.85 д (1H, *J* 8.0 Гц), 7.47 д.д (1H, *J* 4.0, 8.0 Гц), 7.66 д (1H, *J* 4.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 28.3, 35.0, 36.0, 42.6, 112.1, 116.8, 125.7, 132.6, 141.7, 159.1, 172.1 (COOH). Найдено, %: С 74.59; Н 7.30. C₁₇H₂₀O₃. Вычислено, %: С 74.97; Н 7.40. *M* 272.34.

5-[3-(*n*-Толил)-1-адамантил]салициловая кислота (7b). Получена из 0.96 г (4 ммоль) 3-(*n*-толил)-1-гидроксиадамантана (**2b**), салициловой кислоты (0.58 г, 4.2 ммоль) и CF₃COOH (4.53 мл, 60 ммоль) при 90±5°C в течение 3 ч. Выход 1.0 г (69%), белое твердое вещество, т.пл. 237–239°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.67–1.86 м (12H), 2.19 уш.с (2H), 2.23 с (3H, CH₃), 6.88 д (1H, *J* 10.0 Гц), 7.07 д (2H, *J* 12.0 Гц), 7.23 д (2H, *J* 12.0 Гц), 7.56 д.д (1H, *J* 4.0, 10.0 Гц), 7.73 д (1H, *J* 4.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 20.5 (CH₃), 29.0, 35.2, 36.2, 36.5, 41.5, 41.6, 48.6, 112.2, 116.9, 124.6, 125.8, 125.8, 128.7, 132.8, 134.4, 141.2, 147.3, 159.1, 172.1 (COOH). Найдено, %: С 79.03; Н 7.07. C₂₄H₂₆O₃. Вычислено, %: С 79.53; Н 7.23. *M* 362.46.

5-[3-(3,4-Диметилфенил)-1-адамантил]салициловая кислота (7c). Получена из 0.256 г (1 ммоль) 3-(3,4-диметилфенил)-1-гидроксиадамантана (**2c**), салициловой кислоты (0.144 г,

1.05 ммоль) и CF₃COOH (1.3 мл, 17 ммоль) при 90±5°C в течение 4 ч. Выход 0.31 г (82%), белое твердое вещество, т.пл. 262–263°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.70 уш.с (2H), 1.79–1.88 м (10H), 2.15 с (3H, CH₃), 2.19 с (3H, CH₃), 2.21 уш.с (2H), 6.90 д (1H, *J* 12.0 Гц), 7.02–7.08 м (2H), 7.14 уш.с (1H), 7.60 д.д (1H, *J* 4.0, 12.0 Гц), 7.71 д (1H, *J* 4.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 18.9 (CH₃), 19.7 (CH₃), 29.0, 35.2, 36.2, 36.4, 41.6, 41.7, 48.7, 112.2, 116.9, 122.0, 125.8, 126.0, 129.2, 132.8, 133.2, 135.6, 141.3, 147.8, 159.2, 172.1 (COOH). Найдено, %: С 79.28; Н 7.09. C₂₅H₂₈O₃. Вычислено, %: С 79.75; Н 6.94. *M* 376.49.

5-[3-(4-Мезилфенил)-1-адамантил]салициловая кислота (7d). Получена из 0.306 г (1 ммоль) 3-(*n*-тозил)-1-гидроксиадамантана (**2d**), салициловой кислоты (0.144 г, 1.05 ммоль), LiClO₄ (20 мг) в CF₃COOH (1.3 мл, 17 ммоль) при 95±5°C в течение 3 ч. Выход 1.0 г (71%), белое твердое вещество, т.пл. 237–239°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.70–1.96 м (12H), 2.23 уш.с (2H), 3.17 с (3H, CH₃), 6.89 д (1H, *J* 8.0 Гц), 7.59 д.д (1H, *J* 4.0, 8.0 Гц), 7.67 д (2H, *J* 8.0 Гц), 7.74 д (1H, *J* 4.0 Гц), 7.85 д (2H, *J* 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 28.9, 35.0, 36.1, 37.9, 41.1, 41.4, 43.7, 47.9, 112.3, 116.9, 125.8, 125.9, 126.1, 127.0, 132.7, 138.2, 140.9, 156.1, 159.3, 172.1 (COOH). Найдено, %: С 66.93; Н 6.07; S 7.25. C₂₄H₂₆O₅S. Вычислено, %: С 67.58; Н 6.14; S 7.52. *M* 426.15.

5-(3-*n*-Пропил-1-адамантил)салициловая кислота (7e). Получена из 0.194 г (1 ммоль) 3-*n*-пропил-1-гидроксиадамантана (**2e**), салициловой кислоты (0.144 г, 1.05 ммоль), в CF₃COOH (0.65 мл, 8.5 ммоль) при 90±5°C в течение 3 ч. Выход 0.29 г (92%), белое твердое вещество, т.пл. 237–239°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 0.84 т (3H, CH₃, *J* 8.0 Гц), 1.08–1.10 м (2H, CH₂CH₂), 1.23 м (2H, CH₂CH₂), 1.44–1.49 м (6H), 1.57–1.77 м (6H), 2.08 уш.с (2H), 6.88 д (1H, *J* 8.0 Гц), 7.53 д.д (1H, *J* 4.0, 8.0 Гц), 7.69 д (1H, *J* 4.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 15.0, 15.3, 28.7, 33.0, 35.7, 35.9, 37.7, 40.9, 42.2, 46.5, 47.8, 112.2, 116.8, 125.8, 132.7, 141.4, 159.1, 172.1 (COOH). Найдено, %: С 76.77; Н 8.19. C₂₀H₂₆O₃. Вычислено, %: С 76.40; Н 8.33. *M* 314.42.

5-[(*Z*)-4-(*n*-Толил)-1-адамантил]салициловая кислота (8a). Получена из 1.0 г (4.13 ммоль)

(*Z*)-4-(*n*-толил)-1-гидроксиадамантиана (**3a**), салициловой кислоты (0.57 г, 4.13 ммоль) и CF₃COOH (3.8 мл, 50 ммоль) при 90±5°C в течение 2 ч. Выход 0.48 г (32%), белое твердое вещество, т.пл. 275–276°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.61–1.91 м (10H), 2.06 уш.с (1H), 2.22 с (3H, CH₃), 2.58 уш.с (2H), 2.86 с (1H), 6.83 д (1H, *J* 10.0 Гц), 7.10 д (2H, *J* 12.0 Гц), 7.21 д (2H, *J* 12.0 Гц), 7.37 д.д (1H, *J* 4.0, 10.0 Гц), 7.56 д (1H, *J* 4.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 20.5 (CH₃), 27.9, 31.0, 35.0, 36.9, 37.3, 43.2, 44.6, 112.1, 116.9, 125.5, 126.3, 128.9, 132.4, 134.1, 140.1, 141.4, 159.2, 172.0 (COOH). Найдено, %: С 79.94; Н 7.74. C₂₄H₂₆O. Вычислено, %: С 79.53; Н 7.23. *M* 362.46.

5-[(*Z*)-4-(*n*-Хлорфенил)-1-адамантил]салициловая кислота (8b**). Получена из 0.526 г (2 ммоль) (*Z*)-4-(*n*-хлорфенил)-1-гидроксиадамантиана (**3b**), салициловой кислоты (0.276 г, 2 ммоль) и CF₃COOH (1.3 мл, 17 ммоль) при 90±5°C в течение 2 ч. Выход 0.68 г (89%), белое твердое вещество, т.пл. 258–260°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.64–1.88 м (10H), 2.04 с (1H), 2.58 уш.с (2H), 2.86 с (1H), 6.83 д (1H, *J* 8.0 Гц), 7.35–7.32 м (5H), 7.56 д (1H, *J* 4.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 27.8, 30.9, 35.0, 36.7, 37.2, 43.2, 44.5, 112.0, 116.9, 125.5, 128.2, 128.5, 130.0, 132.4, 141.2, 142.2, 159.2, 171.9 (COOH). Найдено, %: С 72.54; Н 5.74. C₂₃H₂₃ClO₃. Вычислено, %: С 72.15; Н 6.05. *M* 382.88.**

5-(3-изо-Пропил-1-адамантил)салициловая кислота (9**)**. Смесь 0.58 г (3 ммоль) (1-адамантил)-диметилкарбинола (**4**) и CF₃COOH (2.28 мл, 30 ммоль) нагревали при 70±5°C 2 ч, после чего добавляли салициловую кислоту (0.46 г, 3.3 ммоль) и смесь кипятили еще 5 ч. Реакционную смесь разлагали водой, выпавший осадок отфильтровывали, промывали горячей водой, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0.65 г (69%), белое твердое вещество, т.пл. 175–178°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 0.78 д [6H, СН(CH₃)₂, *J* 8.0 Гц], 1.19–1.26 м [1H, СН(CH₃)₂], 1.42–1.80 м (12H), 2.09 уш.с (2H), 6.87 д (1H, *J* 8.0 Гц), 7.51 д.д (1H, *J* 4.0, 8.0 Гц), 7.69 д (1H, *J* 4.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 16.3 (CH₃), 28.7, 35.0, 35.8, 35.9, 37.1, 37.7, 42.2, 44.9, 112.3, 116.8, 125.8, 132.6, 141.5, 159.2, 172.1 (COOH). Найдено, %: С 76.63; Н 8.07. C₂₀H₂₆O₃. Вычислено, %: С 76.40; Н 8.33. *M* 314.42.

5-[(*Z,E*)-4-Метил-1-адамантил]салициловая кислота (10**)**. Смесь 0.5 г (3 ммоль) 2-метил-2-гидроксиадамантиана (**5**) и CF₃COOH (2 мл, 26 ммоль) нагревали при 80±5°C в течение 4 ч, добавляли салициловую кислоту (0.52 г, 3.7 ммоль) и нагревали в течение 3 ч при 90±5°C. Реакционную массу выливали в воду, осадок отфильтровывали, отмывали водой до нейтральной реакции, кипятили с 10 мл гексана, твердый остаток отфильтровывали. Выход 0.47 г (55%), белое твердое вещество, т.пл. 218–220°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 0.99 д (1.5H, *J* 8.0 Гц), 1.03 д (1.5H, *J* 8.0 Гц), 2.02–1.55 м (14H), 6.87–6.89 м (1H), 7.51–7.54 м (1H), 7.68–7.70 м (1H). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 18.1, 18.6, 27.9, 28.3, 29.7, 33.5, 33.7, 34.1, 34.9, 35.2, 36.2, 37.2, 37.3, 37.6, 43.4, 43.6, 44.1, 112.1, 116.8, 116.9, 125.6, 125.8, 132.6, 132.7, 141.4, 141.7, 159.1, 159.2, 172.1 (COOH). Найдено, %: С 75.59; Н 7.70. C₁₈H₂₂O₃. Вычислено, %: С 75.50; Н 7.74. *M* 286.37.

1,3-Ди(3-карбокси-4-гидроксифенил)адамантиан (11**)**. Смесь 1.5 г (5 ммоль) 1,3-дибромадамантиана (**6**), CF₃COOH (6.46 мл, 85.0 ммоль) и LiClO₄ (0.04 г, 0.4 ммоль) кипятили в течение 3 ч при 95±5°C, затем к реакционной смеси прибавляли салициловую кислоту (1.38 г, 10 ммоль) и кипятили еще 3 ч. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывали, промывали водой, эфиром и сушили. Выход 1.75 г (86%), белое твердое вещество, т.пл. 284–286°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.59–1.90 м (12H), 2.19–2.21 м (2H), 6.88 д (2H, *J* 8.0 Гц), 7.57 д.д (2H_{аром}, *J* 4.0, 8.0 Гц), 7.73 д (2H, *J* 4.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 28.9, 35.0, 36.2, 41.4, 48.5, 112.2, 116.9, 125.8, 132.8, 141.1, 159.2, 172.1 (COOH). Найдено, %: С 70.89; Н 5.96. C₂₄H₂₄O₆. Вычислено, %: С 70.57; Н 5.92. *M* 408.44.

5-(1-Адамантил)метилсалицилат (12**)**. Смесь 1-адамантианола (0.6 г, 4 ммоль) и метилсалицилата (0.6 г, 4 ммоль) в CF₃COOH (2.5 мл, 34 ммоль) нагревали в течение 5 ч при 95±5°C. Реакционную смесь разлагали водой, экстрагировали хлористым метиленом и сушили. Остаток после упаривания перекристалizовывали из *n*-гептана. Выход 1.86 г (25%), белое твердое вещество, т.пл. 110–113°C (113–115°C [7]). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.73–1.78 м (6H), 1.88 уш.с (6H), 2.11 уш.с (3H),

3.96 с (3H, CH₃), 6.94 д (1H, *J* 8.0 Гц), 7.50 д.д (1H, *J* 4.0, 8.0 Гц), 7.78 д (1H, *J* 4.0 Гц), 10.62 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 28.5, 35.1, 36.3, 42.8, 51.8 (OCH₃), 111.2, 116.7, 125.3, 132.4, 141.9, 159.1, 170.4 (COOH).

5-(3-Гидрокси-1-адамантил)салициловая кислота (13). 5-(1-Адамантил)салициловую кислоту (**7a**) (1.09 г, 4 ммоль) кипятили до полного растворения в ТФАА (3.4 мл, 24 ммоль) в течение 2 ч, затем добавляли конц. H₂SO₄ (0.26 мл, 5 ммоль), кипячение продолжали еще 2 ч, после чего ангидрид отгоняли. К остатку прибавляли 1 н. NaOH до щелочной реакции и нагревали при 80±5°C в течение 2 ч. После охлаждения смесь подкисляли конц. HCl, осадок отфильтровывали, промывали водой и эфиром (2×3 мл). Выход 0.95 г (82%), белое твердое вещество, т.пл. 228–230°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.49–1.52 м (2H), 1.55–1.68 м (10H), 2.15 уш.с (2H), 6.87 д (1H, *J* 8.0 Гц), 7.47 д.д (1H, *J* 4.0, 8.0 Гц), 7.66 д (1H, *J* 4.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 30.3, 34.8, 38.6, 41.6, 44.0, 50.4, 67.2, 112.2, 116.9, 125.7, 132.7, 140.6, 159.1, 172.0 (COOH). Найдено, %: С 70.63; Н 7.07. C₁₇H₂₀O₄. Вычислено, %: С 70.81; Н 6.99. *M* 288.34.

5-[3-(3,4-Дигидроксифенил)-1-адамантил]салициловая кислота (14a). Смесь кислоты **13** (0.29 г, 1 ммоль), катехола (0.66 г, 6 ммоль) и CF₃COOH (3.24 мл, 42 ммоль) нагревали при 65°C в течение 24 ч. После окончания реакции CF₃COOH отгоняли, к остатку добавляли воду, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Выход 0.37 г (97%), светло-желтое твердое вещество, т.пл. 263–265°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.65 уш.с (2H), 1.75–1.83 м (10H), 2.18 уш.с (2H), 6.60–6.69 м (2H), 6.76–6.79 м (1H), 6.90 д (1H, *J* 9.0 Гц), 7.58 д.д (1H, *J* 4.0 9.0 Гц), 7.74 д (1H, *J* 4.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 29.1, 35.3, 36.1, 36.3, 41.8, 42.0, 49.0, 112.2, 112.5, 115.2, 115.4, 116.9, 125.8, 132.76 141.3, 141.7, 143.0, 144.7, 159.2, 172.1 (COOH). Найдено, %: С 72.83; Н 6.07. C₂₃H₂₄O₅. Вычислено, %: С 72.61; Н 6.36. *M* 380.43.

5-[3-(2,4-Дигидроксифенил)-1-адамантил]салициловая кислота (14b). Смесь соединения **13** (0.29 г, 1 ммоль), резорцинарина (0.55 г, 5 ммоль), CF₃COOH (1.08 мл, 24 ммоль) и дихлорэтана

(2 мл) выдерживали при комнатной температуре 72 ч. Реакционную смесь упаривали и разлагали водой, выпавший осадок отфильтровывали, тщательно промывали водой и сушили. Выход 0.34 г (89%), светло-коричневое твердое вещество, т.пл. 239–241°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.68 уш.с (2H), 1.79 уш.с (4H), 1.89–1.92 м (2H), 2.07 м (4H), 2.16 уш.с (2H), 6.13 д (1H, *J* 8.0 Гц), 6.24 уш.с (1H), 6.83 д (1H, *J* 8.0 Гц), 6.88 д (1H, *J* 8.0 Гц), 7.52 д.д (1H, *J* 4.0, 8.0 Гц), 7.73 д (1H, *J* 4.0 Гц), 8.96 уш.с (1H, OH), 9.08 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 29.1, 35.7, 36.1, 36.5, 42.2, 45.8, 103.7, 105.7, 112.4, 116.8, 125.8, 126.0, 126.5, 132.6, 141.7, 156.1, 156.7, 159.1, 172.2 (COOH). Найдено, %: С 72.53; Н 6.77. C₂₃H₂₄O. Вычислено, %: С 72.61; Н 6.36. *M* 380.43.

5-[3-(3-трет-Бутил-4-гидроксифенил)-1-адамантил]салициловая кислота (14c). Салициловую кислоту **13** (0.29 г, 1 ммоль) растворяли в ТФА (1 мл, 13 ммоль), прибавляли 2,6-ди-трет-бутилфенол (0.21 г, 1 ммоль) и оставляли при комнатной температуре на 5 сут, после чего разлагали водой. Осадок отфильтровывали, промывали водой и после высушивания – *n*-гексаном. Выход 0.13 г (31%), желтое твердое вещество, т.пл. 275–277°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.21 с (9H, *t*-Bu), 1.70 (2H), 1.77–1.85 м (4H), 1.91–1.94 м (2H), 2.12 м (2H), 2.19–2.22 м (4H), 6.60 д (1H, *J* 8.0 Гц), 6.68 д (1H, *J* 8.0 Гц), 6.97 д (1H, *J* 8.0 Гц), 7.10 уш.с (1H), 7.20 д (1H, *J* 8.0 Гц), 7.74 уш.с (1H), 9.15 уш.с (1H, OH), 15.15 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 29.2, 31.6, 33.9, 35.9, 36.0, 37.5, 42.5, 45.6, 115.4, 115.9, 119.1, 122.6, 123.1, 126.2, 128.3, 134.2, 138.9, 140.4, 153.6, 160.1, 172.7 (COOH). Найдено, %: С 76.83; Н 7.27. C₂₇H₃₂O₄. Вычислено, %: С 77.11; Н 7.67. *M* 420.54.

5-(3-Тиоуреидо-1-адамантил)салициловая кислота (14d). Смесь соединения **13** (0.29 г, 1 ммоль), тиомочевины (0.23 г, 3 ммоль) и CF₃COOH (1.52 мл, 20 ммоль) нагревали в течение 7 ч при 100±5°C (ТСХ контроль). После окончания реакции CF₃COOH отгоняли, к остатку добавили воду, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и после высушивания – диэтиловым эфиром. Выход 0.33 г (95%), белое твердое вещество, т.пл. 143–145°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.68 м (2H), 1.75–1.90 м (4H), 1.98–2.05 м

(4H), 2.12 уш.с (2H), 2.25 уш.с (2H), 6.92 д (1H, J 8.0 Гц), 7.56 д.д (1H, J 4.0, 8.0 Гц), 7.74 д (1H, J 4.0 Гц), 9.20 с (1H, NH), 9.21 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 30.0, 34.1, 38.1, 40.5, 42.0, 48.6, 53.7, 112.4, 117.0, 126.0, 132.6, 139.8, 159.4, 164.2 (CS), 172.0 (COOH). Найдено, %: С 62.75; Н 6.07; N 7.90; S 9.00. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{SO}_3$. Вычислено, %: С 62.40; Н 6.40; N 8.09; S 9.26. M 346.44.

N-Морфолид 5-(1-адамантил)салициловой кислоты (15). Смесь 5-(1-адамантил)салициловой кислоты (1.36 г, 5 ммоль) и хлористого тионила (2 мл, 28 ммоль) кипятили в колбе с обратным холодильником в течение 1 ч, после чего избыток SOCl_2 отгоняли в вакууме при 30°C и образовавшееся масло переупаривали с абсолютным бензолом (3×10 мл). Остаток растворяли в 2 мл абсолютного бензола и к раствору прибавляли морфлин (1.1 г, 12.5 ммоль) в 4 мл абсолютного бензола. Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на 12 ч, упаривали и разлагали 50 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной реакции и сушили. Выход 1.63 г (96%), белое твердое вещество, т.пл. $182\text{--}184^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.71–1.81 м (12H, CH_2Ad), 2.10 уш.с (3H, CH_{Ad}), 3.75 уш.с [8H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$], 6.95 д (1H, J 8.0 Гц), 7.17 д (1H, J 4.0 Гц), 7.35 д.д (1H, J 4.0, 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 28.4, 35.1, 36.2, 42.9, 45.81 (NCH_2), 66.5 (OCH_2), 115.8, 117.2, 124.1, 129.2, 141.4, 155.9, 170.9 (COOH). Найдено, %: С 73.59; Н 7.60; N 3.96. $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 73.87; Н 7.97; N 4.06. M 341.44.

5-(1-Адамантил)аспирин (16a). а. Смесь 0.54 г (2 ммоль) 5-(1-адамантил)салициловой кислоты (7a), уксусного ангидрида (2 мл) и концентрированной серной кислоты (1 капля) нагревали при 100°C в течение 2 ч. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывали, фильтрат разлагали водой 10 мл и экстрагировали CH_2Cl_2 , выделенный после отгонки растворителя остаток перекристаллизовывали из толуола. Выход 0.32 г (51%), белое кристаллическое вещество, т.пл. $167\text{--}168^\circ\text{C}$.

б. Смесь кислоты 7a (0.27 г, 1 ммоль), уксусного ангидрида (0.25 мл), TfOH (45 мкл, 0.5 ммоль) и CH_2Cl_2 (2 мл) перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разлагали

водой (0.5 мл), отгоняли хлористый метилен и к остатку добавляли 5 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали и после высушивания пропускали через тонкий слой SiO_2 (элюент 1% MeOH в CH_2Cl_2). Выход 0.29 г (92%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.74–1.83 м (6H), 1.94 уш.с (6H), 2.13 уш.с (3H), 2.35 с (CH_3), 7.08 д (1H, J 6.0 Гц), 7.60 д.д (1H, J 4.0, 6.0 Гц), 8.09 д (1H, J 4.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 20.7 (CH_3), 28.4, 35.7, 36.2, 42.6, 121.1, 123.0, 128.7, 131.3, 148.5, 149.0, 169.6, 170.1. Найдено, %: С 72.37; Н 7.03. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 72.59; Н 7.05. M 314.38.

5-[3-(4-Мезилфенил)-1-адамантил]аспирин (16b). Получен из 0.1 г (0.23 ммоль) 5-[3-(4-мезилфенил)-1-адамантил]салициловой кислоты (7d), уксусного ангидрида (0.2 мл) и TfOH (45 мкл) аналогично соединению 16a. Выход 0.07 г (65%), белое твердое вещество, т.пл. $110\text{--}112^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.81 уш.с (2H), 1.98–2.05 м (10H), 2.35 с (3H, COCH_3), 2.40 уш.с (2H), 3.07 с (3H, SO_2CH_3), 7.11 д (1H, J 8.0 Гц), 7.60 д (2H, J 4.0 Гц), 7.65 д.д (1H, J 4.0, 8.0 Гц), 7.90 д (2H, J 4.0 Гц), 8.11 д (1H, J 4.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 20.7 (CH_3), 28.8, 35.0, 36.7, 37.5, 41.4, 41.5, 44.2, 48.1, 121.3, 123.3, 125.7, 127.0, 128.7, 131.2, 137.5, 147.7, 148.8, 156.1, 159.9, 169.5, 169.7. Найдено, %: С 66.37; Н 5.93. $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 66.65; Н 6.02; S 6.84. M 468.56.

5-(3-изо-Пропил-1-адамантил)аспирин (16c). Получен из 0.1 г (0.32 ммоль) 5-(3-изопропил-1-адамантил)салициловой кислоты (9), уксусного ангидрида (0.2 мл) и TfOH (45 мкл) аналогично соединению 16a. Выход 0.08 г (70%), белое твердое вещество, т.пл. $63\text{--}65^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.85 д (6H, CHMe_2), 4.0 Гц), 1.31 м (1H, CHMe_2), 1.50–1.58 м (6H), 1.61–1.86 м (4H), 2.20 уш.с (2H), 2.35 с (COCH_3), 7.08 д (1H, J 8.0 Гц), 7.62 д.д (1H, J 4.0, 8.0 Гц), 8.09 д (1H, J 4.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 16.0, 20.7, 28.8, 35.1, 35.9, 36.5, 37.2, 37.7, 42.2, 44.9, 121.1, 123.0, 128.8, 131.4, 148.5, 149.0, 169.6, 170.1. Найдено, %: С 74.37; Н 8.03. $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 74.13; Н 7.92. M 356.46.

1,3-Ди(3-карбоксо-4-ацетоксифенил)адамтан (16d). Получен из 0.1 г (0.25 ммоль) 1,3-ди(3-карбоксо-4-гидроксифенил)адамтана (11), уксусного ангидрида (0.25 мл) и TfOH

(45 мкл) аналогично соединению **16a**. Выход 0.09 г (81%), белое твердое вещество, т.пл. 187–189°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.81 уш.с (2H), 1.99 уш.с (8H), 2.07 уш.с (2H), 2.34 с (6H, COCH_3), 2.37 уш.с (2H), 7.09 д (2H, J 8.0 Гц), 7.62 д.д (2H, J 4.0, 8.0 Гц), 8.20 д (2H, J 4.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 20.7 (CH_3), 28.9, 36.8, 41.5, 48.1, 121.3, 123.2, 128.9, 131.2, 147.9, 148.7, 169.6, 170.2. Найдено, %: С 68.37; Н 5.43. $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{O}_8$. Вычислено, %: С 68.28; Н 5.73. M 492.18.

5-(3-Ацетокси-1-адамантил)аспирин (16e). Получен из 0.144 г (0.5 ммоль) 5-(3-гидрокси-1-адамантил)салициловой кислоты (**13**), уксусного ангидрида (0.3 мл) и ТfOH (45 мкл) аналогично соединению **16a**. Выход 0.13 г (70%), белое твердое вещество, т.пл. 94–96°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.62–1.72 м (2H), 1.85–1.92 м (4H), 2.00 с (3H, COCH_3), 2.13–2.27 м (6H), 2.35 с (COCH_3), 2.38 уш.с (2H), 7.08 д (1H, J 8.0 Гц), 7.60 д.д (1H, J 4.0, 8.0 Гц), 8.07 д (1H, J 4.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 20.7, 22.3, 30.4, 34.7, 39.2, 39.8, 41.4, 45.8, 80.3, 121.3, 123.3, 128.7, 131.1, 146.9, 148.8, 169.6, 169.7, 170.2. Найдено, %: С 74.37; Н 8.03. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_6$. Вычислено, %: С 67.73; Н 6.50. M 372.16.

ВЫВОДЫ

Предложены синтетические подходы к 5-[3(4)-R-1-адамантил]салициловым кислотам [(R = H, алкил, арил, OH, NHC(S)NH_2)]. Эти соединения могут быть получены взаимодействием гидрокси- и бромадамантанов с салициловой кислотой или 5-(3-гидрокси-1-адамантил)салициловой кислоты с C- и N-нуклеофилами в среде TFA. Показано, что третичный углерод адамантанового фрагмента в 5-(1-адамантил)салициловой кислоте селективно гидроксيليруется серной кислотой в TFAA. Обнаружено, что при $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ -катализируемом ацилировании адамантилсалициловых кислот уксусным ангидридом с высокими выходами образуются соответствующие аспирины.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания «Нефтехимия и катализ. Рациональное использование углеродсодержащего сырья», № 121031300092-6.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wanka L., Iqbal K., Schreiner P.R. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3516–3604. doi 10.1021/cr100264t
2. Yeung K.-W., Dong Y., Chen L., Tang C.-Y., Law W.-C., Tsui G. *Nanotechnology Rev.* **2020**, *9*, 650–669. doi 10.1515/ntrev-2020-0051
3. Agnew-Francis K.A., Williams, C. M. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 675–700. doi 10.1002/adsc.201500949
4. Davies W.L., Grunert R.R., Haff R.F., McGahen J.W., Neumayer E.M., Paulshock M., Watts J.C., Wood T.R., Hermann E.C., Hoffmann C.E. *Science.* **1964**, *144*, 862–863. doi 10.1126/science.144.3620.862
5. Liu J., Obando D., Liao V., Lifa T., Codd R. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1949–1963. doi 10.1016/j.ejmech.2011.01.047
6. Ekinci D., Şentürk M., Küfrevioğlu Ö.İ. *Expert Opin. Ther. Patents.* **2011**, *21*, 18931–1841. doi 10.1517/13543776.2011.636354
7. Сафонова О.А., Корсакова И.Я. Агеева О.И., Шведов В.И., Сюбаев Р.Д., Шварц Г. Я., Силин В.А. *Хим.-фарм. ж.* **1989**, *23*, 1094–1098. [Safonova O.A., Korsakova I.Y., Ageeva O.I., Shvedov V.I., Syubaev R.D., Shvarts G.Y., Silin V.A. *Pharm. Chem. J.* **1989**, *23*, 760–765.] doi 10.1007/bf00764444
8. Zhou Y., Li C., Peng J., Xie L., Meng L., Li Q., Zhang J., Li X. D., Li X., Huang X., Li X. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15859–15867. doi 10.1021/jacs.8b09277
9. Shokova E.A., Khomich A.N., Kovalev V.V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 543–546. doi 10.1016/0040-4039(95)02236-8
10. Shmailov A., Alimbarova L., Shokova E., Tafeenko V., Vatsouro I., Kovalev V. *Tetrahedron.* **2010**, *66*, 3058–3064. doi 10.1016/j.tet.2010.02.043
11. Ковалев В.В., Шокова Э.А. *ЖОрХ.* **1981**, *17*, 109–116. [Kovalev V.V., Shokova E.A. *Zh. Org. Khim.* **1981**, *17*, 109–116.]
12. Шокова Э.А., Клоп В.В. *Нефтехимия.* **1975**, *15*, 206–211. [Shokova E.A., Klop V.V. *Neftekhimiya.* **1975**, *15*, 206–211.]
13. Ковалев В.В., Шокова Э.А. *ЖОрХ.* **1984**, *20*, 2087–2091. [Shokova E.A., Kovalev V.V. *Zh. Org. Khim.* **1985**, *20*, 2087–2091.]
14. Shokova E., Mousoulou T., Lyzikov Yi., Kovalev V. *Synthesis.* **1997**, 1034–1040. doi 10.1055/s-1997-1304

15. Erochina E., Shokova E., Lyzikov Yi., Kovalev V. *Synthesis*. **1995**, 851–854. doi 10.1055/s-1995-3999
16. Shokova E.A., Rozov A.K., Kovalev V.V. *Synlett*. **1990**, 739–740. doi 10.1055/s-1990-21232
17. Kovalev V., Shokova E., Rozov A. *Tetrahedron*. **1996**, 52, 3983–3990. doi 10.1016/S0040-4020(96)00062-2
18. Ковалев В.В., Розов А.К., Шокова Э.А. А.С. 1502558 (**1989**). СССР. *Б.И.* **1989**, № 133. [Kovalev V.V., Rozov A.K., Shokova E.A. SU 1,502,558; *Chem. Abstr.* **1990**, 112, P 76470.]
19. Kovalev V.V., Khomich A.N.; Shokova E.A., Luzikov Yi.N. *New J. Chem.* **1996**, 20, 483–492.
20. Kovalev V., Khomich E., Shokova E., Luzikov Y. *Arkivoc.* **2008**, iv, 26–32. doi 10.3998/ark.5550190.0009.404
21. Ковалев В.В., Шокова Э.А. *ЖОрХ.* **1985**, 21, 2085–2089. [Kovalev V.V., Shokova E.A. *Zh. Org. Khim.* **1985**, 21, 2085–2089.]
22. Ковалев В.В., Федорова О.А., Шокова Э.А. *ЖОрХ.* **1987**, 23, 1882–1886. [Kovalev V.V., Shokova E.A., Fedorova O.A. *Zh. Org. Khim.* **1987**, 23, 1882–1886.]
23. Tyobeka T. E., Hancock R. A., Weigel H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 114–115. doi 10.1039/c39800000114
24. Шокова Э.А., Хомич Е.В., Ахметов Н.Н., Вацууро И.М., Лузиков Ю.Н., Ковалев В.В. *ЖОрХ.* **2003**, 39, 400–414. [Shokova E.A., Khomich E.V., Akhmetov N.N, Vatsouro I.M., Luzikov Yu.N., Kovalev V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, 39, 368–383.] doi 10.1023/A:1025541731033
25. Grob C.A., Schwarz W., Fisher H. *Helv. Chim. Acta.* **1964**, 4, 1385–1401. doi 10.1002/hlca.1964047060
26. Stetter H., Wulff C. *Chem. Ber.* **1960**, 93, 1366–1371. doi 10.1002/cber.19600930619

Synthesis of Adamantylated Salicylic Acids

E. A. Shokova and V. V. Kovalev*

Lomonosov Moscow State University, Leninskie gory, 1/3, Moscow, 119991 Russia

**e-mail: kovalev@petrol.chem.msu.ru*

Received February 28, 2021; revised March 8, 2021; accepted March 10, 2021

5-[3(4)-R-1-Adamantyl] salicylic acids [R = H, alkyl, aryl, OH, NHC(S)NH₂] were obtained by electrophilic reactions of hydroxy- and bromoadamantanes with salicylic acid or 5-(3-hydroxy-1-adamantyl)salicylic acid with C- and N-nucleophiles in a trifluoroacetic acid medium. The possibility of selective hydroxylation of the adamantane nucleus in 5-(1-adamantyl)salicylic acid with sulfuric acid in trifluoroacetic anhydride has been shown.

Keywords: salicylic acid, 5-[3(4)-R-1-adamantyl]salicylic acids, 3(4)-R-1-hydroxyadamantanes, trifluoroacetic acid, trifluoroacetic acid anhydride, trifluoromethanesulfonic acid

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ БЕНЗАМИДА В СУЛЬФОНИЛИРОВАНИИ

© 2021 г. Т. П. Кустова*, Л. Б. Кочетова, А. А. Круглякова

ФГБОУ ВО «Ивановский государственный университет», Россия, 1530250 Иваново, ул. Ермака, 39

*e-mail: kustova_t@mail.ru

Поступила в редакцию 10.03.2021 г.

После доработки 21.03.2021 г.

Принята к публикации 22.03.2021 г.

На основе экспериментального изучения кинетики взаимодействия амида бензойной кислоты с 3-нитробензолсульфонилхлоридом в растворителе вода – 1,4-диоксан с содержанием воды 15–40 масс % в температурном интервале 298–313 К установлен диапазон изменения констант скорости ($0.031–0.153 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$), энергии активации ($21–55 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$) и энтропии активации реакций ($88–191 \text{ Дж} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{К}^{-1}$). Методом DFT/B3LYP/6-311G(d,p) выполнено компьютерное моделирование поверхности потенциальной энергии газофазной реакции бензамида с 3-нитробензолсульфонилхлоридом, показавшее, что процесс протекает по механизму бимолекулярного нуклеофильного замещения.

Ключевые слова: сульфонилирование, бензамид, 3-нитробензолсульфонилхлорид, кинетика, механизм реакции, 1,4-диоксан

DOI: 10.31857/S0514749221070107

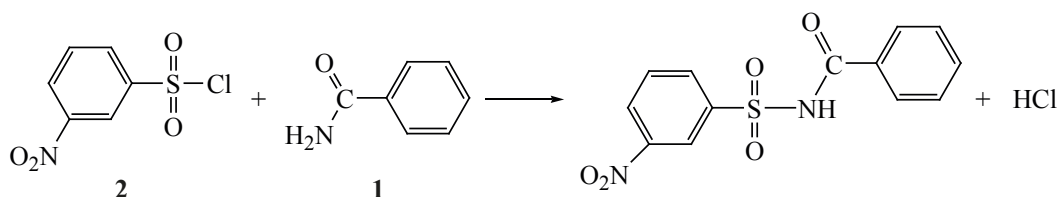
ВВЕДЕНИЕ

Реакции с участием амидов карбоновых кислот и их производных представляют несомненный интерес вследствие высокой биологической активности указанных соединений. Они находят широкое применение в медицине и в фармацевтической промышленности, являясь лекарственными средствами, используемыми для лечения заболеваний различной этиологии. Молекула амида бензойной кислоты выступает в качестве структурного блока многих лекарственных препаратов, обладающих широким спектром действия: антибактериальным, диуретическим, противоопухолевым, нейролептическим, обезболивающим, противорвотным. На сегодняшний день активно изучается ингибирующее действие замещенных бензамидов на целый ряд важных ферментов, таких как гистондеацетилазы (служат молекулярными мишенями последнего поколения противораковых препаратов), протеин-тирозин-фосфатаза (играет важную роль в передаче сигналов инсулина и лептина и регулирует метаболизм глюкозы и липидов), бутирилхо-

линэстераза, дипептидилпептидаза-4 и др. [1–3]. Создание комбинаторных библиотек потенциальных ингибиторов ферментов сдерживается отсутствием кинетических данных реакций их синтеза.

Соединения, содержащие аминокгруппу, на протяжении ряда лет выступают объектами наших исследований, будучи участниками реакций *N*-ацилирования и, в частности, сульфонилирования. Ранее нами проведены систематические исследования кинетики и механизмов *N*-ацилирования аминов разных классов, аммиака, α -аминокислот, дипептидов, гидразидов бензойной и бензолсульфоновой кислот, амида бензолсульфоновой кислоты, а также имида 2-сульфобензойной кислоты [4–8]. Среди аминосоединений, перспективных для сульфонилирования, практически неизученные в настоящее время – амиды аренкарбоновых кислот. В связи с этим целью настоящей работы явилось комплексное исследование реакционной способности амида бензойной кислоты **1** в его взаимодействии с 3-нитробензолсульфонилхлоридом **2** (схема 1) на основе изучения кинетики их взаи-

Схема 1



модействия и квантово-химического моделирования механизма указанного процесса.

Исследование кинетики реакции (схема 1) проводили в растворителе вода–1,4-диоксан в интервале температур 298–313 К. Выбор соединения **2** в качестве ацилирующего агента был обусловлен его высокой реакционной способностью в ацилировании по сравнению с другими галогенангидридами [7]. Ранее нами установлено, что в водно-органических средах сульфонилирование аминсоединений протекает количественно и скорость процесса описывается кинетическим уравнением реакции второго порядка [7]. В качестве побочной реакции в водном 1,4-диоксане протекает гидролиз ацилирующего агента **2** (схема 2), скорость которого учитывали при расчете констант скорости реакции (схема 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Экспериментально определённые кинетические характеристики реакции (схема 1) представлены в табл. 1.

Полученные данные (табл. 1) свидетельствуют о том, что соединение **1** проявляет низкую реакционную способность в реакции сульфонилирования по сравнению с аминсоединениями других классов, например, анилином. Так константа скорости реакции 4-нитробензолсульфонилхлорида, близкого по реакционной способности к сульфонилированию, с анилином в водном диоксане с содержанием воды 40 масс % при 298 К составляет $1.15 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ [7], превышая константу скорости

реакции (схема 1), протекающей в аналогичных условиях, приблизительно на порядок. Нами показано [7], что реакционная способность аминсоединений в ацилировании в значительной степени определяется их основностью; найденное соотношение констант скорости сульфонилирования анилина и амида **1** согласуется с существенно более высокой основностью аминогруппы по сравнению с амидной группой.

Вместе с тем с ростом доли воды в бинарном растворителе от 15 до 40% константа скорости изучаемой реакции при 298 К увеличивается приблизительно в 3 раза. Температурные зависимости констант скорости реакции (схема 1) подчиняются уравнению Аррениуса. Из данных табл. 1 следует, что при увеличении массовой доли воды в растворителе активационный барьер реакции снижается: при переходе от 15%-ного к 40%-ному водному диоксану уменьшается более чем в 2 раза. Изменение энтропии активации становится более отрицательным, что свидетельствует о том, что активированный комплекс, образующийся на пути реакции, становится более упорядоченным. Наблюдается компенсационный эффект:

$$\Delta H_{298}^{\ddagger} = (83700 \pm 276) - (328 \pm 2)\Delta S^{\ddagger}, r = 0.999. \quad (4)$$

Сопоставление полученных нами экспериментальных данных с кинетическими характеристиками родственных реакций с участием бензолсульфонамида **3** и сахарина (имида *o*-сульфобензойной кислоты) **4** в растворителе вода–1,4-диоксан с содержанием воды 20 масс %, определенными ранее [5], показывает, что константа скорости реакции

Схема 2

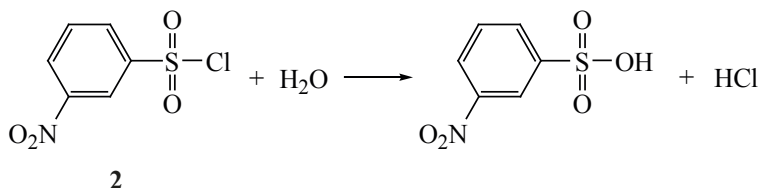


Таблица 1. Кинетические характеристики ацилирования амида **1** в растворителе вода–1,4-диоксан

$\omega_{\text{H}_2\text{O}}$, масс %	T , К	$k_{\text{ац}} \times 10^2$, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	ΔH_{298}^\ddagger , кДж·моль ⁻¹	$-\Delta S^\ddagger$, Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹
15	298	3.10±0.16	55±2	88±4
	303	5.74±0.29		
	308	7.41±0.37		
	313	9.79±0.49		
20	298	3.92±0.20	52±2	96±5
	303	6.16±0.31		
	308	8.40±0.42		
	313	11.33±0.56		
30	298	6.90±0.35	33±1	155±7
	303	8.30±0.42		
	308	10.71±0.54		
	313	13.70±0.69		
35	298	8.51±0.43	25±1	179±9
	303	10.22±0.51		
	308	12.54±0.63		
	313	14.91±0.75		
40	298	9.64±0.48	21±1	191±9
	303	10.95±0.55		
	308	13.61±0.68		
	313	15.30±0.77		

с амидом **1** более чем в 200 раз превышает константу скорости реакции с участием соединения **4** и более чем в 10 раз превышает константу скорости сульфонилирования сульфонида **3**. При этом активационный барьер реакции понижается на 10 кДж·моль⁻¹ в случае с имидом **4** и не изменяется при сравнении с сульфонидамом **3**. Величина $-\Delta S^\ddagger$ изменяется незначительно, что позволяет считать эту реакцию серию изознтропийной. Полученные экспериментальные данные позволяют высказать предположение о том, что сульфонильная группа значительно понижает нуклеофильную активность соседнего с ней атома азота амидной группы по сравнению с карбонильной. Кроме того, она может создавать стерические препятствия при атаке нуклеофила на сульфонильную группу ацилирующего агента **2**.

На основании полученных нами и представленных [5] кинетических данных можно выстроить ряд реакционной способности в сульфонилировании амидов карбоновых и сульфоновых кислот **1**>**3**>**4**.

С целью выяснения механизма реакции (схема 1) нами проведен квантово-химический расчет поверхности потенциальной энергии (ППЭ) указанного процесса в газовой фазе (см. рисунок).

На контурной карте рассчитанной ППЭ присутствует единственная седловая точка и минимума, соответствующие реагентам и продуктам; минимумы, соответствующие промежуточным продуктам реакции, отсутствуют, что указывает на протекание процесса в одну стадию по механизму бимолекулярного согласованного нуклеофильного

замещения. В табл. 2 приведены результаты расчета активированного комплекса реакции (схема 1).

В активированном комплексе рвущиеся связи S–Cl и N–H располагаются в одной плоскости, на что указывает величина угла ClSNH (табл. 1), связь N–H существенно разрыхляется по сравнению со связью в молекуле исходного амида [$r(\text{N–H}) = 1.013 \text{ \AA}$], а расстояние H–Cl соответствует длине водородной связи. Все эти факты свидетельствуют о том, что активированный комплекс – циклический, что согласуется с мнением [9] о возможности реализации циклических переходных состояний в реакциях нуклеофильного замещения, протекающих по механизму S_N2 .

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Кинетическое исследование проводили кондуктометрическим методом. За скоростью взаимодействия следили по изменению удельной электропроводности рабочих растворов с помощью измерителя иммитанса E7-14 (Республика Беларусь), снабженного кольцевым платиновым электродом ОК-9023, на частоте 1 кГц. В условиях эксперимента скорость изменения концентрации ацилирующего агента описывается уравнением:

$$-dc_{\text{сх}}/d\tau = k_{\text{ац}}cc_{\text{сх}} + k_{\text{г}}c_{\text{сх}}, \quad (1)$$

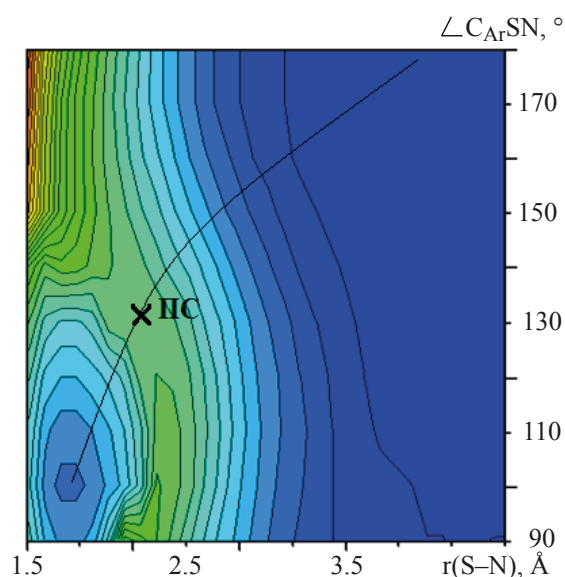
где c и $c_{\text{сх}}$ – текущие концентрации соединений **1** и **2** соответственно; τ – время; $k_{\text{ац}}$ – константа скорости реакции второго порядка, $\text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$; $k_{\text{г}}$ – константа скорости гидролиза соединения **2**, с^{-1} .

Вследствие протекания в реакционной системе гидролиза соединения **2**, начальную концентрацию амида **1** брали вдвое больше начальной концентрации **2**. Уравнение для расчета константы скорости ацилирования соединения **1** с учетом гидролитического потока реакции и при условии $c^0 = 2c_{\text{сх}}^0$ имеет вид:

$$k_{\text{ац}} = \{k_{\text{г}}[e^{k_{\text{г}}\tau}(c_{\text{сх}}^0 - x) - c_{\text{сх}}^0]/(2c_{\text{сх}}^0(c_{\text{сх}}^0 - x)(1 - e^{k_{\text{г}}\tau})\}; \quad (2)$$

Таблица 2. Структурные характеристики активированного комплекса реакции (схема 1) в газовой фазе

Параметр	Значение	Параметр	Значение
Длина связи S–N, Å	2.261	Длина связи N–H, Å	1.041
P(S–N)	0.31	Расстояние H–Cl, Å	2.038
Длина связи S–Cl, Å	3.141	угол C _{Ar} SN, °	132.83
P(S–Cl)	0.19	угол ClSNH, °	5.58



Контурная карта ППЭ реакции (схема 1) в газовой фазе. ПС – переходное состояние реакции

$$(c_{\text{сх}}^0 - x) = c_{\text{сх}}^0(\chi_{\infty} - \chi_{\tau})/(\chi_{\infty} - \chi_0), \quad (3)$$

где χ_0 , χ_{τ} , χ_{∞} – электропроводность реакционной смеси в начальный момент времени τ_0 , в момент времени τ и после окончания реакции соответственно; $c_{\text{сх}}^0$ – начальная концентрация соединения **2**; x – изменение концентрации соединения **2** к моменту времени τ . Константы скорости гидролиза ($k_{\text{г}}$) были определены нами ранее [8].

Перед выполнением эксперимента все вещества и растворитель были очищены до полного соответствия их физических параметров литературным данным [10].

Амид бензойной кислоты х.ч. перекристаллизовывали из воды. 3-Нитробензолсульфонилхлорид (х.ч.) перекристаллизовывали из смеси гексан–2-пропанол (в соотношении 10:1). 1,4-Диоксан квалификации х.ч. в течение 7 дней выдерживали над твердым гидроксидом калия для удаления влаги. После этого осуществляли перегонку 1,4-ди-

оксана при атмосферном давлении в присутствии металлического натрия для удаления органических перекисей. Для приготовления бинарных водно-органических растворителей использовали деионизованную воду, полученную на деионизаторе воды «ДВ-1» (Россия).

Рабочий раствор амида **1** в бинарном водно-диоксановом растворителе и рабочий раствор ацилирующего агента **2** в безводном 1,4-диоксане готовили по точной навеске и помещали в двухкамерный сосуд смешения. Начальные концентрации реагентов составляли: 0.005 моль/л для раствора амида **1** и 0.0025 моль/л для сульфонилхлорида **2**. Растворы термостатировали в сосуде смешения в течение 30 мин при температуре эксперимента 298–313 К с интервалом 5 К, затем одновременно с запуском секундомера содержимое сосуда энергично встряхивали и помещали в кювету для измерения электропроводности. В связи с тем, что в ходе реакций (схемы 1, 2) образуется сильный электролит – хлороводород, концентрация которого эквивалентна концентрации продукта сульфонилирования, электропроводность рабочего раствора возрастала.

Трехмерную ППЭ реакции (схема 1) рассчитывали методом DFT/B3LYP/6-311G(d,p) с помощью программного пакета Firefly 7.1G [11] в координатах расстояния $r(\text{S}-\text{N})$, изменяющегося от 1.5 до 4.5 Å, и угла атаки нуклеофила (амида **1**) на сульфонилхлоридную группу ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{SN}$), изменяющегося от 90 до 180° с шагом 10°. Расчет геометрических параметров активированного комплекса реакции, соответствующего седловой точке на ППЭ, производили с использованием процедуры SADPOINT.

ВЫВОДЫ

Изучена кинетика реакции сульфонилирования амида **1** в бинарной смеси воды с 1,4-диоксаном переменного состава. Установлен рост константы скорости сульфонилирования при увеличении доли воды в растворителе. Определены активационные характеристики реакции, наблюдается компенсационный эффект. Сопоставление полученных кинетических характеристик с кинетическими характеристиками родственных реакций позволило выстроить ряд реакционной способности в сульфонилировании амидов карбоновых и

сульфоновых кислот. Квантово-химическое моделирование механизма реакции показывает, что она протекает по бимолекулярному согласованному механизму нуклеофильного замещения.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Министерству науки и высшего образования РФ за финансовую поддержку работы в рамках государственного задания Ивановскому государственному университету для выполнения научно-исследовательских работ (заявка № FZZM-2021-0002).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Donahue T.J., Hillhouse T.M., Webster K.A., Young R., De Oliveira E.O., Porter J.H. *Eur. J. Pharmacol.* **2014**, *734*, 15–22. doi 10.1016/j.ejphar.2014.03.047
2. Юлдашев Р.Н., Касимова Н.Д., Юнусова З.В., Примкулова Г.Н. *Медицина Кыргызстана.* **2018**, *2*, 51.
3. Иванец Н.Н., Стрелец Н.В., Уткин С.И., Григорьева Е.Ю. *Вопросы наркол.* 2001, *1*, 29.
4. Антипин И.С., Казымова М.А., Кузнецов М.А., Васильев А.В., Ищенко М.А., Кирышкин А.А., Кузнецова Л.М., Макаренко С.В., Островский В.А., Петров М.Л., Солод О.В., Тришин Ю.Г., Яковлев И.П., Ненайденко В.Г., Белоглазкина Е.К., Белецкая И.П., Устынюк Ю.А., Соловьев П.А., Иванов И.В., Малина Е.В., Сивова Н.В., Негребетский В.В., Бауков Ю.И., Пожарская Н.А., Травень В.Ф., Щекотихин А.Е., Варламов А.В., Борисова Т.Н., Лесина Ю.А., Краснокутская Е.А., Рогожников С.И., Шуров С.Н., Кустова Т.П., Клюев М.В., Хелевина О.Г., Стужин П.А., Федоров А.Ю., Гушин А.В., Додонов В.А., Колобов А.В., Плахтинский В.В., Орлов В.Ю., Кривенько А.П., Федотова О.В., Пчелинцева Н.В., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Климович Ю.Н., Климочкина А.Ю., Курятников В.Н., Малиновская Ю.А., Левина А.С., Журавлев О.Е., Ворончихина Л.И., Фисюк А.С., Аксенов А.В., Аксенов Н.А., Аксенова И.В. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 1257–1408. [Antipin I.S., Kazymova M.A., Kuznetsov M.A., Vasilyev A.V., Ishchenko M.A., Kiryushkin A.A., Kuznetsova L.M., Makarenko S.V., Ostrovskii V.A., Petrov M.L., Solod O.V., Trishin Yu.G., Yakovlev I.P., Nenaidenko V.G., Beloglazkina E.K., Beletskaya I.P., Ustyniuk Yu.A., Solov'ev P.A., Ivanov I.V., Malina E.V., Sivova N.V., Negrebets-

- kii V.V., Baukov Yu.I., Pozharskaya N.A., Traven' V.F., Shchekotikhin A.E., Varlamov A.V., Borisova T.N., Lesina Yu.A., Krasnokutskaya E.A., Rogozhnikov S.I., Shurov S.N., Kustova T.P., Klyuev M.V., Khelevina O.G., Stuzhin P.A., Fedorov A.Yu., Gushchin A.V., Dodonov V.A., Kolobov A.V., Plakhtinskii V.V., Orlov V.Yu., Kriven'ko A.P., Fedotova O.V., Pchelintseva N.V., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Klimochkin Yu.N., Klimochkina A.Yu., Kuryatnikov V.N., Malinovskaya Yu.A., Levina A.S., Zhuravlev O.E., Voronchikhina L.I., Fisyuk A.S., Aksenov A.V., Aksenov N.A., Aksenova I.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 1275–1437.] doi 10.1134/S10704280170900199
5. Кустова Т.П., Агафонов М.А., Круглякова А.А., Кочетова Л.Б. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 891–895. [Kustova T.P., Agafonov M.A., Kruglyakova A.A., Kochetova L.B. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 792–795.] doi 10.1134/S1070428019060083
6. Кустова Т.П., Локтева И.И., Кочетова Л.Б., Хачатрян Д.С. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 933–940. [Kustova T.P., Lokteva I.I., Kochetova L.B., Khachatryan D.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1034–1040.] doi 10.1134/S1070428020060111
7. Курицын Л.В., Кустова Т.П., Садовников А.И., Калинина Н.В., Клюев М.В. *Кинетика реакций ацильного переноса*. Ред. Л.В. Курицын. Иваново: изд-во Иван. гос. ун-та, **2006**.
8. Кустова Т.П., Смирнова Е.Г., Кочетова Л.Б., Калинина Н.В. *ЖПХ.* **2014**, *87*, 1280–1285. [Kustova T.P., Smirnova E.G., Kochetova L.B., Kalinina N.V. *Russ. J. Appl. Chem.* **2014**, *87*, 1274–1278.] doi 10.1134/S1070427214090146
9. Савелова В.А., Олейник Н.М. *Механизмы действия органических катализаторов. Бифункциональный и внутримолекулярный катализ*. Киев: Наукова думка, **1990**.
10. Потехин А.А. *Свойства органических соединений: справочник*. Ред. А.А. Потехин. Л: Химия, **1984**.
11. Granovsky A.A. *Firefly*, version 7.1.G. www <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>

Reactivity of Benzamide in Sulfonylation

T. P. Kustova*, L. B. Kochetova, and A. A. Kruglyakova

Ivanovo State University, ul. Ermaka, 39, Ivanovo, 1530250 Russia

*e-mail: kustova_t@mail.ru

Received March 10, 2021; revised March 21, 2021; accepted March 22, 2021

Based on an experimental study of the kinetics of the interaction of benzoic acid amide with 3-nitrobenzenesulfonyl chloride in a solvent water-1,4-dioxane with a water content of 15–40 wt % in the temperature range of 298–313 K, the range of variation of rate constants ($0.031\text{--}0.153\text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$), activation energy ($21\text{--}55\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) and activation entropy of reactions ($88\text{--}191\text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$) is established. The DFT/B3LYP/6-311G(d,p) method was used to simulate the potential energy surface of the gas-phase reaction of benzamide with 3-nitrobenzenesulfonyl chloride, which showed that the process proceeds according to the mechanism of bimolecular nucleophilic substitution.

Keywords: sulfonylation, benzamide, 3-nitrobenzenesulfonyl chloride, kinetics, reaction mechanism, 1,4-dioxane

СИНТЕЗ И ОПТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ЭТИЛ-2-ЦИАНО-2-[3,4-ДИЦИАНОПИРИДИН- 2(1*H*)-ИЛИДЕН]АЦЕТАТА

© 2021 г. С. С. Чунихин*, О. В. Ершов

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»,
Россия, 428015 Чебоксары, Московский просп., 15

*e-mail: chunikhinss@mail.ru

Поступила в редакцию 15.03.2021 г.

После доработки 25.03.2021 г.

Принята к публикации 27.03.2021 г.

Производные этил-2-циано-2-[3,4-дицианопиридин-2(1*H*)-илиден]ацетата были получены в результате взаимодействия 2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилов с этилцианоацетатом. Исследование флуоресценции показало, что максимум твердофазной эмиссии располагается в диапазоне 619–641 нм, максимумы испускания в зависимости от растворителя находятся в интервале 392–486 нм.

Ключевые слова: нитрилы, полицианосоединения, пиридин, флуоресценция

DOI: 10.31857/S0514749221070119

ВВЕДЕНИЕ

Сопряженные полицианосодержащие молекулы – весьма распространены и применяются для создания донорно-акцепторных хромофоров. В настоящее время подобные структуры активно используются в качестве сенсбилизаторов в ячейках Гретцеля [1], нелинейно-оптических материалов [2, 3], эффективных хемосенсоров [4, 5]. Одним из перспективных полицианосодержащих структурных элементов выступает трицианобутадиеновый фрагмент. Простота синтеза молекул с таким фрагментом позволила получить хромофоры как линейного [6, 7], так и циклического строения [8–13]. Среди них наиболее полезные, с прикладной точки зрения, – азотсодержащие гетероциклы– трицианопирролы [8–10] и трицианопиридины (ТСРу) [11–13]. Ранее нами были исследованы оптические свойства серии хромофоров, относящихся к классу ТСРу, содержащих дополнительную цианогруппу в положении 4 гетероцикла (4-CN-ТСРу) [14]. Эти структуры проявили значительный сольватохромизм, твердофазную флуоресценцию в красной и ближней ИК области

[14], а также хемосенсорную активность в отношении ряда газообразных аминов [15].

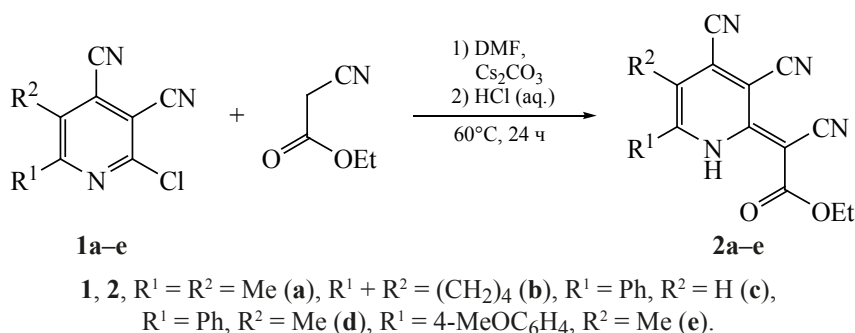
Наряду с цианогруппой, акцепторным эффектом также обладают карбонилсодержащие заместители, к примеру, сложноэфирный. Синтез никотинитрильных производных цианоуксунного эфира включает два основных подхода. Первый метод основан на реакциях гетероциклизации с участием 2-(этоксикарбонил)-3-аминопентдинитрила [16–18]. Второй подход основан на замещении галогена в производных 2-бромникотинитрила [19, 20], но представлен единичными результатами. Исследования [16–20] носили лишь синтетический характер и не рассматривали соединения в качестве D-л-А хромофоров с полезными оптическими свойствами.

Цель настоящего исследования – синтез и изучение оптических свойств ранее неизвестных производных этил-2-циано-2-[3,4-дицианопиридин-2(1*H*)-илиден]ацетата.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез производных этил-2-циано-2-[3,4-дицианопиридин-2(1*H*)-илиден]ацетата **2a–e** на основе

Схема 1



хлорпиридинов **1a–e** (схема 1). Поиск оптимальных условий реакции показал, что взаимодействие между 2-хлорпиридин-3,4-диганонитрилами **1** [21, 22] и этилцианоацетатом проходит в среде ДМФА в присутствии карбоната цезия с образованием целевых соединений **2a–e** с выходом 72–83%.

Структура синтезированных соединений **2a–e** подтверждена методами ИК, ЯМР ¹H спектроскопии и масс-спектрометрии. Интересная особенность полученных пиридинов **2** заключается в обнаруженной таутомерии в растворах (схема 2). Так, для соединения **2a** спектры ЯМР ¹H были сняты в нескольких растворителях. Обнаружено, что в ДМСО-*d*₆ соотношение таутомеров **2a** к **2a'** составляет 3:1, в хлороформе-*d* – приблизительно 2:1, а в трифторуксусной кислоте-*d* и пиридине-*d*₅ присутствует только одна форма.

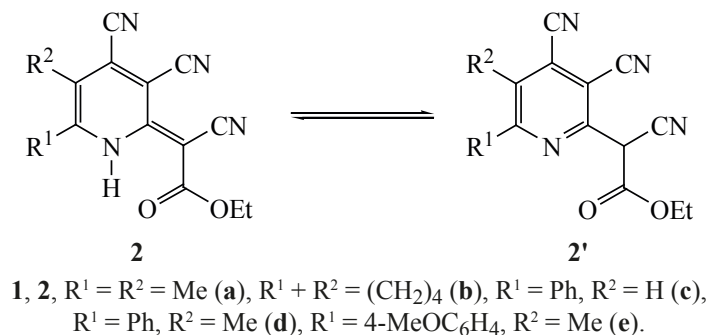
Полученные соединения **2** представляют собой кристаллические вещества красного цвета, которые флуоресцируют как в твёрдой фазе, так и в органических растворителях. Сольватохромные свойства были изучены на примере соединения **2d** (см. таблицу, рис. 1). Выявлено, что в апротонных растворителях при увеличении полярности

происходит bathochromный сдвиг полосы поглощения, расположенной в УФ области. Этот факт даёт основания отнести эту полосу поглощения к π-π* электронному переходу. В то же время длинноволновая полоса поглощения при увеличении полярности растворителя смещается гипсохромно, что позволяет отнести её к внутримолекулярному электронному переходу. Замена растворителя позволяет смещать УФ полосу поглощения на 31 нм (от 331 до 362 нм), а длинноволновую полосу – на 37 нм (от 480 до 517 нм).

Максимум испускания флуоресценции варьируется в зависимости от растворителя в широком интервале 392–486 нм (рис. 2). Наибольший bathochromный сдвиг 486 нм наблюдается для неполярного дихлорметана. Также в длинноволновую область сдвигают максимум эмиссии растворители основного характера (пиридин, ДМФА, ДМСО).

Исследование структурного обрамления соединений **2a–e** показало, что заместители в положениях 5 и 6 пиридинового цикла оказывают незначительное влияние на спектры поглощения (см. таблицу). Большинство соединений характеризуется двумя выраженными максимумами при 331–346 и

Схема 2



Оптические свойства соединений **2a–e**

Соединение	Растворитель	λ_{abs} , нм	ϵ , $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$	Жидкофазная флуоресценция		Твёрдофазная флуоресценция																																																																																				
				λ_{em} , нм ^a	Интенсивность, у.е.	λ_{em} , нм ^b	Интенсивность, у.е.																																																																																			
2a	ТГФ	338	23865	436	43	619	163																																																																																			
		494	3060					2b	ТГФ	336	35455	421	68	641	33	498	5896	2c	ТГФ	336	35663	389	401	626	632	510	4071	2d	ТГФ	331	27903	392	204	634	153	511	3499	EtOH	342	27024	408	875	481	3243	DMFA	358	43992	486	42	491	3392	DMSO	356	46260	436	42	480	4209	Пиридин	362	49519	454	78	480	3509	НСООН	335	43315	454	56	493	7417	MeCN	338	40221	401	147	503	6155	CH ₂ Cl ₂	343	34135	392	140	517	5611	2e	ТГФ	346	23359
2b	ТГФ	336	35455	421	68	641	33																																																																																			
		498	5896					2c	ТГФ	336	35663	389	401	626	632	510	4071	2d	ТГФ	331	27903	392	204	634	153	511	3499		EtOH	342	27024	408	875			481	3243	DMFA	358	43992	486	42	491	3392	DMSO	356	46260	436	42	480	4209	Пиридин	362	49519	454	78	480	3509	НСООН	335	43315	454	56	493	7417	MeCN	338	40221	401	147	503	6155	CH ₂ Cl ₂	343	34135	392	140	517	5611	2e	ТГФ	346	23359	449	387	634	183	515	3901	
2c	ТГФ	336	35663	389	401	626	632																																																																																			
		510	4071					2d	ТГФ	331	27903	392	204	634	153	511	3499		EtOH	342	27024	408	875			481	3243		DMFA	358	43992	486	42			491	3392	DMSO	356	46260	436	42	480	4209	Пиридин	362	49519	454	78	480	3509	НСООН	335	43315	454	56	493	7417	MeCN	338	40221	401	147	503	6155	CH ₂ Cl ₂	343	34135	392	140	517	5611	2e	ТГФ	346	23359	449	387	634	183	515	3901								
2d	ТГФ	331	27903	392	204	634	153																																																																																			
		511	3499						EtOH	342	27024	408	875			481	3243		DMFA	358	43992	486	42			491	3392		DMSO	356	46260	436	42			480	4209	Пиридин	362	49519	454	78	480	3509	НСООН	335	43315	454	56	493	7417	MeCN	338	40221	401	147	503	6155	CH ₂ Cl ₂	343	34135	392	140	517	5611	2e	ТГФ	346	23359	449	387	634	183	515	3901															
	EtOH	342	27024	408	875					481	3243					DMFA	358			43992	486					42	491			3392	DMSO					356	46260		436	42			480	4209		Пиридин	362			49519	454		78	480			3509	НСООН		335	43315			454	56			493	7417					MeCN	338	40221	401	147	503	6155	CH ₂ Cl ₂	343	34135	392	140	517	5611	2e	ТГФ	346
		481	3243						DMFA	358	43992	486	42				491		3392	DMSO		356	46260				436		42	480		4209	Пиридин			362	49519	454			78	480	3509	НСООН	335		43315	454	56	493		7417		MeCN	338	40221	401		147	503	6155	CH ₂ Cl ₂	343			34135	392	140	517	5611	2e	ТГФ	346		23359	449			387	634		183	515			3901				
	DMFA	358	43992	486	42					491	3392					DMSO	356		46260		436	42	480			4209				Пиридин	362	49519				454	78		480	3509		НСООН	335		43315	454	56			493	7417	MeCN	338		40221	401		147		503	6155		CH ₂ Cl ₂	343	34135	392			140	517			5611	2e	ТГФ		346	23359			449		387	634	183	515	3901			
		491	3392						DMSO	356	46260	436	42				480		4209	Пиридин			362			49519	454	78	480		3509	НСООН	335	43315	454			56	493	7417	MeCN		338	40221	401			147	503	6155	CH ₂ Cl ₂		343	34135	392		140		517	5611	2e	ТГФ		346	23359		449	387		634	183	515	3901																	
	DMSO	356	46260	436	42					480	4209					Пиридин	362		49519		454	78	480			3509			НСООН	335	43315		454	56		493	7417		MeCN	338		40221	401	147		503	6155		CH ₂ Cl ₂	343		34135	392	140		517		5611	2e	ТГФ			346	23359	449	387			634			183	515	3901																
		480	4209						Пиридин	362	49519	454	78				480	3509	НСООН	335			43315	454	56	493	7417	MeCN		338	40221	401			147	503	6155	CH ₂ Cl ₂		343	34135	392			140	517	5611	2e		ТГФ	346	23359			449	387	634	183			515	3901																												
	Пиридин	362	49519	454	78					480	3509					НСООН	335	43315		454	56	493	7417			MeCN	338		40221	401	147		503	6155		CH ₂ Cl ₂	343		34135	392	140		517	5611		2e	ТГФ		346		23359	449	387	634					183	515	3901																													
		480	3509					НСООН	335	43315	454	56	493	7417	MeCN		338	40221	401			147	503	6155	CH ₂ Cl ₂		343	34135	392			140	517	5611	2e		ТГФ	346	23359			449	387	634	183			515	3901																																									
НСООН	335	43315	454	56	493	7417	MeCN		338	40221			401	147		503	6155	CH ₂ Cl ₂		343	34135		392	140		517	5611	2e		ТГФ	346		23359	449		387		634	183	515	3901																																																	
	493	7417			MeCN	338		40221	401	147	503	6155			CH ₂ Cl ₂	343	34135		392	140	517	5611			2e	ТГФ	346		23359		449	387	634		183		515			3901																																																		
MeCN	338	40221	401	147		503	6155	CH ₂ Cl ₂			343	34135	392	140		517	5611	2e			ТГФ	346	23359	449			387	634	183	515				3901																																																								
	503	6155			CH ₂ Cl ₂	343	34135		392	140	517	5611			2e	ТГФ	346		23359	449		387	634		183	515				3901																																																												
CH ₂ Cl ₂	343	34135	392	140		517	5611	2e			ТГФ	346	23359	449			387	634	183		515			3901																																																																		
	517	5611																																																																																								
2e	ТГФ	346	23359	449	387	634	183																																																																																			
		515	3901																																																																																							

494–515 нм в ТГФ. Введение ароматического заместителя приводит к батохромному смещению длинноволновой полосы на 15–20 нм.

Область испускания соединений **2a–e** в ТГФ варьируется в интервале от 389 до 449 нм, что соответствует фиолетовой и синей фотолуминесценции. Обнаружено, что арильный заместитель приводит к значительному усилению интенсивности флуоресценции. Твёрдофазная эмиссия соединений **2a–e** находится в красной области и характеризуется максимумами испускания в пределах 619–641 нм (см. таблицу).

Для донорно-акцепторных систем, обладающих чёткой конфигурацией сопряжённых связей, как правило, не характерен столь мощный батохром-

ный сдвиг твёрдофазного испускания, по сравнению с жидкофазным. По-видимому, это связано с тем, что в твёрдом состоянии для соединений **2** характерна таутомерная форма с экзоциклической двойной связью, вовлекающая в сопряжение цианогруппу и сложноэфирный фрагмент. А в растворе присутствует форма **2'** с эндоциклической двойной связью. В таком виде степень сопряжения молекулы понижается, что должно приводить к гипсохромному сдвигу флуоресценции, по сравнению с таутомерной формой **2**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на Фурье-спектрометре ФСМ-1202 (Россия) в тонком слое

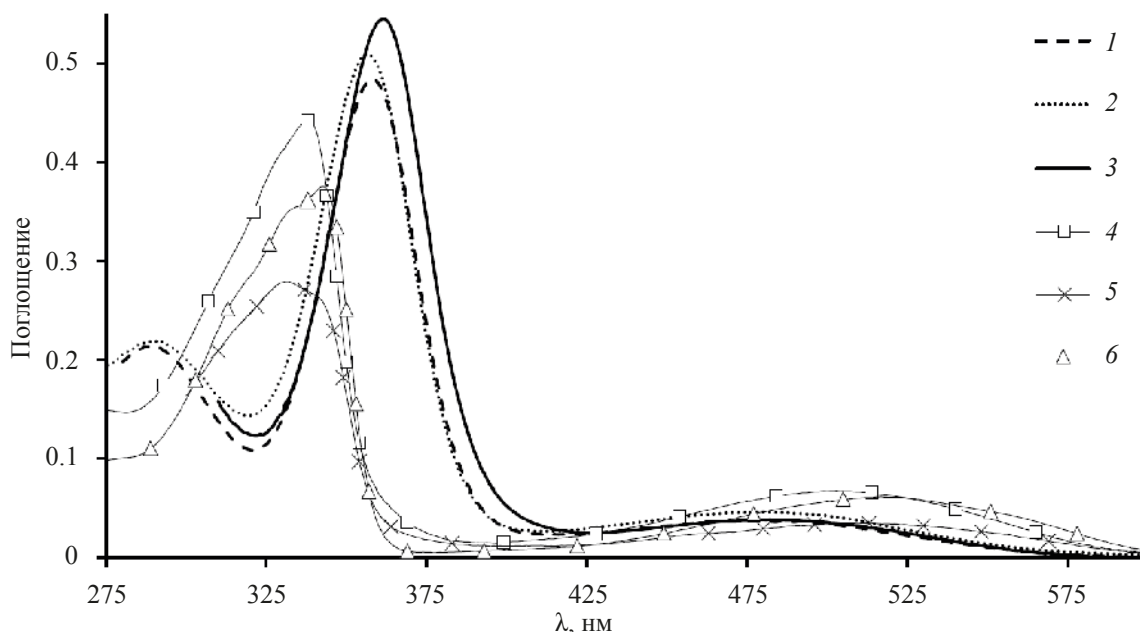


Рис. 1. Спектры поглощения соединения **2d** в различных растворителях: 1 – ДМФА; 2 – ДМСО; 3 – пиридин; 4 – ацетонитрил; 5 – ТГФ; 6 – дихлорметан ($C = 10^{-5}$ моль/л)

(суспензия в вазелиновом масле). Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-500, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на приборе Finnigan MATINCOS-50 (ионизация ЭУ, 70 эВ) (США). Элементный анализ

выполнен на CHN-анализаторе Thermo Flash 1112. Спектры поглощения сняты на приборе Cary 60. Спектры флуоресценции сняты на приборе Cary Eclipse (США). Температуры плавления определены на автоматическом приборе OptiMelt MPA100

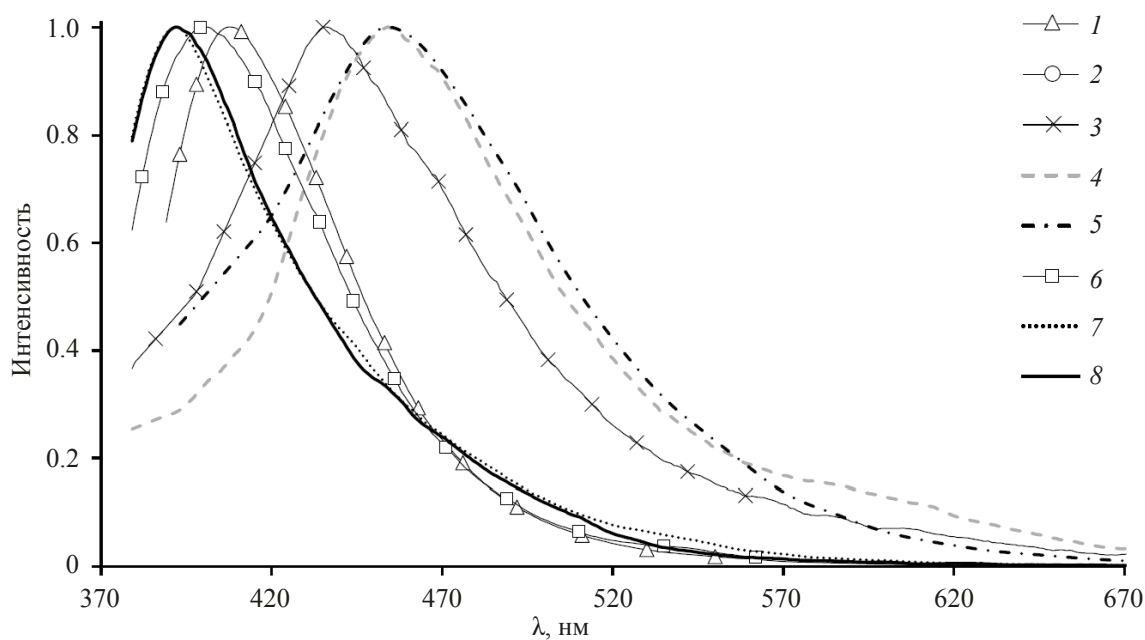


Рис. 2. Нормализованные спектры флуоресценции соединения **2d** в различных растворителях: 1 – этанол; 2 – ДМФА; 3 – ДМСО; 4 – пиридин; 5 – муравьиная кислота; 6 – ацетонитрил; 7 – ТГФ; 8 – дихлорметан ($C = 10^{-5}$ моль/л, длина волны возбуждения 350 нм)

(США). Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществлён методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ, элюент EtOAc, проявление УФ облучением, парами иода и термическим разложением.

Этил-2-[5,6-диметил-3,4-дицианопиридин-2(1H)-илиден]-2-цианоацетат (2a). Смесь 0.766 г (4 ммоль) 2-хлор-5,6-диметилпиридин-3,4-дикарбонитрила (**1a**), 0.452 г (4.5 ммоль) цианоуксусного эфира и 1.467 г (4.5 ммоль) карбоната цезия перемешивали при 60°C в 8 мл ДМФА в течение 24 ч. После окончания реакции (ТСХ) реакционную массу охлаждали, выливали в 50 мл дистиллированной воды, добавляли по каплям конц. HCl до pH 3.0–4.0. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и изопропиловым спиртом, после чего сушили в вакуумном эксикаторе. Красные кристаллы. Выход 0.944 г (88%), т.пл. 174–175°C (разл.). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3240–3115 (NH), 2217, 2200 (C≡N), 1731 (C=O), 1630 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.24–1.28 м (3H + 3H', CH₂CH₃), 2.32 с (3H, CH₃), 2.54 с (3H', CH₃), 2.59 с (3H, CH₃), 2.61 с (3H', CH₃), 4.20–4.26 м (2H + 2H', CH₂), 6.21 с (1H', CH), 14.82 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.34–1.39 м (3H + 3H', CH₂CH₃), 2.40 с (3H, CH₃), 2.58 с (3H, CH₃), 2.62 с (3H', CH₃), 2.72 с (3H', CH₃), 4.28–4.38 м (2H + 2H', CH₂), 5.30 с (1H', CH), 15.61 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^1H (пиридин- d_5), δ , м.д.: 1.08 т (3H, CH₂CH₃), J 7.1 Гц), 2.01 с (3H, CH₃), 2.27 с (3H, CH₃), 4.19 к (2H, CH₂, J 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^1H (CF₃COOD), δ , м.д.: 1.85–1.93 м (3H, CH₂CH₃), 2.98 с (3H, CH₃), 3.14–3.21 м (3H, CH₃), 4.84–4.88 м (2H, CH₂). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 268 (86) [M]⁺. Найдено, %: C 62.63; H 4.49; N 20.86; O 11.92. C₁₄H₁₂N₄O₂. Вычислено, %: C 62.68; H 4.51; N 20.88; O 11.93.

Соединения **2b–e** получали аналогично.

Этил-2-циано-2-[3,4-дициано-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2(1H)-илиден]ацетат (2b). Получен из 0.75 г (3.44 ммоль) соединения **1b**. Красные кристаллы. Выход 0.842 г (83%), т.пл. 178–179°C (разл.). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3230–3110 (NH), 2210, 2196 (C≡N), 1727 (C=O), 1621 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.24–1.28 м (3H + 3H', CH₂CH₃), 1.72–1.90 м (4H + 4H', 2CH₂), 2.68–2.75 м (2H + 2H', CH₂), 2.90–2.99 м (2H + 2H', CH₂), 4.20–4.26 м (2H + 2H', CH₂CH₃), 6.23 с (1H', CH).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 294 (30) [M]⁺. Найдено, %: C 65.33; H 4.82; N 19.01; O 10.89. C₁₆H₁₄N₄O₂. Вычислено, %: C 65.30; H 4.79; N 19.04; O 10.87.

Этил-2-[6-фенил-3,4-дицианопиридин-2(1H)-илиден]-2-цианоацетат (2c). Получен из 0.75 г (3.13 ммоль) соединения **1c**. Красные кристаллы. Выход 0.713 г (72%), т.пл. 211–212°C (разл.). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3242–3110 (NH), 2215, 2205 (C≡N), 1729 (C=O), 1625 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.39 т (3H + 3H', CH₂CH₃), J 6.6 Гц), 4.36 к (2H + 2H', CH₂CH₃), J 7.1 Гц), 5.41 с (1H', CH), 7.03 с (1H, CH_{ар}), 7.55–7.60 м (2H', Ph), 7.65–7.74 м (5H + 1H', Ph), 8.13–8.15 м (2H', Ph), 8.16 с (1H, CH_{ар}), 15.90 уш.с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 268 (62) [M]⁺. Найдено, %: C 68.31; H 3.86; N 17.69; O 10.09. C₁₈H₁₂N₄O₂. Вычислено, %: C 68.35; H 3.82; N 17.71; O 10.12.

Этил-2-[5-метил-6-фенил-3,4-дицианопиридин-2(1H)-илиден]-2-цианоацетат (2d). Получен из 0.75 г (2.95 ммоль) соединения **1d**. Красные кристаллы. Выход 0.781 г (80%), т.пл. 205–206°C (разл.). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3231–3115 (NH), 2212, 2195 (C≡N), 1737 (C=O), 1621 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.20–1.25 м (3H + 3H', CH₂CH₃), 2.38 с (3H, CH₃), 2.54 с (3H', CH₃), 4.11–4.35 м (2H + 2H', CH₂CH₃), 6.33 с (1H', CH), 7.57–7.81 м (5H + 5H', Ph), 15.01 уш.с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 330 (66) [M]⁺. Найдено, %: C 69.11; H 4.26; N 16.99; O 9.65. C₁₉H₁₄N₄O₂. Вычислено, %: C 69.08; H 4.27; N 16.96; O 9.69.

Этил-2-[5-метил-6-(4-метоксифенил)-3,4-дицианопиридин-2(1H)-илиден]-2-цианоацетат (2e). Получен из 0.75 г (2.64 ммоль) соединения **1e**. Выход 0.714 г (75%), т.пл. 168–169°C (разл.). Красные кристаллы. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3225–3110 (NH), 2214, 2210 (C≡N), 1728 (C=O), 1622 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.23 т (3H + 3H', CH₂CH₃), J 7.1 Гц), 2.39 с (3H, CH₃), 2.54 с (3H', CH₃), 3.87 с (3H + 3H', OCH₃), 4.15–4.25 м (2H + 2H', CH₂), 6.30 с (1H', CH), 7.10–7.25 м (2H + 2H', C₆H₄), 7.66–7.71 м (2H + 2H', C₆H₄), 15.2 уш.с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 360 (98) [M]⁺. Найдено, %: C 66.62; H 4.52; N 15.52; O 13.35. C₂₀H₁₆N₄O₃. Вычислено, %: C 66.66; H 4.48; N 15.55; O 13.32.

ВЫВОДЫ

Разработан способ получения этил-2-циано-2-[3,4-дицианопиридин-2(1H)-илиден]ацетатов **2а–е** на основе 2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрила. Найдено, что в растворе ТГФ максимумы эмиссии находятся в диапазоне 389–449 нм, твердотельная флуоресценция – в интервале 619–641 нм.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено в рамках государственного задания Минобрнауки России, проект № 0849-2020-0003.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Guowei D., Heyan H., Peng S., Huajun X., Jialei L., Shuhui B., Xinhou L., Zhen Z., Ling Q. *Polymer*. **2013**, *54*, 6349–6356. doi 10.1016/j.polymer.2013.09.042
- Liang W., Shuhui B., Jialei L., Zhen Z., Xinhou L., *Polym. Sci. Ser. B*. **2012**, *54*, 297–305. doi 10.1134/S1560090412050041
- Halter M., Liao Y., Plocinik R.M., Coffey D.C., Bhattacharjee S., Mazur U., Simpson G.J., Robinson B.H., Keller S.L. *Chem. Mater.* **2008**, *20*, 1778–1787. doi 10.1021/cm702267z
- Yongkang Z., Yanfang W., Na Y., Yi L. *Heterocycl. Commun.* **2018**, *24*, 67–69. doi 10.1515/hc-2017-0264
- Yanfang W., Na Y., Yi L. *Spectrochim. Acta A*. **2018**, *194*, 45–49. doi 10.1016/j.saa.2018.01.017
- Parthasarathy V., Pandey R., Das P.K., Castet F., Blanchard-Desce M. *ChemPhysChem*. **2018**, *19*, 187–197. doi 10.1002/cphc.201701143
- Tverdokhleba N.M., Khoroshilov G.E., Dotsenko V.V. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6593–6595. doi 10.1016/j.tetlet.2014.10.046
- Liu J., Hou W., Feng S., Qiu L., Liu X., Zhen Z. *J. Phys. Org. Chem.* **2011**, *24*, 439–444. doi 10.1002/poc.1772
- Cho M.J., Lim J.H., Hong C.S., Kim J.H., Lee H.S., Choi D.H. *Dyes Pigm.* **2008**, *79*, 193–199. doi 10.1016/j.dyepig.2008.02.005
- Liu J., Liu X., Zhen Z. *Electr. Mater. Lett.* **2012**, *8*, 451–455. doi 10.1007/s13391-012-2004-3
- Bardasov I.N., Alekseeva A.U., Chunikhin S.S., Tafeenko V.A., Ershov O.V. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3919–3923. doi 10.1016/j.tetlet.2017.08.076
- Барадсов И.Н., Алексеева А.Ю., Чунихин С.С., Ершов О.В. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 1152–1155. [Bardasov I.N., Alekseeva A.Yu., Chunikhin S.S., Ershov O.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1161–1165.] doi 10.1134/S1070428018080079
- Bardasov I.N., Alekseeva A.U., Chunikhin S.S., Shishlikova M.A., Ershov O.V. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1170–1173. doi 10.1016/j.tetlet.2019.03.054
- Chunikhin S.S., Ershov O.V., Ievlev M.Yu., Belikov M.Yu., Tafeenko V.A. *Dyes Pigm.* **2018**, *156*, 357–368. doi 10.1016/j.dyepig.2018.04.024
- Ershov O.V., Chunikhin S.S., Ievlev M.Yu., Belikov M.Yu., Tafeenko V.A. *CrystEngComm*. **2019**, *21*, 5500–5507. doi 10.1039/c9ce01089k
- Sadek K.U., Fahmy S.M., Mohareb R.M., Elnagdl M.H. *J. Chem. Eng. Data*. **1984**, *29*, 101–103. doi 10.1021/je00035a033
- Koitz G., Thlerrichter B., Junek H. *Heterocycles*. **1983**, *20*, 2405–2409.
- Fahmy S.M., Abd Allah S.O., Mohareb R.M. *Synthesis*. **1984**, *11*, 976–978.
- Beugelmans R., Bois-Choussy M., Boudet B. *Tetrahedron*. **1982**, *38*, 3479–3483. doi 10.1016/0040-4020(82)85032-1
- Ducker J.W., Gunter M.J. *Aust. J. Chem.* **1973**, *26*, 2567–2569. doi 10.1071/CH9732567
- Липин К.В., Максимова В.Н., Ершов О.В., Еремкин А.В., Каюков Я.С., Насакин О.Е. *ЖОрХ*. **2010**, *46*, 623–624. [Lipin K.V., Maksimova V.N., Ershov O.V., Eremkin A.V., Kayukov Ya.S., Nasakin O.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 617–618.] doi 10.1134/S107042801004038X
- Ершов О.В., Липин К.В., Максимова В.Н., Еремкин А.В., Каюков Я.С., Насакин О.Е. *ЖОрХ*. **2009**, *45*, 484–485. [Ershov O.V., Lipin K.V., Maksimova V.N., Eremkin A.V., Kayukov Ya.S., Nasakin O.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 475–476.] doi 10.1134/S1070428009030269

Synthesis and Optical Properties of Ethyl-2-cyano-2-[3,4-dicyanopyridin-2(1*H*)-ylidene]acetate Derivatives

S. S. Chunikhin* and O. V. Ershov

I.N. Ul'yanov Chuvash State University, Moskovskii prosp., 15, Cheboksary, 428015 Russia
**e-mail: chunikhinss@mail.ru*

Received March 15, 2021; revised March 25, 2021; accepted March 27, 2021

Ethyl 2-cyano-2-[3,4-dicyanopyridin-2(1*H*)-ylidene]acetate derivatives were obtained by reacting 2-chloropyridine-3,4-dicarbonitriles with ethyl cyanoacetate. The study of fluorescence showed that the maximum of solid-phase emission is in the range of 619–641 nm, the emission maxima, depending on the solvent, are in the range 392–486 nm.

Keywords: nitriles, polycyano compounds, pyridine, fluorescence

УДК 547.772.1:547.442.3:547.279.1

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ 3-(АЛКИЛСУЛЬФАНИЛМЕТИЛ)ЗАМЕЩЕННЫХ ПЕНТАН-2,4-ДИОНОВ И 4-(АЛКИЛСУЛЬФАНИЛ)БУТАН-2-ОНОВ С ФЕНИЛГИДРАЗИНОМ В ПРИСУТСТВИИ ХЛОРИДА ЦИНКА

© 2021 г. Л. А. Баева*, Р. Р. Гатауллин

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

Поступила в редакцию 02.04.2021 г.
После доработки 15.04.2021 г.
Принята к публикации 17.04.2021 г.

При взаимодействии 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дионов с фенилгидразином в присутствии хлорида цинка, наряду с ожидаемыми 4-[(алкилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1-фенил-1*H*-пиразолами, образуется 1-(3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-4-ил)этанол. В этих условиях 3-[(алкилсульфанил)метил]-4-(алкилсульфанил)бутан-2-оны преимущественно превращаются в 3,4-диметил-1-фенил-1*H*-пиразол.

Ключевые слова: β-меркаптокетон, пентан-2,4-дион, 1*H*-пиразол, фенилгидразин, хлорид цинка

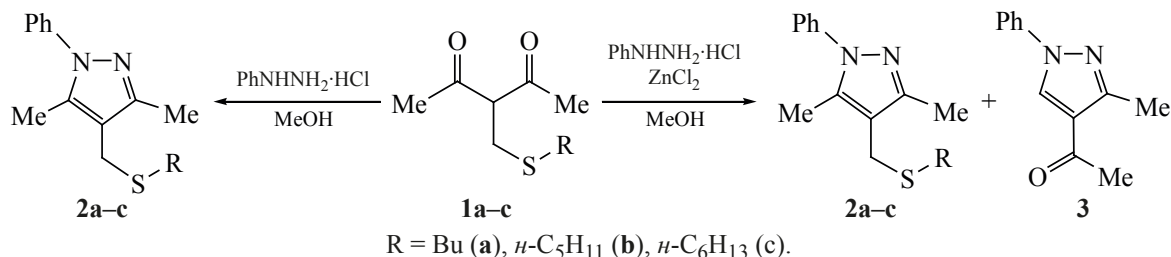
DOI: 10.31857/S0514749221070120

Функциональнозамещенные пиразолы входят в состав природных соединений [1] и современных медицинских препаратов с меньшим количеством побочных эффектов [2, 3], обладают широким спектром биологической активности [2–9] и используются для получения комплексов со смешанными лигандами, необходимых в гомогенном катализе [10]. Среди 4(2)-[алкил(арил)сульфанилметил]замещенных 1*H*-пиразолов найдены соединения, проявляющие свойства ингибиторов *N*-миристоилтрансферазы [11] и α-амилазы [12], антагонистов прогестероновых рецепторов [13], антиоксидантов [14], фунгицидов [15], эффективных и селективных экстрагентов и лигандов при

получении серосодержащих комплексов Pt(II) и Pd(II) [16–18]. Известны методы синтеза 4-[алкилсульфанил(сульфонил)метил]-1*H*-пиразолов с использованием галогензамещенных пиразолов [13, 18]. Другой метод их получения основан на взаимодействии 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дионов с гидразинами [15, 19, 20]. Цель настоящей работы – изучение возможности синтеза новых функционализированных 1*H*-пиразолов гетероциклизацией (алкилсульфанилметил)замещенных моно- и 1,3-дикетонных с фенилгидразином под действием ZnCl₂.

В продолжение исследований методов синтеза 4-[алкилсульфанил(сульфонил)метил]-1*H*-пира-

Схема 1



золов с использованием доступных дикарбонильных соединений [21–24] нами установлено, что 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дионы **1a–c** взаимодействуют с эквимолярным количеством фенилгидразина при кипячении в метаноле, как и в этаноле или ацетонитриле [19], с образованием 4-[(алкилсульфанил)метил]-1-фенил-1*H*-пиразолов **2a–c** с выходами до 89% (схема 1, табл. 1). При конденсации пентан-2,4-дионов **1a–c** с фенилгидразином в кипящем метаноле в присутствии 0.3–1 экв ZnCl₂, наряду с ожидаемыми 1*H*-пиразолами **2a–c**, образуется 1-(3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-4-ил)этанон (**3**) с выходом до 56%.

При увеличении количества ZnCl₂ скорость превращения исходного соединения **1a** и выход 1*H*-пиразола **2a** уменьшается, а образование

4-ацетил-3-метил-1*H*-пиразола **3** становится преобладающим (табл. 1, опыт 3, 5). При введении воды в реакционную смесь выход 4-ацетил-3-метил-1*H*-пиразола **3** снижается, что, вероятно, связано с гидролизом хлорида цинка в водной среде (табл. 1, опыт 7). Выход соединения **3** уменьшается с увеличением алкильной группы в алкилсульфанилметильном заместителе пентан-2,4-дионов **1a–c** (табл. 1, опыт 3, 8, 10).

Описаны способы получения 4-ацетил-5-метил-1-фенилпиразола взаимодействием 2-(этоксиметил)- или 2-[(диметиламино)метил]-1,3-алкандионов с фенилгидразином [25, 26]. Известен синтез 4-ацетил-5-метил-1-фенилпиразола при взаимодействии ацетилацетона с ДМФА–ДМА и фенилгидразина, протекающем через проме-

Таблица 1. Взаимодействие 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дионов **1a–c** с фенилгидразином в метаноле

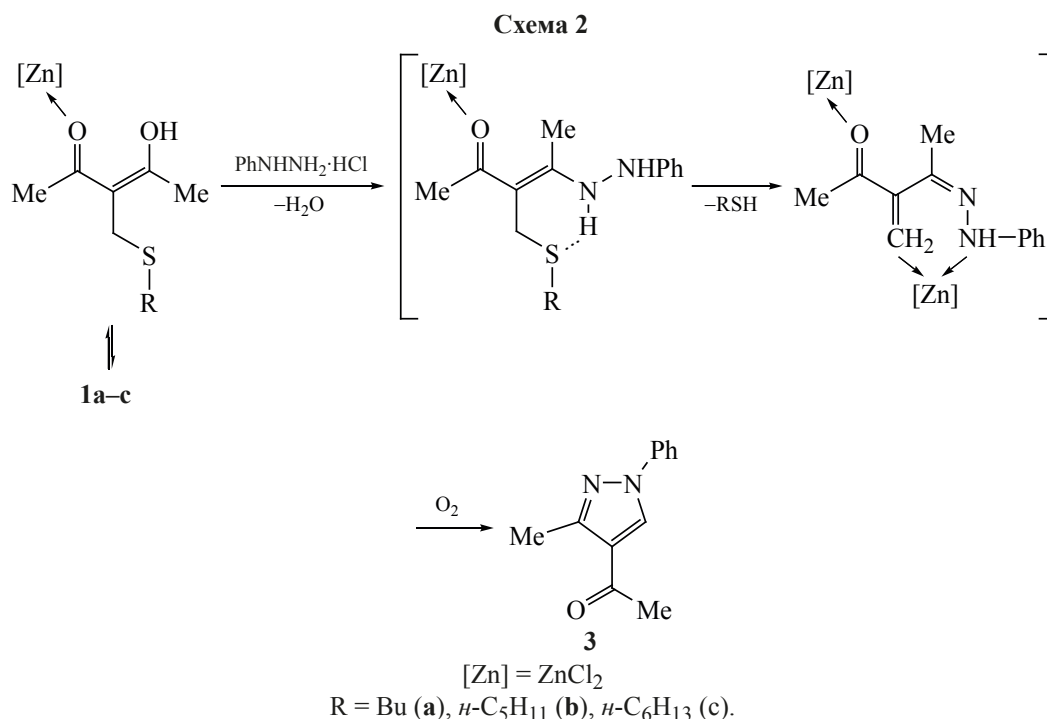
Опыт	Пентан-2,4-дион	Мольное соотношение пентан-2,4-дион–ZnCl ₂	Время, ч	Выход 1 <i>H</i> -пиразола, %	
				3	2a–c
1 ^a	1a	1:0	12	9	84
2	1a	1:0	13	6	82
3	1a	1:0.4	13	56	40
4	1a	1:0.5	16	51	38
5 ^b	1a	1:1	23	50	13
6	1b	1:0	15	9	78
7 ^c	1b	1:0.4	15	5	74
8	1b	1:0.4	15	31	56
9	1c	1:0	20	7	89
10	1c	1:0.4	20	22	57
11	1c	1:0.4 ^d	10	14	62

^a Реакцию в EtOH проводили ранее [19]

^b В реакционной смеси содержится 34% исходного соединения

^c В смеси MeOH–H₂O (1:0.1)

^d В присутствии AlCl₃



жуточное образование 2-[(диметиламино)метил]-1,3-алкандиона [27]. Показано, что реакция α -(1,3-дитиан-2-ил)енаминокетонов с аминами в присутствии CuBr₂ приводит к 4-ацетил-3-метилпиразолам [28]. Предполагается, что взаимодействие сопровождается координацией ионов меди с атомами серы и азота исходного соединения, образованием тиокарбениевого иона и последующим расщеплением C–S связи.

Механизм образования 4-ацетил-3-метил-1*H*-пиразола **3** в изученных условиях реакции (схема 2), вероятно, включает нуклеофильное присоединение аминогруппы фенолгидразина к енольной форме пентан-2,4-дионов, аналогичное описанному в литературе [15, 20], последующие элиминирование алкантиола [29] и внутримолекулярную гетероциклизацию с участием образующейся двойной связи [30–32].

Можно предположить, что различия во взаимодействии 4-(алкилсульфанил)замещенных 3-метилбутан-2-онов и 3-[(алкилсульфанил)метил]бутан-2-онов **4** с фенолгидразином в присутствии ZnCl₂ также объясняются вышеизложенными причинами. Так, реакция 4-(2-алкилсульфанил)-3-метилбутан-2-онов с эквимольным количеством фенолгидразина в присутствии 0.4 экв ZnCl₂ в ме-

таноле приводит к соответствующим индолам. А 4-(алкилсульфанил)-3-[(алкилсульфанил)метил]бутан-2-оны **4a, b** в изученных условиях превращаются в 3,4-диметил-1-фенил-1*H*-пиразол (**5**) с выходом до 89% (схема 3, табл. 2).

Строение 1*H*-пиразолов **3** и **5** подтверждено данными ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии и масс-спектрометрии. В их ИК спектрах присутствуют полосы поглощения связей C=N, C=C в области 1574–1543 см⁻¹, а в спектре соединения **3** наблюдается также интенсивная полоса валентных колебаний карбонильной группы при 1650 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H имеются характеристичные сигналы протонов группы CH= пиразольного цикла [7.62 (**5**), 8.30 (**3**) м.д.], ароматического кольца, а также метильного (2.58 м.д.) и ацетильного заместителей (2.48 м.д.) в соединении **3** или 2 метильных групп (2.06 и 2.29 м.д.) в соединении **5**.

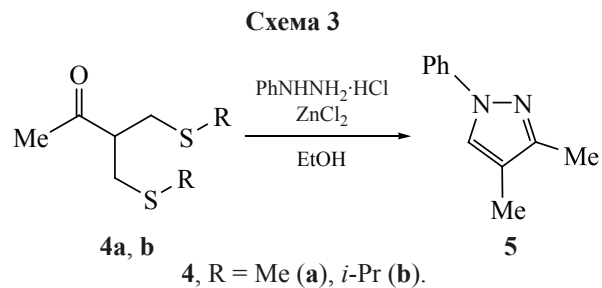


Таблица 2. Взаимодействие 4-(алкилсульфанил)-3-[(алкилсульфанил)метил]бутан-2-онов **4a**, **b** с фенилгидразином в присутствии 0.4 экв $ZnCl_2$

Соединение	Растворитель	Время, ч	Выход 1 <i>H</i> -пиразола 5 , %
4a	MeOH	3	66
4a	MeOH	6	73
4a	EtOH	8	89
4b	EtOH	1	20
4b	EtOH	3	29
4b	EtOH	8	70

В спектрах ЯМР ^{13}C соединения **3** присутствует сигнал карбонильной группы при 192.52 м.д., а сигналы атома $C^{5'}$ (130.95 м.д.) и $C^{4'}$ (122.57 м.д.), связанного с акцепторным заместителем (Ac), закономерно проявляются в более слабом поле, чем сигналы аналогичного атома C^5 (~125 м.д.) и C^4 (116.56 м.д.), соседнего с метильной группой, в 1*H*-пиразоле **5**.

На образование в описанных условиях 1-(3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-4-ил)этанона (**3**), а не изомерного ему 1-(5-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-4-ил)этанона, указывает отсутствие в двумерном гетероядерном спектре 1H - ^{13}C НМВС кросс-пика, соответствующего взаимодействию протонов $CH_3-C^{3'}$ с атомом $C^{1''}$ фенильного заместителя, и наличие заметного кросс-пика между сигналами протонов $H^{5'}$ и того же атома углерода $C^{1''}$. Спектры ИК и ЯМР 1H 3,4-диметил-1-фенил-1*H*-пиразола (**5**), отличающиеся от спектров изомерного ему 4,5-диметил-1-фенил-1*H*-пиразола, хорошо согласуются с литературными данными [33].

В органическом синтезе для получения 2-метилен-1,3-дикетонов и α -метиленкетонных, как правило, используется окисление 2-алкилсульфанилметил-1,3-дикетонов и β -S-замещенных кетонов до сульфоксидов с последующим элиминированием сульфеновых кислот [34–41]. Известно расщепление связи C–S в 3-(алкилсульфанил)пропанамидах с образованием акриламидов, протекающее в среде KOAc в присутствии $PbCl_2$ [29]. 1*H*-Пиразолы **3** и **5**, вероятно, образуются в результате присоединения фенилгидразина к атомам углерода карбонильной группы и двойной связи, образующейся в условиях реакции Фишера ($ZnCl_2$, метанол или этанол).

Данные реакции не имеют преимуществ перед разработанными ранее способами получения 1*H*-пиразолов **3** [28] и **5** [33, 41], за исключением доступности исходных соединений [21–24]. Однако возможность протекания изученных реакций необходимо учитывать при использовании α -(алкилсульфанилметил)замещенных кетонов и дикетонов в присутствии кислот Льюиса.

4-[(Алкилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1-фенил-1*H*-пиразолы **2a–c** получали из 2 ммоль соединения **1a–c** по методике [19] с той разницей, что реакции проводили при кипячении в метаноле.

4-[(Бутилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1-фенил-1*H*-пиразол (2a**)**. Выход 0.46 г (84%). ИК спектры, спектры ЯМР 1H и ^{13}C идентичны опубликованным ранее [19].

4-[(Пентилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1-фенил-1*H*-пиразол (2b**)**. Выход 0.45 г (78%). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 1599 с, 1573 ср (C=C, C=N), 1505 с, 1457 ср, 1430 ср, 1383 ср, 1368 ср, 1022 ср. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.90 т (3H, C^7H_3 , 3J 7.1 Гц), 1.28–1.41 м (4H, $C^{5',6'}H_2$), 1.61 квинтет (2H, $C^4'H_2$, 3J 7.4 Гц), 2.28 с (3H, 5- CH_3), 2.31 с (3H, 3- CH_3), 2.50 т (2H, $C^3'H_2$, 3J 7.4 Гц), 3.59 с (2H, $C^1'H_2$), 7.31–7.36 м (1H, CH^4'' Ph), 7.38–7.46 м (4H, $CH^{2'',3'',5'',6''}$ Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 10.97 (5- CH_3), 11.85 (3- CH_3), 13.93 (C^7), 22.26 (C^6), 25.28 (C^1), 29.23, 31.15, 31.91 ($C^{3',4',5'}$), 114.35 (C^4), 124.77 ($C^{2'',6''}$ Ph), 127.20 ($C^{4''}$ Ph), 128.94 ($C^{3'',5''}$ Ph), 137.11, 139.87 (C^5 , $C^{1''}$ Ph), 148.13 (C^3). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 289 (100) [$M + H$] $^+$, 330 (11) [$M + H + MeCN$] $^+$. Найдено, %: C 70.65; H 8.32; N 9.72; S 10.99. $C_{17}H_{24}N_2S$. Вычислено, %: C 70.79; H 8.39; N 9.71; S 11.12.

4-[(Гексилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1-фенил-1*H*-пиразол (2с). Выход 0.54 г (89%). ИК спектры, спектры ЯМР ^1H и ^{13}C идентичны опубликованным ранее [19].

1-(3-Метил-1-фенил-1*H*-пиразол-4-ил)этанон (3). К раствору 2 ммоль соединения **1а-с** в 25 мл метанола при перемешивании добавляли 0.29 г (2 ммоль) гидрохлорида фенилгидразина в 15 мл метанола и 0.055 г (0.4 ммоль) ZnCl_2 . Реакционную смесь кипятили в течение 13–20 ч, после чего отгоняли растворитель. Остаток разбавляли водой ~1:4 и экстрагировали CHCl_3 . Экстракты последовательно промывали водой, 4%-ным раствором NaHCO_3 , водой и сушили над MgSO_4 . Растворитель отгоняли, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент А). Выход 0.22 г (56%) из соединения **1а**, т.пл. 88–89°C (EtOAc–гексан, 1:4) (88°C [25]). ИК спектр (вазелиновое масло), ν , cm^{-1} : 1650 с (C=O), 1599 ср, 1543 с (C=C, C=N), 1505 ср, 1483 ср, 1465 ср, 1422 ср, 1371 ср. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.48 с (3H, H²), 2.58 с (3H, 3'-CH₃), 7.34 т (1H, CH^{4"} Ph, 3J 7.7 Гц), 7.47 т (2H, CH^{3",5"} Ph, 3J 7.7 Гц), 7.68 д (2H, CH^{2",6"} Ph, 3J 7.7 Гц), 8.30 с (1H, CH⁵). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.25 (3'-CH₃), 28.68 (C²), 119.47 (C^{2",6"} Ph), 122.57 (C^{4'}), 127.33 (C^{4"} Ph), 129.59 (C^{3",5"} Ph), 130.95 (C^{5'}), 139.18 (C^{1'} Ph), 151.95 (C^{3'}), 192.52 (C¹). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 201 (42) [$M + \text{H}$]⁺, 242 (100) [$M + \text{H} + \text{MeCN}$]⁺. Найдено, %: С 71.86; Н 6.08; N 13.90. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 71.98; Н 6.04; N 13.99.

3,4-Диметил-1-фенил-1*H*-пиразол (5) получали аналогично соединению **3** из 2 ммоль 4-(алкилсульфанил)-3-[алкилсульфанил]метил]бутан-2-онов **4а, б** в 2 мл этанола и 0.29 г (2 ммоль) гидрохлорида фенилгидразина в 8 мл этанола в течение 8 ч. В качестве элюента использовали растворитель В. Выход 0.31 г (89%) из соединения **4а**, бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 1599 с, 1574 ср (C=C, C=N), 1504 с, 1482 сл, 1462 сл., 1409 ср, 1377 сл, 1360 ср, 1331 сл. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.06 с (3H, 4-CH₃), 2.29 с (3H, 3-CH₃), 7.20 т (1H_{аром}, 3J 7.6 Гц), 7.39 т (2H_{аром}, 3J 7.6 Гц), 7.61 д (2H_{аром}, 3J 7.6 Гц), 7.62 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 8.54 (4-CH₃), 11.80 (3-CH₃), 116.56 (C⁴), 118.32, 125.43, 125.70, 129.32 (C^{2',3',4',5',6'} Ph, C^{5'}), 140.21 (C^{1'} Ph), 149.72 (C^{3'}).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 173 (100) [$M + \text{H}$]⁺, 214 (67) [$M + \text{H} + \text{MeCN}$]⁺. Найдено, %: С 76.59; Н 6.94; N 16.11. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2$. Вычислено, %: С 76.71; Н 7.02; N 16.27. Спектры ИК, ЯМР ^1H соединения **5** хорошо согласуются с опубликованными [34].

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Shimadzu JR Prestige-21 (Япония) в тонком слое или в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance III 500 MHz (Германия) с рабочей частотой 500 и 125 МГц соответственно в CDCl_3 , внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (7.27 м.д. для ядер ^1H , 77.1 м.д. для ядер ^{13}C). Для соединения **3** дополнительно получены двумерные спектры COSY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBSC. ГЖХ анализ продуктов и контроль протекания реакций проведен на хроматографе Хромос 1000 (РФ), колонка 1 м×3 мм, неподвижная фаза SE-30 (5%) на хроматоне N-AW-DMCS (0.16–0.20 мм), рабочая температура 50–300°C, детектор пламенно-ионизационный, газ-носитель – гелий. Масс-спектры зарегистрированы на хроматомасс-спектрометре Shimadzu LCMS-2010 EV (Япония) с одним квадруполом в режиме регистрации положительных ионов при потенциале капилляра 4.5 кВ, ионизация электрораспылением, элюент MeCN–H₂O (95:5). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе HEKAtech Euro EA 3000 (Италия). Хроматографическое разделение проведено на колонках с силикагелем MN Kieselgel 60 (0.063–0.2 мкм). В качестве элюентов применяли растворители А и В: этилацетат–гексан, 1:4 и 1:5. Использованные растворители очищены и осушены по известным методикам [42], они имели константы, соответствующие литературным данным [42]. Фенилгидразин гидрохлорид (хч, CAS 59-88-1) был приобретен в Мерск. Исходные соединения **1а-с** и **4а, б** синтезированы по методикам [21, 43].

ВЫВОДЫ

Хемоселективность взаимодействия (алкилсульфанилметил)замещенных пентан-2,4-дионов и бутан-2-онов с фенилгидразином зависит от условий реакции и строения исходных соединений. В результате реакции образуются 1*H*-пиразолы с различными заместителями в положении С⁴ азольного цикла. При кипячении 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дионов с фенилгидрази-

ном в метаноле получены 4-[(алкилсульфанил)-метил]-3,5-диметил-1-фенил-1*H*-пиразолы. При добавлении $ZnCl_2$ из 3-[(алкилсульфанил)метил]-пентан-2,4-дионон образуется 1-(3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-4-ил)этанон, а из 4-(алкилсульфанил)-3-[(алкилсульфанил)метил]бутан-2-онон – преимущественно 3,4-диметил-1-фенил-1*H*-пиразол. При увеличении длины алкильного заместителя в 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дионона выходы 1-(3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-4-ил)-этанона уменьшаются.

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектральные и аналитические результаты получены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ РАН и РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме государственного задания (№ АААА-А119-119011790021-4).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kumar V., Kaur K., Gupta G.K., Sharma A.K. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 735–753. doi 10.1016/j.ejmech.2013.08.053
- Bennani F.E., Doudach L., Cherrah Y., Ramli Y., Karrouchi K., Ansar M., Faouzi M.E.A. *Bioorg. Chem.* **2020**, *97*, 103470. doi 10.1016/j.bioorg.2019.103470
- Ansari A., Ali A., Asif M., Shamsuzzaman. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 16–41. doi 10.1039/C6NJ03181A
- Khan M.F., Alam M.M., Verma G., Akhtar W., Akhter M., Shaquiquzzaman M. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *120*, 170–201. doi 10.1016/j.ejmech.2016.04.077
- Keri R.S., Chand K., Ramakrishnappa T., Nagaraja B.M. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2015**, *348*, 299–314. doi 10.1002/ardp.201400452
- Xu Z., Gao C., Ren Q.-C., Song X.-F., Feng L.-S., Lv Z.-S. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *139*, 429–440. doi 10.1016/j.ejmech.2017.07.059
- Faisal M., Saeed A., Hussain S., Dar P., Larik F.A. *J. Chem. Sci.* **2019**, *131*, 70. doi 10.1007/s12039-019-1646-1
- Silva V.L.M., Elguero J., Silva A.M.S. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *156*, 394–429. doi 10.1016/j.ejmech.2018.07.007
- Küçükgülzel Ş.G., Şenkardeş S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 786–815. doi 10.1016/j.ejmech.2014.11.059
- Liebing P., Edelmann F.T. *Helv. Chim. Acta.* **2020**, *103*, e2000148. doi 10.1002/hlca.202000148
- Bradley P.A., de Koning P.D., Johnson P.S., Lecouturier Y.C., McManus D.J., Robin A., Underwood T.J. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 848–853. doi 10.1021/op900110k
- Maksimov V., Zaynullin R., Akhmadiev N., Segura-Ceniceros E.P., Martínez Hernández J.L., Bikbulatova E., Akhmetova V., Kunakova R., Ramos R., Ilyina A. *Med. Chem. Res.* **2016**, *25*, 1384–1389. doi 10.1007/s00044-016-1574-2
- Brand S., Cleghorn L.A.T., McElroy S.P., Robinson D.A., Smith V.C., Hallyburton I., Harrison J.R., Norcross N.R., Spinks D., Bayliss T., Norval S., Stojanovski L., Torrie L.S., Frearson J.A., Brenk R., Fairlamb A.H., Ferguson M.A.J., Read K.D., Wyatt P.G., Gilbert I.H. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 140–152. doi 10.1021/jm201091t
- Якупова Л.Р., Баева Л.А., Сафиуллин Р.Л. *Кинетика и катализ.* **2021**, *62*, 21–28. [Yakupova L.R., Baeva L.A., Safiullin R.L. *Kinet. Catal.* **2021**, *62*, 888–893.] doi 10.31857/S0453881121010160
- Ахмадиев Н.С., Ахметова В.Р., Бойко Т.Ф., Ибрагимов А.Г. *ХТС.* **2018**, *54*, 344–350. [Akhmadiev N.S., Akhmetova V.R., Boyko T.F., Ibragimov A.G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 344–350.] doi 10.1007/s10593-018-2271-5
- Анпилогова Г.Р., Баева Л.А., Нугуманов Р.М., Фатыхов А.А., Муринов Ю.И. *ЖХХ.* **2018**, *63*, 1065–1072. [Anpilogova G.R., Baeva L.A., Nugumanov R.M., Fatykhov A.A., Murinov Yu.I. *Russ. J. Inorg. Chem.* **2018**, *63*, 1100–1106.] doi 10.1134/S0036023618080028
- Анпилогова Г.Р., Баева Л.А., Нугуманов Р.М., Фатыхов А.А., Муринов Ю.И. *ЖХХ.* **2020**, *65*, 104–110. [Anpilogova G.R., Baeva L.A., Nugumanov R.M., Fatykhov A.A., Murinov Yu.I. *Russ. J. Inorg. Chem.* **2020**, *65*, 106–112.] doi 10.1134/S0036023620010027
- Grotjahn D.B., Van S., Combs D., Lev D.A., Schneider C., Incarvito C.D., Lam K.-C., Rossi G., Rheingold A.L., Rideout M., Meyer C., Hernandez G., Mejorado L. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 3347–3355. doi 10.1021/ic026104n
- Баева Л.А., Нугуманов Р.М., Фатыхов А.А., Ляпина Н.К. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 439–446. [Baeva L.A., Nugumanov R.M., Fatykhov A.A., Lyapina N.K. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 444–451.] doi 10.1134/S1070428018030120

20. Баева Л.А., Нугуманов Р.М., Гагауллин Р.Р., Фатыхов А.А. *ХГС*. **2020**, *56*, 548–554. [Baeva L.A., Nugumanov R.M., Gataullin R.R., Fatykhov A.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 548–554.] doi 10.1007/s10593-020-02698-1
21. Баева Л.А., Бикташева Л.Ф., Фатыхов А.А., Ляпина Н.К. *ЖОрХ*. **2013**, *49*, 1300–1303. [Baeva L.A., Biktasheva L.F., Fatykhov A.A., Lyapina N.K. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 1283–1286.] doi 10.1134/S1070428013090078
22. Li L., Bokai L., Qi W., Xianfu L. *Chin. J. Chem.* **2011**, *29*, 1856–1862. doi 10.1002/cjoc.201180324
23. Dar A.A., Enjamuri N., Shadab Md., Ali N., Khan A.T. *ACS Comb. Sci.* **2015**, *17*, 671–681. doi 10.1021/acscombsci.5b00044
24. Ma X., Zhang M., Wang B., Min F. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2015**, *190*, 1108–1114. doi 10.1080/10426507.2014.974091
25. Menichi G., Boutar M., Kokel B., Takagi K., Hubert-Habart M. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 275–279. doi 10.1002/jhet.5570230157
26. Schenone P., Mosti L., Menozzi G. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 1355–1361. doi 10.1002/jhet.5570190620
27. Alinezhad H., Tajbakhsh M., Zare M. *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 995–1000. doi 10.1016/j.jfluchem.2011.07.014
28. Wang S., Li Y., Bi X., Liu Q. *Synlett.* **2015**, *26*, 1895–1899. doi 10.1055/s-0034-1378858
29. Zhao X.-J., Zhao J., Sun X., Liu J.-K., Wu B. *Tetrahedron.* **2017**, *73*, 3463–3477. doi 10.1016/j.tet.2017.05.017
30. Fustero S., Sánchez-Roselló M., Barrio P., Simón-Fuentes A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6984–7034. doi 10.1021/cr2000459
31. Sharshira E.M., Hamada N.M.M. *Molecules.* **2012**, *17*, 4962–4971. doi 10.3390/molecules17054962
32. Hu J., Chen S., Sun Y., Yang J., Rao Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5030–5033. doi 10.1021/ol3022353
33. Menozzi G., Schenone P., Mosti L., Mattioli F. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 997–1002. doi 10.1002/jhet.5570300427
34. Yamauchi M., Katayama S., Watanabe T. *Synthesis.* **1982**, 935–937. doi 10.1055/s-1982-30004
35. Gao M., Willis M.C. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2734–2737. doi 10.1021/acs.orglett.7b01087
36. Horhant D., Le Lamer A., Boustie J., Uriac P., Gouault N. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6031–6033. doi 10.1016/j.tetlet.2007.06.077
37. Vostrikov N.S., Spirikhin L.V., Lobov A.N., Gimazetdinov A.M., Zileeva Z.R., Vakhitova Y.V., Macaev Z.R., Pivnitsky K.K., Miftakhov M.S. *Mendeleev Commun.* **2019**, *29*, 372–374. doi 10.1016/j.mencom.2019.07.003
38. Tarsis E., Gromova A., Lim D., Zhou G., Coltart D.M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4819–4822. doi 10.1021/ol801896q
39. Pfisterer A., Eisele K., Chen X., Wagner M., Müllen K., Weil T. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9697–9707. doi 10.1002/chem.201100287
40. Barrett A.G.M., Kamimura A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, *17*, 1755–1756. doi 10.1039/C39950001755
41. Li H., Can J., Weike S. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 2394–2400. doi 10.1002/cjoc.201200623
42. Кейл Б., Героут В., Гудлицкий М., Эрнест И., Протива М., Комерс Р., Моравек И. *Лабораторная техника органической химии*. Ред. Б. Кейл. М.: Мир, **1966**, 592–608. [Keil B., Herout V., Hudlicky M., Ernest I., Protiva M., Komers J.G.R., Moravek J. *Laboratorni Technika Organicke Chemie*. Ed. B. Keil. Praha: Nakladatelstvi Československe akademie ved. **1963**, 592–608.]
43. Улендеева А.Д., Баева Л.А., Валиуллин О.Р., Никитина Т.С., Арсланова Д.Д., Спирихин Л.В., Ляпина Н.К. *Нефтехимия*. **2006**, *46*, 139–143. [Ulendeeva A.D., Baeva L.A., Valiullin O.R., Nikitina T.S., Arslanova D.D., Spirikhin L.V., Lyapina N.K. *Petroleum Chem.* **2006**, *46*, 122–126.] doi 10.1134/S0965544106020101

Features of the Reaction of 3-(Alkylsulfanylmethyl)substituted Pentane-2,4-diones and 4-(Alkylsulfanyl)butane-2-ones with Phenylhydrazine in the Presence of Zinc Chloride

L. A. Baeva* and R. R. Gataullin

*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Researcher Centre of the Russian Academy of Sciences,
prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia
e-mail: sulfur@anrb.ru

Received April 2, 2021; revised April 15, 2021; accepted April 17, 2021

The reaction of 3-[(alkylsulfanyl)methyl]pentane-2,4-diones with phenylhydrazine in the presence of zinc chloride produces 1-(3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)ethanone along with the expected 4-[(alkylsulfanyl)methyl]-3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazoles. 3-[(Alkylsulfanyl)methyl]-4-(alkylsulfanyl)butane-2-ones are predominantly transformed into 3,4-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazole under analogous conditions.

Keywords: β -mercaptoketone, pentane-2,4-dione, 1H-pyrazole, phenylhydrazine, zinc chloride

УДК 547.333.4

ПРЯМОЙ СИНТЕЗ ХЛОРИДА *N,N*-ДИМЕТИЛОКСАЗОЛИДИНИЯ ХЛОРМЕТИЛИРОВАНИЕМ *N,N*-ДИМЕТИЛАМИНОЭТАНОЛА

© 2021 г. А. В. Куткин*, В. А. Кондратьев, Н. В. Головина, М. Е. Жидков,
О. В. Чубарова, Ю. М. Литвинов

ГНЦ РФ ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии»
(ФГУП «ГосНИИОХТ»), Россия, 111024 Москва, ш. Энтузиастов, 23
*e-mail: kutkin@gosniokht.ru

Поступила в редакцию 25.01.2021 г.

После доработки 10.02.2021 г.

Принята к публикации 12.02.2021 г.

Разработан метод прямого синтеза солей *N,N*-диметилноксазолидиния, заключающийся в хлорметилировании *N,N*-диметиламиноэтанола в присутствии карбоната калия с последующей внутримолекулярной перегруппировкой полученного кватерната. Получение целевого продукта возможно как через выделение промежуточного кватерната, так и в одну стадию.

Ключевые слова: оксазолидиний, кватернат, хлорметилирование, циклизация, прямой синтез, ионные жидкости

DOI: 10.31857/S0514749221070132

Разработка препаративных методов синтеза солей *N*-алкилоксазолидиния представляет большой практический интерес. На протяжении последних лет кватернаты *N*-алкилоксазолидинов – предмет пристального внимания химиков, так как используются в качестве ионных жидкостей [1–4]. Основные полезные свойства различных солей оксазолидиния заключаются в низких температурах плавления, высокой термической стабильности и низкой вязкости. Указанные соединения могут представлять большой интерес для создания принципиально новых аккумуляторов электроэнергии. Кроме того, соли оксазолидиния обладают антибактериальной [5], противоопухолевой [5] активностью; также известна их поверхностная активность, обуславливающая применение в качестве детергентов, эмульгаторов, флотореагентов,

средств для обработки тканей. Целью нашей работы была разработка эффективных способов получения солей *N*-алкилоксазолидиния.

Единственный метод прямого синтеза хлорида *N,N*-диметилноксазолидиния заключается во взаимодействии *N,N*-диметиламиноэтанола с этиленхлоргидрином [6].

Алкилирование третичных аминов дихлорметаном, хлороформом и диодэтаном подробно изучено, например, на основе хинуклидинола [7] или типичного трициклического антидепрессанта – имипрамина [8, 9]. Несмотря на это, алкилирование третичных аминов дигалогеналканами с последующей циклизацией в соли оксазолидиния изучено мало, в литературе нами не найдены сведения о препаративных методах прямого синтеза

указанных солей *in situ* из диметиламиноэтанола.

В ходе исследования алкилирования *N,N*-диметиламиноэтанола (**1**) дихлорметаном был получен продукт кватернизации – хлорид (2-гидрокси)-этилдиметилхлорметиламмония (**2**). При продолжительном нагревании в среде ацетонитрила продукт кватернизации циклизуется с образованием хлорида 3,3-диметилорсазолидиния (**3**) (схема 1, метод *a*). Постадийный синтез хлорида 3,3-диметилорсазолидиния – первый из разработанных способов его получения.

Второй способ заключается в получении хлорида 3,3-диметилорсазолидиния без выделения промежуточно образующегося продукта кватернизации **2** (схема 1, метод *b*).

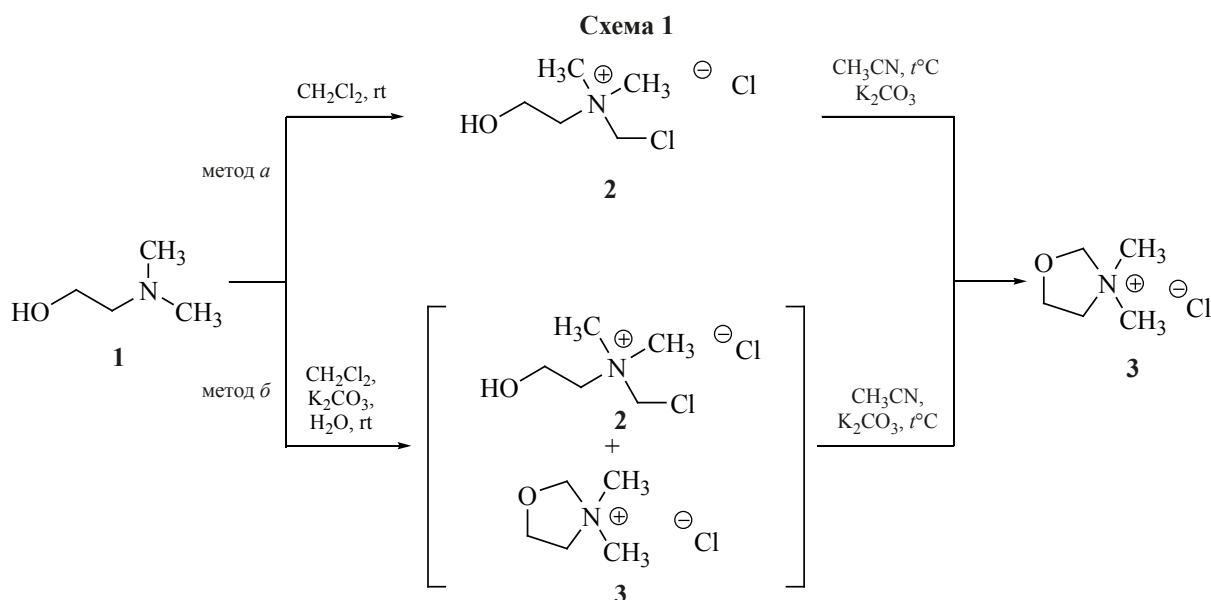
Характерная особенность второго способа заключается в получении продукта **3** без выделения кватернизованного *N,N*-диметиламиноэтанола **2** в индивидуальном состоянии; вместо этого техническую смесь полупродукта **2** и продукта **3** выделяют из реакционной массы фильтрованием осадка и удалением дихлорметана в вакууме, далее добавляют ацетонитрил и завершают циклизацию до полной конверсии кватернизованного *N,N*-диметиламиноэтанола **2**.

Таким образом, в настоящей работе предложен новый метод прямого синтеза хлорида *N,N*-диметилорсазолидиния, заключающийся в

хлорметилировании *N,N*-диметиламиноэтанола в присутствии карбоната калия с последующей внутримолекулярной циклизацией, который может быть реализован двумя способами – с выделением промежуточного кватернизованного *N,N*-диметиламиноэтанола **2**, и без выделения полупродукта **2**.

Хлорид (2-гидрокси)этилдиметилхлорметиламмония (2). К 20.0 г (0.225 моль) диметиламиноэтанола (**1**) прибавляли 140 мл дихлорметана. Полученную реакционную массу встряхивали и оставляли на 7 сут при температуре 25°C. Растворитель и непрореагировавший диметиламиноэтанол отгоняли в вакууме. Выход 29.2 г (75.1%), очень гигроскопичная кристаллическая масса. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.26 с (6H, 2CH₃), 3.58–3.60 м (2H, NCH₂CH₂O), 3.86 уш.с (2H, NCH₂CH₂O), 5.60 уш.с (2H, NCH₂Cl), 5.80 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 49.89 (CH₃N), 55.07 (NCH₂CH₂O), 64.37 (NCH₂CH₂O), 69.63 (CH₂Cl). Масс-спектр ВЭЖХ-МС, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 175 [M]⁺. Найдено, %: С 34.66; Н 7.55; Cl 40.58; N 8.09. C₅H₁₃Cl₂NO. Вычислено, %: С 34.50; Н 7.53; Cl 40.73; N 8.05.

Хлорид *N,N*-диметилорсазолидиния (3). *a.* К раствору 10.0 г хлорида *N*-хлорметил-*N,N*-диметиламиноэтанола (**2**) в 100 мл ацетонитрила прибавляли 3.0 г карбоната калия. Полученную реакционную массу кипятили при перемешивании



в течение 46 ч. Далее осадок отфильтровывали, промывали на фильтре 50 мл горячего метилового спирта (50°C). Фильтрат объединяли, растворитель отгоняли в вакууме. Выход 7.53 г (97.8%), очень гигроскопичная кристаллическая масса. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.25 с (6H, 2CH₃), 3.77 т (2H, NCH₂CH₂O, *J* 7.4 Гц), 4.25 т (2H, NCH₂CH₂O, *J* 7.2 Гц), 4.93 с (2H, NCH₂Hlg). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 49.48 (CH₃N), 66.40 (NCH₂CH₂O), 66.44 (NCH₂CH₂O), 92.81 (NCH₂O). Масс-спектр (ВЭЖХ-МС), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 138 [*M*]⁺. Найдено, %: С 43.75; Н 8.90; Cl 25.62; N 10.28. С₅H₁₂ClNO. Вычислено, %: С 43.64; Н 8.79; Cl 25.76; N 10.18.

б. К раствору 20.0 г (0.225 моль) диметиламиноэтанола (**1**) в 140 мл дихлорметана прибавляли 6.0 г карбоната калия, увлажненного 1 мл дистиллированной воды. Полученную реакционную массу встряхивали и оставляли на 7 сут при температуре 25°C. В ходе процесса продукт выделяли в виде тяжелой жидкости, не смешивающейся с дихлорметаном. Реакционную массу энергично перемешивали до образования эмульсии и отфильтровывали, остаток на фильтре дважды промывали 50 мл горячего метилового спирта (50°C). Фильтрат объединяли, растворитель и непрореагировавший диметиламиноэтанол отгоняли в вакууме. Получали 27.3 г смеси хлорида *N*-хлорметил-*N,N*-диметиламиноэтанола (**2**) и хлорида *N,N*-диметилноксазолидиния (**3**) в соотношении 1:1 в виде вязкой маслообразной жидкости. К 10.0 г полученной смеси хлорида *N*-хлорметил-*N,N*-диметиламиноэтанола (**2**) и хлорида *N,N*-диметилноксазолидиния (**3**) в 100 мл ацетонитрила прибавляли 3,0 г карбоната калия. Полученную реакционную массу кипятили при перемешивании в течение 46 ч. Далее неорганический осадок отфильтровывали, остаток на фильтре промывали 50 мл горячего метилового спирта (50°C). Фильтрат объединяли, растворитель отгоняли в вакууме. Выход 8.78 г (77.4%) хлорида *N,N*-диметилноксазолидиния (**3**) в расчете на диметиламиноэтанол (**1**).

Спектральные характеристики хлорида *N,N*-диметилноксазолидиния (**3**), полученного методами *a* и *b*, идентичны.

В работе использованы *N,N*-диметиламиноэтанол и ацетонитрил фирмы Aldrich. Дихлорметан

очищали по известным методикам [10], карбонат калия марки х.ч. использовали без дополнительной очистки.

Спектры ^1H и ^{13}C (δ , м.д.) получены на спектрометре Bruker DRX-400 (США) с рабочими частотами 400.13 (^1H) и 125.76 (^{13}C) МГц, растворитель ДМСО-*d*₆. Температуру плавления измеряли на приборе Stuart BioCote SMP10 (Великобритания). Масс-спектры получены методом ВЭЖХ-МС, колонка Hypersil Gold (200 мм×2.1 мм×1.9 мкм) (США), подвижные фазы – 0.1% раствор муравьиной кислоты в воде, ацетонитрил, скорость потока 70 мкл/мин, масс-селективный детектор Thermo Fischer scientific LTQ XL (США), ионизация пробы электрораспылением в режиме регистрации положительных ионов, температура 290°C, напряжение на капилляре 4 кВ, напряжение на проводящем капилляре 30 В.

ВЫВОДЫ

Предложен новый метод прямого синтеза хлорида *N,N*-диметилноксазолидиния (**3**), заключающийся в хлорметилировании *N,N*-диметиламиноэтанола в присутствии карбоната калия с последующей внутримолекулярной циклизацией. Хлорид *N,N*-диметилноксазолидиния (**3**) может быть получен как с выделением промежуточного хлорида (2-гидрокси)этилдиметилхлорметиламмония (**2**) (метод *a*), так и напрямую (метод *b*). Данный подход может быть использован для количественного получения разнообразных *N*-алкилированных солей оксазолидиния.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhou Z.-B., Matsumoto H., Tatsumi K. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2196–2212. doi 10.1002/chem.200500930
2. Xue H., Verma R., Shreeve J.M. *J. Fluor. Chem.* **2006**, *127*, 159–176.
3. Bohme H., Wagner P. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 2651–2662.
4. Kim J., Singh R.P., Shreeve J. M. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 2960–2966.
5. Мирскова А.Н., Дьячкова С.Г., Лебедева И.П., Воронков М.Г. *Докл. АН. Биол.* **2005**, *400*, 416–418.

6. Ewins A.J. *Biochem. J.* **1914**, 8, 366.
7. Кондрат'ев В.А., Юдина И.А., Куткин А.В., Новикова И.В., Новиков Р.И., Смирнова Ж.В. *ЖОХ*, **2016**, 86, 1573–1575. [Kondrat'ev V.A., Yudina I.A., Kutkin A.V., Novikova I.V., Novikov R.I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**, 86, 2135–2137.] doi 10.1134/S1070363216090280
8. Beckett A.H., Ali H.M. *J. Chromatogr.* **1979**, 177, 255. doi 10.1016/s0021-9673(01)96321-6
9. Hansen S.H., Nordholm L. *J. Chromatogr.* **1981**, 204, 97. doi 10.1016/s0021-9673(00)81643-x
10. Беккер Х., Домшке Г., Фангхенель Э. *Органикум*. М.: Мир, **1992**, 2.

Direct Synthesis of *N,N*-Dimethyloxazolidinium Chloride by Chloromethylation of *N,N*-Dimethylaminoethanol

A. V. Kutkin*, V. A. Kondrat'ev, N. V. Golovina, M. E. Zhidkov,
O. V. Chubarova, and Yu. M. Litvinov

State Research Institute of Organic Chemistry and Technology, sh. Entuziastov, 23, Moscow, 111024 Russia
*e-mail: kutkin@gosniokht.ru

Received January 25, 2021; revised February 10, 2021; accepted February 12, 2021

A direct synthesis of *N,N*-dimethyloxazolidinium salts has been developed, which consists in the chloromethylation of *N,N*-dimethylaminoethanol in the presence of potassium carbonate and subsequent intramolecular rearrangement of the resulting quaternate.

Keywords: oxazolidinium, quaternate, chloromethylation, cyclisation, direct synthesis, ionic liquids

УДК 547.748.3

ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ПОЛИ(2-ЭТИЛ-3-МЕТИЛИНДОЛА)

© 2021 г. Л. Р. Латыпова*, Ш. М. Салихов, А. Г. Мустафин

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71
*e-mail: Lesa06091991@yandex.ru

Поступила в редакцию 25.02.2021 г.
После доработки 10.03.2021 г.
Принята к публикации 12.03.2021 г.

Поли[2-(2-хлор-1-метилбут-2-ен-1-ил)анилин] при нагревании в полифосфорной кислоте подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием неопisanного ранее полимера индольного ряда поли(2-этил-3-метилиндола) с 1,5-присоединением мономерных звеньев.

Ключевые слова: поли[2-(2-хлор-1-метилбут-2-ен-1-ил)анилин], полифосфорная кислота, внутримолекулярная циклизация, полииндол

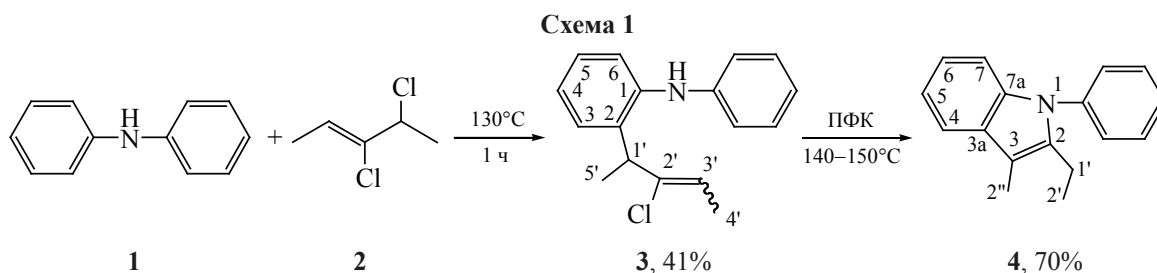
DOI: 10.31857/S0514749221070144

Разработка препаративных способов осуществления ароматической амино-перегруппировки Кляйзена позволила ввести в синтетическую практику широкий набор разнообразных *орто*-алкенилированных ариламинов. Эти соединения – удобные реагенты для получения азотсодержащих гетероциклических соединений, обладающих высокой биологической активностью [1–3]. В настоящее время *орто*-алкениланилины используются для получения замещенных полианилинов (ПАНИ). ПАНИ обладает уникальным комплексом свойств: окислительно-восстановительной активностью, электронной и ионной проводимостью, парамагнитными свойствами, а также высокой термостабильностью. Полимер используется в энергосберегающих устройствах, применяется для экранирования электромагнитного излучения, для получения антистатических и электропроводящих покрытий, служит ингибитором коррозии. Высокий потенциал использования ПАНИ в медицине и гетерогенном катализе [4–6].

Полимераналогичные превращения высокомолекулярных соединений широко используются для получения материалов с новыми свойствами и направлениями применения [7]. В последние годы в связи с использованием в электронике полимеров, обладающих фото- и электролюминесцентной активностью, большое внимание уделяют получению полииндолов (ПИ). Указанным веществам свойственна также термическая стабильность, высокая окислительно-восстановительная активность и электропроводность [8]. В связи с этим синтез и исследование свойств новых полииндолов – одна из актуальных задач синтетической химии.

Основные методы синтеза ПИ основаны на окислительной, электрохимической или металлокатализируемой поликонденсации гетероциклов и их производных [8].

Цель настоящей работы – изучение возможности проведения полимераналогичного превращения поли[2-(2-хлор-1-метилбут-2-ен-1-ил)-



анилина], описанного ранее в работе [9], нагреванием в полифосфорной кислоте (ПФК), т.е. гетероциклизация *орто*-алкенилированных мономерных звеньев полианилинового соединения.

На первом этапе работы внутримолекулярная кислотнo-катализируемая циклизация была изучена на примере модельной реакции. В качестве модели исходного соединения был взят 2-[2-хлор-1-метилбут-2-ен-1-ил]-*N*-фениланилин (3), который действием в ПФК при 140°C был превращён в 2-этил-3-метил-1-фенил-1*H*-индол (4) (схема 1). Структуры синтезированных соединений полностью охарактеризованы методами спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ и $^1\text{H}-^{15}\text{N}$ НМВС, $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HSQC и COSY. Анализ спектров ЯМР ^1H индола 4 показал, что характеристичным является появление при 1.01 м.д. триплетного сигнала протонов метила $\text{H}^{2'}$ с 3J 7.5 Гц, квартета протонов $\text{H}^{1'}$ при 2.71 м.д. с 3J 2.7 Гц и синглета протонов метила $\text{H}^{1''}$ при 2.36 м.д., указывающие на внутримолекулярную циклизацию. В спектрах ЯМР ^{13}C атом углерода $\text{C}^{1''}$ проявляется при 8.69 м.д., $\text{C}^{2'}$ – при 14.27 м.д., $\text{C}^{1'}$ – при 18.0 м.д., а четвертичные атомы C^2 и C^3 проявляются при 138.94 и 107.27 м.д. соответственно. Сравнительный анализ спектра $^1\text{H}-^{15}\text{N}$ НМВС исходного соединения 3 и продукта гетероциклизации 4 показал, что химический сдвиг вторичного азота 3 равен 83.09 м.д., а у индола 4 третичный атом азота регистрируется при 145.94 м.д., что согласуется с литературными данными [10].

Вероятно, каталитическое действие кислот объясняется протонированием двойной связи галогеналлильной группы, вследствие чего генерируется карбениевый катион типа А. Внутримолекулярная атака неподделенной электронной парой атома азота по хлорированному β -углероду карбокатиона приводит к образованию промежуточного соединения В. Реакция завершается отщеплением HCl с образованием более стабильного индола 4 (схема 2).

Исследование модельной реакции, показало, что взаимодействие 2-[2-хлор-1-метилбут-1-ен-1-ил]-*N*-фениланилина с ПФК приводит к индольной структуре. Далее условия этой реакции были распространены на полимер 5, причём соотношение исходных компонентов и температура, подобранные для модельного соединения, оказались оптимальными (схема 3). Выход целевого поли(2-этил-3-метилиндола) 6 составляет 81%.

В ИК спектре полииндола 6 наблюдаются характеристические пики внеплоскостных (1115, 697–545 cm^{-1}) деформационных колебаний $\text{C}-\text{H}$ связей ароматического кольца. Присутствие алкилзаместителей подтверждается поглощением $\text{C}-\text{H}$ связей в области 2965–2875 cm^{-1} . Пики поглощения в области 1621–1510 и 1455–1231 cm^{-1} соотносятся с валентными колебаниями связей $\text{C}=\text{C}$ и $\text{C}-\text{N}$. ИК спектры полученного полимера идентичны со спектрами модельного 2-этил-3-метил-1-фенил-1*H*-индола (4), что подтверждает образование поли(2-этил-3-метилиндола). В спек-

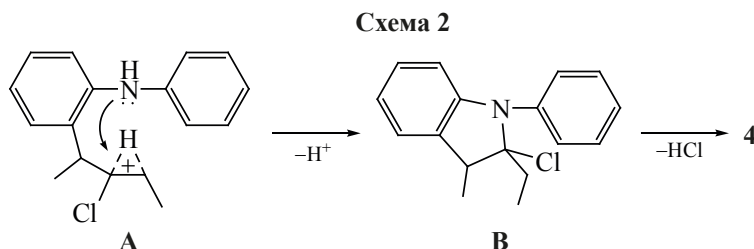
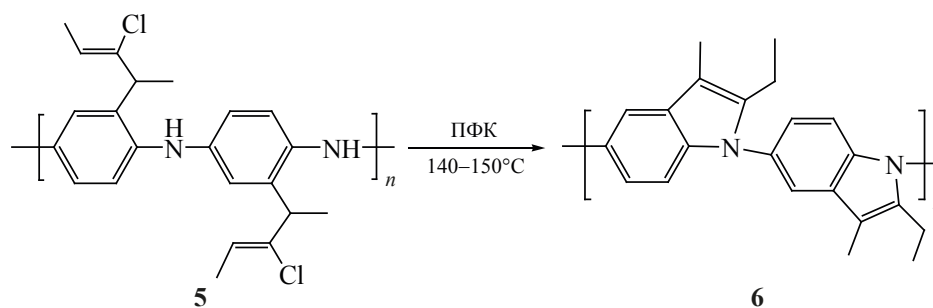


Схема 3



тре ЯМР ^1H полииндола сигналы протонов ароматических колец наблюдаются в области 6.28–8.13 м.д., а сигналы протонов алкильных заместителей – при 0.95–2.75 м.д., что свидетельствует о полноте циклизации полиалкениланилина в полииндольную структуру.

Полученный полииндол представляет собой порошок чёрного цвета, хорошо растворимый в ДМСО, ДМФА и *N*-метилпирролидоне (N-МП).

Молекулярная масса исходного полимера **5**, составляющая M_w 79 144 г/моль, была установлена методом гель-проникающей хроматографии (ГПХ), элюентом выступал ТГФ. Степень полимеризации равна 405. После реакции полигетероциклизации в реакционной смеси не было обнаружено фрагментов исходного полимера, этот факт позволяет предположить, что средняя молекулярная масса полииндола **6** составляет M_w 64 213 г/моль.

3,4-Дихлорпентен-2-ен (2) получен по методике [11].

2-[2-Хлор-1-метилбут-1-ен-1-ил]-*N*-фениланилин (3). Смесь 5.0 г (29.6 ммоль) дифениламина и 2.7 г (9.8 ммоль) 3,4-дихлорпент-2-ена нагревали при 130°C в течение 1 ч. Температуру реакционной смеси доводили до комнатной и реакционную смесь разбавляли 100 мл EtOAc, промывали H_2O (3×50 мл) и сушили над MgSO_4 . Осушитель отфильтровывали, растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир). Выход 3.3 г (41%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.56 д (3H, H^5 , 3J 7.0 Гц), 1.81 д (3H, H^4 , 3J 6.5 Гц), 4.01 к (1H, H^1 , 3J 7.0 Гц), 5.69 к (1H, H^3 , 3J 6.5 Гц), 6.90–6.95 м (3H, H^n , H^o , H^o), 7.13 т (1H, H^4 , 3J 7.5 Гц), 7.23–7.29 м (3H, H^5 , H^n , H^n),

7.34–7.39 м (2H, H^3 , H^6). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.15 (C^4), 19.11 (C^5), 43.16 (C^1), 116.74 (C^n), 120.12 (C^o , C^o), 120.18 (C^3), 121.61 (C^3), 123.11 (C^4), 127.57 (C^5), 128.02 (C^6), 129.36 (C^m , C^m), 134.36 (C^2), 139.21 (C^2), 140.89 (C^1), 144.64 (C^n). Найдено, %: С 75.10; Н 6.66; Cl 13.02; N 5.13. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}$. Вычислено, %: С 75.13; Н 6.68; Cl 13.04; N 5.15.

2-Этил-3-метил-1-фенил-1*H*-индол (4). Нагревали 3.0 г соединения **3** при перемешивании в ПФК (30 г, 20 г H_3PO_4 и 10 г P_2O_5) при 140–150°C. Температуру реакционной смеси доводили до комнатной и разбавляли в 50 мл CHCl_3 , промывали H_2O (3×20 мл) и сушили над MgSO_4 . Осушитель отфильтровывали, растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир). Выход 1.8 г (70%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.01 т (3H, H^2 , 3J 7.5 Гц), 2.36 с (3H, H^1), 2.71 к (1H, H^1 , 3J 7.5 Гц), 7.06 д (1H, H^7 , 3J 7.7 Гц), 7.10 т (1H, H^6 , 3J 7.7 Гц), 7.15 т (1H, H^5 , 3J 7.7 Гц), 7.36 д (2H, H^o , H^o , 3J 7.4 Гц), 7.46 т (1H, H^n , 3J 7.4 Гц), 7.52–7.55 м (2H, H^n , H^n , 3J 7.4 Гц), 7.54 д (1H, H^4 , 3J 7.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 8.69 (C^1), 14.27 (C^2), 18.01 (C^1), 107.27 (C^3), 109.81 (C^7), 117.91 (C^4), 119.40 (C^5), 121.12 (C^6), 127.61 (C^n), 128.39 (C^o , C^o), 128.76 (C^{3a}), 129.37 (C^m , C^m), 137.56 (C^n), 138.46 (C^{7a}), 138.94 (C^2). Найдено, %: С 86.75; Н 7.26; N 5.93. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}$. Вычислено, %: С 86.77; Н 7.28; N 5.95.

Поли[2-(2-хлор-1-метилбут-2-ен-1-ил)анилин] (5) получен по методике [9].

Поли[2-этил-3-метилиндол] (6). Нагревали 1 г соединения **5** в 10 г ПФК (6.5 г H_3PO_4 и 3.5 г P_2O_5) при перемешивании в течение 5–6 ч при 140–150°C. Температуру реакционной смеси доводили

до комнатной и разбавляли в 40 мл CHCl_3 , промывали H_2O (3×20 мл). Полученный фильтрат сушили при пониженном давлении. Выход 0.6 г (81%). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 0.95–1.30 м (H^2), 1.99–2.21 м (H^1), 2.52–2.75 м (H^1), 6.28–8.13 м ($\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 8.37 ($\text{C}^{1''}$), 14.67 ($\text{C}^{2'}$), 19.31 ($\text{C}^{1'}$), 104.21–143.70 (C^2 , C^3 , $\text{C}_{\text{аром}}$). Найдено, %: С 82.64; Н 6.23; N 8.88. $\text{C}_{44}\text{H}_{44}\text{N}_4$. Вычислено, %: С 84.00; Н 7.00; N 9.00.

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{15}N записаны на спектрометре Bruker Avance III 500 МГц (Bruker, Германия) в CDCl_3 и $\text{DMCO}-d_6$ с рабочей частотой 500, 125 и 51 МГц для ядер ^1H , ^{13}C и ^{15}N соответственно. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C приведены в м.д. относительно сигнала внутреннего стандарта тетраметилсилана (ТМС), химические сдвиги ^{15}N представлены относительно жидкого аммиака. Элементный анализ выполнен на CHNS(O)-анализаторе Евро-2000. ИК спектры зарегистрированы на приборе Specord M80 в таблетках КВг. Для аналитической ТСХ использованы пластины Sorbfil марки ПТСХ-АФ-А, изготовитель ЗАО «Сорбполимер» (Краснодар, Россия). Колоночная хроматография проведена с использованием силикагеля Macherey–Nagel 60 (размер частиц 0.063–0.2 мм).

ВЫВОДЫ

Таким образом, циклизация поли[2-(2-хлор-1-метилбут-2-ен-1-ил)анилина] под действием ПФК может рассматриваться как удобный одностадийный метод синтеза поли(2-этил-3-метилиндола) с 1,5-присоединением мономерных звеньев.

БЛАГОДАРНОСТИ

Химический анализ соединений выполнен на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме госзадания № АААА-А19-119020890014-7 и АААА-А20-120012090029-0.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдрахманов И.Б., Гимадиева А.Р., Мустафин А.Г., Шарафутдинов В.М. *Амино-перегруппировка Кляйзена и превращения орто-алкенилариламинов*. Ред. Л.В. Филиппова. М.: Наука, **2020**, 57–67.
2. Мустафин А.Г., Шарафутдинов В.М., Абдрахманов И.Б., Зимин Ю.С. *Бутлеров. сооб.* **2019**, 58, 22–33. [Mustafin A.G., Sharafutdinov V.M., Abdrakhmanov I.B., Zimin Y.S. *Butlerov Com.* **2019**, 58, 22–33.] doi 10.37952/ROI-jbc-01/19-58-4-22
3. Зарипов Р.Р., Салихов Ш.М., Латыпова Л.Р., Абдрахманов И.Б. *ХТС.* **2019**, 55, 660–664. [Salikhov S.M., Zaripov R.R., Latypova L.R., Abdrakhmanov I.B. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 660–664.] doi 10.1007/s10593-019-02513-6
4. Andriianova A.N., Biglova Y.N., Mustafin A.G. *RSC Adv.* **2020**, 10, 7468–7491. doi 10.1039/c9ra08644g
5. Andriianova A., Shigapova A., Biglova Y., Salikhov R., Abdrakhmanov I., Mustafin A. *Chinese J. Polym. Sci.* **2019**, 378, 774–782. doi 10.1007/s10118-019-2261-9
6. Биглова Ю.Н., Салихов Р.Б., Абдрахманов И.Б., Салихов Т.Р., Сафаргалин И.Н., Мустафин А.Г. *ФТТ.* **2017**, 59, 1228–1233. [Biglova Y.N., Salikhov R.B., Abdrakhmanov I.B., Salikhov T.R., Safargalin I.N., Mustafin A.G. *Phys. Solid State.* **2017**, 59, 1253–1259.] doi 10.1134/S106378341706004X
7. Русанов А.Л., Солодова Е.А., Булычева Е.Г., Абди М., Войтекунас В.Ю. *Усп. хим.* **2007**, 76, 1145–1156. [Rusanov A.L., Solodova E.A., Bulycheva E.G., Abady M., Voitenkunas V. *Russ. Chem. Rev.* **2007**, 76, 1073–1083.] doi 10.1070/RC2007v076n11ABEN003725
8. Zhou W., Xu J. *Polym. Rev.* **2017**, 57, 248–275. doi 10.1080/15583724.2016.12231301
9. Latypova L.R., Andriianova A.N., Salikhov S.M., Mullagaliev I.N., Salikhov R.B., Abdrakhmanov I.B., Mustafin A.G. *Polym. Int.* **2020**, 69, 804–812. doi 10.1002/pi.6016
10. Witkowski M., Stefaniak L., Webb G.A. *Annu. Rep. NMR Spectrosc.* Ed. G.A. Webb. London: Academic Press, **1993**, 25, 1–82. doi 10.1016/S0066-4103(08)60067-8
11. Ewing D.F., Parry K.A.W. *J. Chem. Soc. B, Phys. Org.* **1970**, 970–974. doi 10.1039/J29700000970

Effective Method for Synthesis of Poly(2-ethyl-3-methylindole)

L. R. Latypova*, Sh. M. Salikhov, and A. G. Mustafin

*Ufa Institute of Chemistry of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Science,
prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia
e-mail: Lesa06091991@yandex.ru

Received February 25, 2021; revised March 10, 2021; accepted March 12, 2021

Poly[2-(2-chloro-1-methylbut-2-en-1-yl)aniline], when heated in polyphosphoric acid, undergoes intramolecular cyclization to form an hitherto unknown indole polymer of the poly(2-ethyl-3-methylindole) with 1,5-addition of monomer units.

Keywords: poly[2-(2-chloro-1-methylbut-2-en-1-yl)aniline], polyphosphoric acid, intramolecular cyclization, polyindole

УДК 547.8:547.32

СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 5-БЕНЗОИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГЕКСАГИДРОПИРИМИДИНА

© 2021 г. Д. Р. Киреева^{а, *}, З. Р. Зилеева^б, Д. В. Ишметова^б, В. А. Докичев^а

^а Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71
*e-mail: hetcom@anrb.ru

^б Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71

Поступила в редакцию 02.03.2021 г.

После доработки 13.03.2021 г.

Принята к публикации 16.03.2021 г.

Взаимодействием этилбензоилацетата с формальдегидом и гидрохлоридами эфиров природных аминокислот в среде ацетатного буфера (AcONa–AcOH, pH 4.0) при комнатной температуре получены новые 5-бензоилзамещенные производные гексагидропиримидина с выходами 41–61%. Изучены цитотоксические свойства гексагидропиримидинов *in vitro* с использованием клеточных линий нормального (HEK293) и опухолевого (Jurkat, HepG2) происхождения. Наиболее чувствительными к воздействию гексагидропиримидинов оказались клетки Т-лимфобластной лейкемии Jurkat. Этил-5-бензоил-1,3-бис[2-этокси-1-(4-гидроксibenзил)-2-оксоэтил]гексагидропиримидин-5-карбоксилат проявил наиболее выраженную цитотоксическую активность в отношении всех исследованных клеточных линий.

Ключевые слова: гексагидропиримидин, этилбензоилацетат, аминокислота, мультикомпонентные реакции, реакция Манниха, цитотоксическая активность

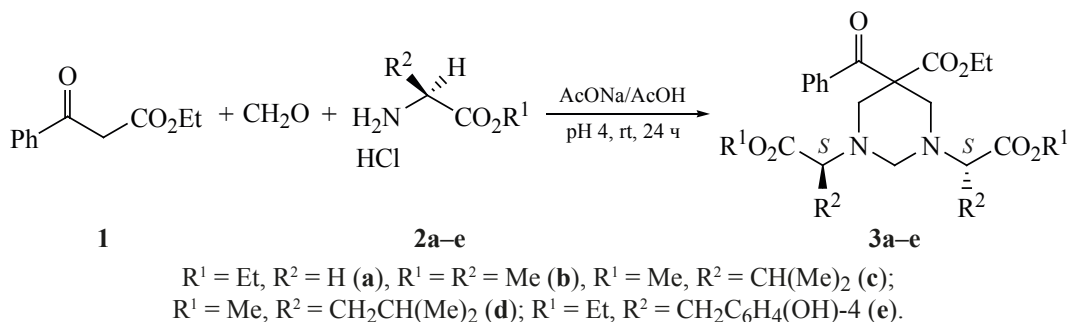
DOI: 10.31857/S0514749221070156

Содержащие гексагидропиримидиновый фрагмент соединения проявляют высокую биологическую активность. Среди производных гексагидропиримидина известны вещества, обладающие противоопухолевыми [1], цитотоксическими [2–4], антибактериальными [5, 6], противомаларийными [7], противовирусными [8] и ноотропными [9] свойствами.

Химическая модификация пиримидинового кольца при замене исходных компонентов классической реакции Манниха [10–12] может привести к изменению фармакологических свойств, а также

к получению новых производных пиримидина с потенциальной биологической активностью. Ранее нами сообщалось о цитотоксической активности производных гексагидропиримидина, содержащих аминокислотный фрагмент [3]. Установлено, что производные, содержащие арильные группы в заместителях, находящихся в положениях 1 и 3 гексагидропиримидинового цикла, обладают более выраженной цитотоксичностью [3]. В продолжение наших исследований в области дизайна биологически активных производных гексагидропиримидина [3, 4] нами синтезирована серия замещенных гексагидропиримидинов, содержащих

Схема 1



бензоильный фрагмент в положении 5, с использованием этилбензоилацетата (**1**) в качестве субстрата в условиях реакции Манниха.

В качестве аминной компоненты реакции Манниха использовали гидрохлориды эфиров глицина (**2a**), L-аланина (**2b**), L-валина (**2c**), L-лейцина (**2d**) и L-тирозина (**2e**). Реакцию проводили при мольном соотношении этилбензоилацетат–формальдегид–амин 1:15:2 в среде ацетатного буфера (AcONa–AcOH, pH 4.0) по методике, предложенной нами ранее [3]. Один из плюсов используемого нами метода – получение диастереомерно чистых производных гексагидропиримидина, отсутствие эпимеризации в указанных условиях реакции было доказано нами ранее [13]. Так, 5-бензоилгексагидропиримидин-5-карбоксилаты **3a–e** получены с выходами 41–61% (схема 1).

Следует отметить, что в данных условиях реакции не происходит дебензоилирования, кото-

рое отмечалось нами ранее при проведении реакции этилбензоилацетата с формальдегидом и первичными аминами в метаноле [14]. Также наблюдается дебензоилирование соответствующих 1,3-дикарбонильных соединений в реакции с формалином и ароматическими аминами [15]. Таким образом, проведение реакции в среде ацетатного буфера (AcONa–AcOH, pH 4.0) способствует более селективному протеканию реакции (схема 1).

Цитотоксическую активность синтезированных соединений **3a–e** определяли *in vitro* с использованием клеточных линий нормального (HEK293) и опухолевого (Jurkat, HepG2) происхождения (см. таблицу).

Как следует из данных, представленных в таблице, соединения **3b, c, d** проявляют умеренную цитотоксическую активность в отношении клеточной линии лимфобластной лейкемии Jurkat,

Цитотоксическая активность соединений **3a–e** *in vitro*

Соединение	IC ₅₀ , мкМ		
	HEK293	Jurkat	HepG2
3a	>100	>100	>100
3b	>100	33.42±7.53 ^a (<i>p</i> = 0.00001)	>100
3c	>100	29.20±6.76 ^a (<i>p</i> = 0.00001)	107.80±1.11
3d	>100	51.72±8.91 ^a (<i>p</i> = 0.00002)	>100
3e	32.74±8.06	8.45±0.78 ^a (<i>p</i> = 0.000)	16.31±1.51 ^b (<i>p</i> = 0.002)

^a Различия значений IC₅₀ клеток Jurkat по сравнению с клетками HEK293 статистически достоверны (однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим тестом Даннета)

^b Различия значений IC₅₀ клеток HepG2 по сравнению с клетками HEK293 статистически достоверны (однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим тестом Даннета)

не оказывая цитотоксического эффекта на условно-нормальные клетки НЕК293 и клетки линии НерG2. Наиболее выраженное токсическое действие в отношении всех исследованных клеток установлено для соединения **3e** {этил-5-бензоил-1,3-бис[2-этокси-1-(4-гидроксибензил)-2-оксоэтил]гексагидропиримидин-5-карбоксилат}, более чувствительной оказалась линия Jurkat. В целом результаты исследования цитотоксической активности 5-бензоилзамещенных производных гексагидропиримидина показали, что наибольшую чувствительность к данным соединениям проявляют клетки лимфобластной лейкемии Jurkat.

Реакция этилбензоилацетата (1) с формальдегидом и гидрохлоридами эфиров аминокислот 2a–e (общая методика). К раствору гидрохлорида эфира аминокислоты **2a–e** (5.2 ммоль) и $\text{AcONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (5.2 ммоль) в ацетатном буфере (5 мл, pH 4.0) при перемешивании прибавляли 0.5 г (2.6 ммоль) этилбензоилацетата (**1**) и 33%-ный водный раствор формальдегида (39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, затем экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл), сушили безводным Na_2SO_4 , растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с Kieselgel 60 (гексан–этилацетат, 10:0→7:3).

Этил-5-бензоил-1,3-бис(2-этокси-2-оксоэтил)гексагидропиримидин-5-карбоксилат (3a). Получен из 0.73 г аминокислоты **2a**. Выход 0.46 г (41%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.10 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 1.18–1.23 м (6H, CH_3), 3.32–3.41 м (4H, NCH_2), 3.42–3.50 м (4H, NCH_2), 3.58 д [1H, $\text{NCH}_2^{(a)}\text{N}$, J 10.1 Гц], 3.66 д [1H, $\text{NCH}_2^{(e)}\text{N}$, J 10.1 Гц], 4.04–4.11 м (4H, OCH_2), 4.15 к (2H, OCH_2 , J 7.2 Гц), 7.35–7.40 м [2H, $\text{CH}(\text{Ph})$ - m], 7.46–7.51 м [1H, $\text{CH}(\text{Ph})$ - n], 7.74–7.78 м [2H, $\text{CH}(\text{Ph})$ - o]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.76, 14.15 (Me), 55.62, 55.82 (NCH_2 , NCH_2CO_2), 57.54, 60.48 (OCH_2), 61.89 (OCH_2), 72.25 (NCH_2N), 128.24 [$\text{CH}(\text{Ph})$ - o], 128.56 [$\text{CH}(\text{Ph})$ - m], 132.49 [$\text{CH}(\text{Ph})$ - n], 136.23 [$\text{C}(\text{Ph})$ - $изо$], 170.41, 170.54 (CO_2), 196.21 (CO). Масс-спектр (ХИАД), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 435 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 60.21; Н 6.84; N 6.39. $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: С 60.82; Н 6.96; N 6.45.

Этил-5-бензоил-1,3-бис(2-метокси-1-метил-2-оксоэтил)гексагидропиримидин-5-карбоксилат (3b). Получен из 0.73 г аминокислоты **2b**. Выход 0.59 г (52%), бесцветное масло, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –35.9 (c 1, CH_2Cl_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.09–1.15 м (3H, CH_2CH_3), 1.17–1.21 м (3H, CH_3), 1.26–1.29 м (3H, CH_3), 3.22–3.30 м [1H, $\text{NCH}_2^{(a)}$], 3.35–3.44 м [4H, NCH_2 , $\text{NCH}_2^{(a)}\text{N}$], 3.46–3.53 м [2H, $\text{NCH}_2^{(e)}\text{N}$, CH], 3.55–3.60 м (1H, CH), 3.57 с (3H, CH_3), 3.64 с (3H, CH_3), 4.16 к (2H, OCH_2 , J 7.0 Гц), 7.34–7.40 м [2H, $\text{CH}(\text{Ph})$ - m], 7.45–7.50 м [1H, $\text{CH}(\text{Ph})$ - n], 7.73–7.78 м [2H, $\text{CH}(\text{Ph})$ - o]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.84, 14.87 (CH_3), 51.49 (OCH_3), 52.17 (NCH_2), 52.99 (NCH_2), 58.04, 59.97 (CH), 61.96 (OCH_2), 69.05 (NCH_2N), 128.17 [$\text{CH}(\text{Ph})$ - o], 128.37 [$\text{CH}(\text{Ph})$ - m], 132.33 [$\text{CH}(\text{Ph})$ - n], 136.60 [$\text{C}(\text{Ph})$ - $изо$], 170.05, 172.93 (CO_2), 195.98 (C=O). Масс-спектр (ХИАД), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 435 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 60.95; Н 6.93; N 6.46. $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: С 60.82; Н 6.96; N 6.45.

Этил-5-бензоил-1,3-бис[1-(метоксикарбонил)-2-метилпропил]гексагидропиримидин-5-карбоксилат (3c). Получен из 0.87 г аминокислоты **2c**. Выход 0.77 г (61%), бесцветное масло, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –30.6 (c 1, CH_2Cl_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.77 д (3H, CH_3 , J 6.4 Гц), 0.79 д (3H, CH_3 , J 6.4 Гц), 0.82–0.88 м (9H, CH_3), 1.88–2.05 м [2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.08 д [1H, $\text{NCH}_2^{(a)}$, J 11.8 Гц], 2.16–3.37 м [6H, $\text{NCH}_2^{(a)}$, $\text{NCH}_2^{(e)}$, NCH], 3.44 д [1H, $\text{NCH}_2^{(e)}$, J 11.8 Гц], 3.64, 3.65 с (6H, OCH_3), 4.10–4.18 м (2H, OCH_2), 7.34–7.40 м [3H, $\text{CH}(\text{Ph})$], 7.71–7.76 м [2H, $\text{CH}(\text{Ar})$ - o]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.84 (CH_2CH_3), 19.33, 19.46 (CH_3), 27.01, 27.07 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 50.85, 51.50 (OCH_3), 53.77, 54.68 (NCH_2), 58.62, 61.58 (OCH_2), 69.34 (NCH_2N), 72.51, 72.66 (NCH), 128.03, 128.23 [$\text{CH}(\text{Ph})$], 132.05 [$\text{CH}(\text{Ph})$ - n], 135.80 [$\text{C}(\text{Ph})$ - $изоо$], 169.82, 171.49 (CO_2), 194.75 (CO). Масс-спектр (ХИАД), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 491 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 64.05; Н 7.80; N 5.75. $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: С 63.65; Н 7.81; N 5.71.

Этил-5-бензоил-1,3-бис[1-(метоксикарбонил)-3-метилбутил]гексагидропиримидин-5-карбоксилат (3d). Получен из 0.94 г аминокислоты **2d**. Выход 0.81 г (60%), бесцветное масло, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –27.3 (c 1, CH_2Cl_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.75–0.82 м (9H, CH_3), 0.83–0.89 м (6H, CH_3), 1.37–1.65 м (6H, CH , CH_2CH), 3.12 д [1H, $\text{NCH}_2^{(a)}$, J 10.6 Гц], 3.19–3.43 м [6H, $\text{NCH}_2^{(e)}$, $\text{NCH}_2^{(a)}$, NCH_2N ,

NCH], 3.53 д [1H, NCH₂^(e)], *J* 11.7 Гц], 3.64, 3.66 с (6H, OCH₃), 4.13–4.21 м (2H, OCH₂), 7.31–7.55 м [3H, CH(Ph)], 7.71–7.87 м [2H, CH(Ph)-*o*]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.85 (CH₂CCH₃), 21.65, 22.07 (CH₃), 24.52, 24.59 [C(CH₃)₂], 37.79, 37.87 (CCH₂CH), 51.11, 51.29 (OCH₃), 52.77, 52.91 (NCH₂), 58.60, 61.58 (OCH₂), 63.49, 63.51 (NCH), 68.65 (NCH₂N), 128.00, 128.17 [CH(Ph)], 131.93 [CH(Ph)-*n*], 137.50 [C(Ph)-*изо*], 169.87, 172.56 (CO₂), 195.01 (CO). Масс-спектр (ХИАД), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 519 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 65.31; Н 8.16; N 5.44. C₂₈H₄₂N₂O₇. Вычислено, %: С 64.84; Н 8.16; N 5.40.

Этил-5-бензоил-1,3-бис[2-этокси-1-(4-гидроксибензил)-2-оксоэтил]гексагидропиримидин-5-карбоксилат (3e). Получен из 1.28 г аминокислоты **2e**. Выход 0.9 г (54%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.06–1.11 м (6H, CH₃), 1.15 м (3H, CH₃), 2.70–3.00 м [5H, CH₂Ar, NCH₂^(a)], 3.07 д [1H, NCH₂^(e)], *J* 11.8 Гц], 3.23 д [1H, NCH₂^(a)], *J* 11.8 Гц], 3.32–3.37 м [1H, NCH₂^(a)N], 3.39–3.45 м [3H, NCH, NCH₂^(e)], 3.59–3.62 м [1H, NCH₂^(e)N], 3.92–4.42 м (6H, OCH₂), 6.62–6.71 м [4H, CH(Ar)-*м*], 6.89–6.97 м [4H, CH(Ar)-*o*], 7.39–7.52 м [3H, CH(Ph)], 7.65–7.69 м [2H, CH(Ph)-*o*]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.94, 13.40 (CH₃), 34.24, 34.28 (CH₂Ar), 53.09, 54.58 (NCH₂), 58.54, 60.05, 61.73 (OCH₂), 67.51, 67.65 (NCH), 69.52 (NCH₂N), 114.78 [CH(Ar)-*м*], 127.61, 127.85, 128.38, 129.96, 131.77 [CH(Ar), CH(Ph)], 128.32 [C(Ar)-*изо*], 137.47 [C(Ph)-*изо*], 155.66 [C(Ar)-*н*], 169.78, 171.14, 171.20 (CO₂), 197.39 (CO). Масс-спектр (ХИАД), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 647 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 67.15; Н 6.45; N 4.35. C₃₆H₄₂N₂O₉. Вычислено, %: С 66.86; Н 6.55; N 4.33.

Цитотоксическую активность синтезированных соединений определяли *in vitro* с помощью витального красителя PrestoBlue, согласно протоколу изготовителя (Invitrogen, США). Клетки линии НЕК293 (клетки эмбриональной почки человека) и НерG2 (гепатоцеллюлярная карцинома человека) помещали в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды DMEM (ПанЭко, Россия), клетки линии Т-лимфоцитарной лейкемии Jurkat – в среде RPMI (ПанЭко, Россия) в присутствии 10% FBS (Gibco, США), 2 мМ L-глутамин (ПанЭко, Россия), 50 мкг/мл гентамицин (Биолот, Россия). После 24 ч культивирования в каждую лунку вно-

сили исследуемые соединения в концентрациях 1, 10, 100 мкМ (в 0.1 % ДМСО) и инкубировали в течение 48 ч при 37°C, 5% CO₂. По окончании инкубации к клеткам добавляли реагент PrestoBlue в количестве, рекомендованном производителем (1/9 объема культуры). Детекцию флуоресценции проводили, используя мультипланшетный анализатор 2300 EnSpire Multimode Plate Readers (Perkin Elmer, США). Расчет значений IC₅₀ (концентрация вещества, при которой наблюдается 50% ингибирование жизнеспособности клеток) определяли с помощью программного обеспечения GraphPad Prism v.5.02 (GraphPad Software Inc., США).

Статистический анализ проводили с помощью стандартного пакета программ статистического анализа Statistica 6.1 (StatSoft. Inc.). Данные представлены в виде среднего значения 3-х измерений для каждой концентрации ± стандартная ошибка среднего, по отношению к значениям контроля (0.1% ДМСО), принятого за 100%.

Для выявления значимости различий применяли однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с использованием критерия Даннета. Уровень достоверности различий считали значимым при *p* < 0.05.

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance III (США) (500 МГц для ядер ¹H, 125 МГц для ядер ¹³C) в CDCl₃ или CD₃OD (для **3e**), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на жидкостном хромато-масс-спектрометре LC-MS-2010EV Shimadzu (Япония) (ионизация электрораспылением). Элементный анализ соединений проведен на СНNS-анализаторе EuroEA-3000 (НЕКАtech GmbH, Германия). ТСХ анализ проведен на аналитических пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А ООО «ИМИД», г. Краснодар (элюент гексан–AcOEt, 7:3). Препаративное разделение осуществлено с помощью колоночной хроматографии на силикагеле Macherey-Nagel Kieselgel 60 (70–230 меш) (Германия). Коммерчески доступные гидрохлориды эфиров аминокислот и этилбензоилацетат «Aldrich» использованы без дополнительной очистки.

ВЫВОДЫ

Синтезирована серия новых 5-бензоилзамещенных производных гексагидропиримидина на

основе этилбензоилацетата, формальдегида и эфиров природных аминокислот. Оценка цитотоксической активности *in vitro* с использованием точных линий нормального (НЕК293) и опухолевого (Jurkat, HepG2) происхождения показала, что большую чувствительность к 5-бензоилзамещенным производным гексагидропиримидина проявляют клетки лимфобластной лейкемии Jurkat. Наиболее выраженное токсическое действие в отношении всех исследованных клеток проявляет соединение **3e**, при этом более чувствительной оказалась линия Jurkat.

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектральные исследования (спектры ЯМР и масс-спектры) выполнены с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского Института химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках проекта № АААА-А20-120012090031-3 государственного задания Уфимского Института химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Siddiqui A.Q., Merson-Davies L., Cullis P.M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1999**, 3243–3252. doi 10.1039/A903293B
- Liu S.-W., Jin J., Chen C., Liu J.-M., Li J.-Y., Wang F.-F., Jiang Z.-K., Hu J.-H., Gao Z.-X., Yao F., You X.-F., Si S.-Y., Sun C.-H. *J. Antibiot.* **2013**, *66*, 281–284. doi 10.1038/ja.2012.118
- Latypova D.R., Badamshin A.G., Gibadullina N.N., Khusnutdinova N.S., Zainullina L.F., Vakhitova Y.V., Tomilov Y.V., Dokichev V.A. *Med. Chem. Res.* **2017**, *26*, 900–908. doi 10.1007/s00044-017-1802-4
- Gibadullina N.N., Latypova D.R., Vakhitov V.A., Khasanova D.V., Zainullina L.F., Vakhitova Yu.V., Lobov A.N., Ugrak B.I., Tomilov Yu.V., Dokichev V.A. *J. Fluor. Chem.* **2018**, *211*, 94–99. doi 10.1016/j.jfluchem.2018.04.011
- Janati F., Heravi M., Mirshokraie A. *J. Chem.* **2013**, ID 214617, 1–5. doi 10.1155/2013/214617
- Zohdi H.F., Rateb N.M., Elnagdy S.M. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5636–5640. doi 10.1016/j.ejmech.2011.09.036
- De Haro Garcia T., Lowe M. A., MacCoss M., Zhu Zh. Междунар. заявка WO 2020 229427, **2020**.
- Hwang J.Y., Kim H.-Y., Jo S., Park E., Choi J., Kong S., Park D.-S., Heo J.M., Lee J.S., Ko Y., Choi I., Cechetto J., Kim J., Lee J., No Z., Windisch M.P. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *70*, 315–325. doi 10.1016/j.ejmech.2013.09.055
- Sapozhnikova T.A., Borisevich S.S., Kireeva D.R., Gabdrakhmanova S.F., Khisamutdinova R.Yu., Makara N.S., Gibadullina N.N., Zarudii F.S., Khursan S.L. *Behav. Brain Res.* **2019**, *373*, 112109. doi 10.1016/j.bbr.2019.112109
- Liang D., Xiao W.-J., Chen J.-R. *Synthesis.* **2020**, *52*, 2469–2482. doi 10.1055/s-0040-1707160
- Pradipta A.R., Tsutsui A., Latypova L., Chulakova D., Smirnov I., Kurbangalieva A., Tanaka K. *BioNanoSci.* **2016**, *6*, 364–367. doi 10.1007/s12668-016-0236-7
- Mukhopadhyay C., Rana S., Butcher R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4153–4157. doi 10.1016/j.tetlet.2011.05.144
- Gibadullina N.N., Latypova D.R., Novikov R.A., Tomilov Y.V., Dokichev V.A. *Arkivoc.* **2017**, *iv*, 222–235. doi 10.3998/ark.5550190.p010.003
- Киреева Д.Р., Камалова А.И. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 1557–1563. doi 10.31857/S0514749220100109
- Saleh A., Morton M., D'Angelo J. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 2715–2723. doi 10.1080/00397911.2014.916302

Synthesis and Cytotoxic Activity of 5-Benzoyl-substituted Hexahydropyrimidine Derivatives

D. R. Kireeva^{a, *}, Z. R. Zileeva^b, D. V. Ishmetova^b, and V. A. Dokichev^a

^a Ufa Institute of Chemistry – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia

*e-mail: hetcom@anrb.ru

^b Institute of Biochemistry and Genetics Ufa Science Centre of the Russian Academy of Sciences, prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia

Received March 2, 2021; revised March 13, 2021; accepted March 16, 2021

The reaction of ethyl benzoyl acetate with formaldehyde and natural amino acid ester hydrochlorides in acetate buffer (AcONa–AcOH, pH 4) at room temperature gave new 5-benzoyl-substituted hexahydropyrimidine derivatives in 41–61% yields. In vitro cytotoxic properties of hexahydropyrimidines on conditionally normal cell line (HEK293) and tumor cell lines (Jurkat, HepG2) were studied. The most sensitive to the effect of hexahydropyrimidines were T-lymphoblastic leukemia Jurkat cells. Ethyl 5-benzoyl-1,3-bis[2-ethoxy-1-(4-hydroxybenzyl)-2-oxoethyl]hexahydropyrimidine-5-carboxylate showed the most pronounced cytotoxic activity against all studied cell lines

Keywords: hexahydropyrimidine, ethyl benzoylacetate, amino acid, multicomponent reactions, Mannich type reaction, cytotoxic activity

УДК 547.92:547-304.7

РЕАКЦИЯ КНЁВЕНАГЕЛЯ БЕТУЛОНОВОГО АЛЬДЕГИДА

© 2021 г. А. В. Петрова*, А. Н. Лобов

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71
*e-mail: pnasya08@mail.ru

Поступила в редакцию: 13.03.2021 г.
После доработки 24.03.2021 г.
Принята к публикации 26.03.2021 г.

В результате конденсации бетулонового альдегида с дицианометаном в условиях реакции Кнёвенагеля осуществлен синтез 3-оксо-28-[(метилен)малонитрил]-луп-20(29)-ена и продукта частичного гидролиза динитрильной группы 3-оксо-17-[2'-цианоакриламид]луп-20(29)-ена, структура которых установлена методом ЯМР спектроскопии с использованием двумерных корреляционных экспериментов.

Ключевые слова: тритерпеноиды, бетулоновый альдегид, реакция Кнёвенагеля

DOI: 10.31857/S0514749221070168

Альдегидная группа тритерпеноидов в сравнении с гидроксильными и карбоксильными заместителями достаточно редко используется для синтетических модификаций. Тритерпеновые альдегиды применяли в синтезе иминопроизводных для введения тройной связи в нуклеофильном присоединении к карбонильной группе ацетиленсодержащих реагентов [1, 2]. Альдольной конденсацией C²⁰-, C²⁸- и C³⁰-тритерпеновых альдегидов синтезированы α,β-ненасыщенные кетоны ряда лупана [3, 4] и урсана [5]. Гетероциклизацией с ацетогидразидом ненасыщенного метилкетона ряда урсана получено C²⁰-пиразолинопроизводное [5].

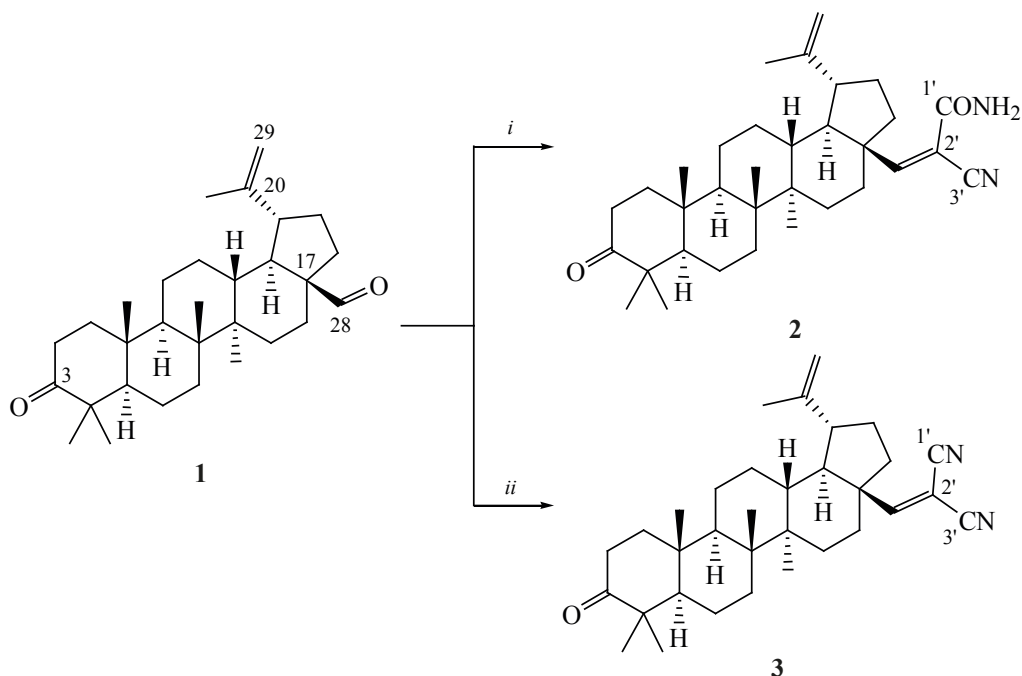
Большие возможности для модификации альдегидной группы дает реакция Кнёвенагеля, широко применяющаяся в органическом синтезе, химико-фармацевтической и парфюмерной промышленности. С ее использованием при взаимодействии карбонильной группы с малонитрилом возможно введение бис-нитрильной группы в тритерпеновый остов, что позволит получать но-

вые биологически активные тетразолы, амидоксимы, аминопроизводные и др. Литература в данной области ограничена исследованиями по введению нитрильных групп по реакции Кнёвенагеля только в монотерпеновые субстраты [6].

Нами осуществлено взаимодействие бетулонового альдегида **1** с малонитрилом в пиридине (схема 1). При подкислении соляной кислотой был выделен продукт реакции, спектр ЯМР ¹³C которого содержал сигналы в области δ 161.4 м.д., а так же лишь один сигнал цианогруппы при δ 115.7 м.д. Использование двумерных корреляционных экспериментов выявило продукт частичного гидролиза динитрильной группы 17-[2'-цианоакриламид] (**2**). При повторных опытах C²⁸-непредельный динитрил **3** получили взаимодействием альдегида **1** с малонитрилом в пиридине без подкисления реакционной массы при выделении.

Структура соединений **2** и **3** была установлена с использованием данных двумерных корреляционных методик {¹H, ¹H} COSY, {¹H, ¹H}

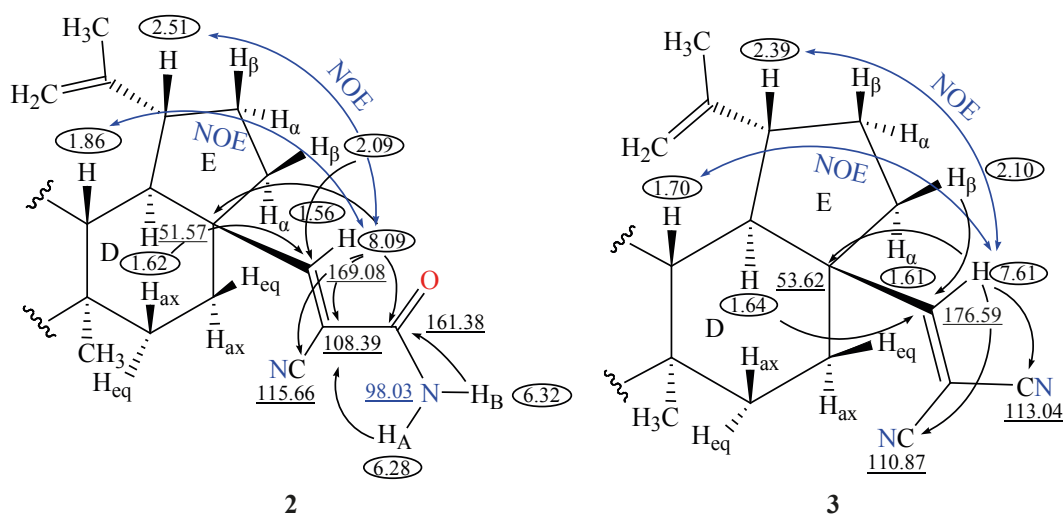
Схема 1



Реагенты и условия: *i*, $\text{CH}_2(\text{CN})_2$, Py, 25°C, выделение с использованием 5% HCl; *ii*, $\text{CH}_2(\text{CN})_2$, Py, 25°C.

NOESY, $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ HSQC и $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ HMBC (см. рисунок). В соединении **3** наличие метилмалононитрильного заместителя в положении C^{17} подтверждается сигналами двойной связи (δ_{C} 176.59 и δ_{H} 7.61 м.д.), для которой наблюдаются HMBC корреляций с углеродными сигналами C^{16} (δ_{C} 32.28 м.д.), C^{22} (δ_{C} 38.07 м.д.) и C^{18} (δ_{C} 49.61 м.д.) кольца D и E, а также HMBC кросс-пики с сигналами нитрильных групп (δ_{C} 113.04 и 110.87 м.д.). В спектре NOESY присутствуют

кросс-пики $\text{H}^{28}/\text{H}^{19}$ и $\text{H}^{28}/\text{H}^{13}$, которые указывают на β -ориентацию заместителя. Для соединения **2** в результате гидролиза одной из нитрильных групп наблюдалось образование карбамидной группы с характерным положением сигналов δ_{C} 161.38 м.д., δ_{N} 98.03 м.д. и уширенными сигналами амидных протонов при δ_{H} 6.28 и 6.32 м.д. В спектре $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ HMBC наблюдаются корреляции протона двойной связи (δ_{H} 8.09 м.д.) в (2-циано)акриламидном заместителе при C^{17} с нитрильной группой при



Ключевые HMBC, COSY и NOESY корреляции соединений **2** и **3**

δ_C 115.66 м.д. и карбамидным сигналом при δ_C 161.38 м.д. Сигнал в области δ 217–218 м.д., соответствующий C^3 -кетону, позволяет сделать вывод о хемоселективности протекания реакции, с затрагиваем только C^{28} -альдегидной группы.

3-Оксо-17-[2'-цианоакриламид]луп-20(29)-ен (2). Смесь 0.44 г (1 ммоль) соединения **1** [7] и 0.13 г (2 ммоль) $CH_2(CN)_2$ в 10 мл пиридина перемешивали при комнатной температуре 8 ч. Реакционную массу выливали в 5% H_2O/H^+ (50 мл), выпавший осадок отфильтровывали, промывали до нейтральной среды, сушили на воздухе, остаток хроматографировали на колонке с Al_2O_3 , элюируя смесью петролейный эфир–хлороформ (2:1→0:1). Выход 0.32 г (69%), R_f 0.25, т.пл. 167–169°C, $[\alpha]_D^{20} +9.9^\circ$ (c 0.025, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.93 с (3H, CH_3 , H^{25}), 0.94 с (3H, CH_3 , H^{26}), 1.00 с (3H, CH_3 , H^{27}), 1.02 с (3H, CH_3 , H^{24}), 1.07 с (3H, CH_3 , H^{23}), 1.12 к.д (1H, H^{12ax} , 2J 13.1, $^3J_{12ax-11ax}$ 13.1, $^3J_{12ax-13}$ 13.1, $^3J_{12ax-11eq}$ 4.2 Гц), 1.16 д.д.д (1H, H^{15eq} , 2J 13.7, $^3J_{15eq-16ax}$ 4.3, $^3J_{15eq-16eq}$ 2.5 Гц), 1.31 к.д (1H, H^{11ax} , 2J 13.1, $^3J_{11ax-12ax}$ 13.1, $^3J_{12ax-9}$ 13.1, $^3J_{12ax-11eq}$ 4.2 Гц), 1.32 д.д (1H, H^5 , $^3J_{5-6ax}$ 11.3, $^3J_{5-6eq}$ 2.5 Гц), 1.32–1.36 м (1H, H^{15ax}), 1.37–1.41 м (1H, H^{1ax}), 1.39 д.д (1H, H^9 , $^3J_{9-12ax}$ 13.1, $^3J_{9-12eq}$ 3.1 Гц), 1.38–1.42 м (1H, H^{7eq}), 1.40–1.44 м (1H, H^{7ax}), 1.41–1.45 м (1H, H^{21A}), 1.43–1.47 м (1H, H^{6eq}), 1.44–1.48 м (1H, H^{11eq}), 1.45–1.49 м (1H, H^{6ax}), 1.54–1.58 м (1H, H^{22A}), 1.60 д.д.д (1H, H^{16ax} , 2J 13.6, $^3J_{16ax-15ax}$ 13.6, $^3J_{16ax-15eq}$ 3.5 Гц), 1.62 т (1H, H^{18} , $^3J_{18-12ax}$ 11.4, $^3J_{18-13}$ 11.4 Гц), 1.69 с (3H, CH_3 , H^{30}), 1.73–1.77 м (1H, H^{21B}), 1.77–1.81 м (1H, H^{12eq}), 1.86 д.д.д (1H, H^{13} , $^3J_{13-12ax}$ 13.1, $^4J_{13-18}$ 11.4, $^3J_{13-12eq}$ 3.3 Гц), 1.90 д.д (1H, H^{1eq} , 2J 13.1, $^3J_{1eq-2ax}$ 7.4, $^3J_{1eq-2eq}$ 4.3 Гц), 2.09 д.д.д (1H, H^{22B} , 2J 12.3, $^3J_{22B-21A}$ 8.0, $^3J_{22B-21A}$ 1.2 Гц), 2.40 д.д.д (1H, H^{2eq} , 2J 15.7, $^3J_{2eq-1ax}$ 7.5, $^3J_{2eq-1eq}$ 4.3 Гц), 2.50 д.д.д (1H, H^{2ax} , 2J 15.7, $^3J_{2ax-1ax}$ 10.1, $^3J_{2ax-1eq}$ 7.4 Гц), 2.51 т.д (1H, H^{19} , $^3J_{19-18}$ 11.4, $^3J_{19-21A}$ 11.4, $^3J_{19-21B}$ 5.5 Гц), 2.54 д.д.д (1H, H^{16eq} , 2J 13.6, $^3J_{16eq-15ax}$ 4.2, $^3J_{16eq-15eq}$ 2.5 Гц), 4.64 с (1H, H^{29A}), 4.76 с (1H, H^{29B}), 6.30 д (2H, NH_2), 8.09 с (1H, H^{28}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 14.40 (C^{27}), 15.78 (C^{26}), 15.93 (C^{25}), 19.19 (C^{30}), 19.55 (C^6), 21.04 (C^{24}), 21.27 (C^{11}), 25.22 (C^{12}), 26.56 (C^{23}), 29.08 (C^{15}), 29.93 (C^{21}), 32.63 (C^{16}), 33.56 (C^7), 34.11 (C^2), 36.86 (C^{10}), 38.21 (C^{22}), 39.31 (C^3), 39.58 (C^1), 40.64 (C^8), 42.13 (C^{14}), 47.32

(C^4), 47.65 (C^{13}), 49.73 (C^9), 49.75 (C^{18}), 51.57 (C^{17}), 54.91 (C^5), 108.39 (C^2), 110.62 (C^{29}), 115.66 (C^{31}), 148.90 (C^{20}), 161.38 (C^1), 169.08 (C^{28}), 218.03 (C^3). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 504 [M] $^+$. Найдено, %: C 78,61; H 9,46; N 5,63. $C_{33}H_{48}N_2O_2$. Вычислено, %: C 78,53; H 9,59; N 5,55. M 504,76.

3-Оксо-28-[(метилен)малононитрил]луп-20(29)-ен (3). Смесь 0.44 г (1 ммоль) соединения **1** [7] и 0.13 г (2 ммоль) $CH_2(CN)_2$ в 10 мл пиридина перемешивали при комнатной температуре 8 ч. Реакционную массу выливали в H_2O (50 мл), выпавший осадок отфильтровывали, промывали до нейтральной среды, сушили на воздухе, остаток хроматографировали на колонке с Al_2O_3 , элюируя смесью петролейный эфир–хлороформ (2:1→0:1). Выход 0.32 г (65%), R_f 0.25, т.пл. 145–147°C, $[\alpha]_D^{20} +58.9^\circ$ (c 0.025, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.94 с (3H, CH_3 , H^{25}), 0.97 с (3H, CH_3 , H^{26}), 1.00 с (3H, CH_3 , H^{27}), 1.03 с (3H, CH_3 , H^{24}), 1.07 с (3H, CH_3 , H^{23}), 1.13 к.д (1H, H^{12ax} , 2J 12.7, $^3J_{12ax-11ax}$ 12.7, $^3J_{12ax-13}$ 12.7, $^3J_{12ax-11eq}$ 4.2 Гц), 1.22 д.д.д (1H, H^{15eq} , 2J 13.7, $^3J_{15eq-16ax}$ 4.3, $^3J_{15eq-16eq}$ 2.5 Гц), 1.28–1.32 м (1H, H^{15ax}), 1.31 к.д (1H, H^{11ax} , 2J 12.7, $^3J_{11ax-12ax}$ 12.7, $^3J_{12ax-9}$ 12.7, $^3J_{12ax-11eq}$ 4.2 Гц), 1.32 д.д (1H, H^5 , $^3J_{5-6ax}$ 11.3, $^3J_{5-6eq}$ 2.5 Гц), 1.37–1.41 м (1H, H^{1ax}), 1.39 д.д (1H, H^9 , $^3J_{9-12ax}$ 13.1, $^3J_{9-12eq}$ 3.1 Гц), 1.40–1.44 м (1H, H^{7eq}), 1.44–1.48 м (1H, H^{7ax}), 1.45–1.49 м (1H, H^{6eq}), 1.46–1.50 м (1H, H^{21A}), 1.47–1.51 м (1H, H^{6ax}), 1.47–1.51 м (1H, H^{11eq}), 1.59–1.63 м (1H, H^{22A}), 1.63 д.д.д (1H, H^{16ax} , 2J 13.6, $^3J_{16ax-15ax}$ 13.6, $^3J_{16ax-15eq}$ 3.5 Гц), 1.64 т (1H, H^{18} , $^3J_{18-12ax}$ 11.4, $^3J_{18-13}$ 11.4 Гц), 1.70 с (3H, H^{30}), 1.70 д.д.д (1H, H^{13} , $^3J_{13-12ax}$ 12.7, $^4J_{13-18}$ 11.4, $^3J_{13-12eq}$ 3.3 Гц), 1.77–1.81 м (1H, H^{21B}), 1.77–1.81 м (1H, H^{12eq}), 1.90 д.д (1H, H^{1eq} , 2J 13.1, $^3J_{1eq-2ax}$ 7.4, $^3J_{1eq-2eq}$ 4.3 Гц), 2.10 д.д.д (1H, H^{22B} , 2J 12.3, $^3J_{22B-21A}$ 8.0, $^3J_{22B-21A}$ 1.2 Гц), 2.39 т.д (1H, H^{19} , $^3J_{19-18}$ 11.4, $^3J_{19-21A}$ 11.4, $^3J_{19-21B}$ 5.5 Гц), 2.41 д.д.д (1H, H^{2eq} , 2J 15.7, $^3J_{2eq-1ax}$ 7.5, $^3J_{2eq-1eq}$ 4.3 Гц), 2.50 д.д.д (1H, H^{2ax} , 2J 15.7, $^3J_{2ax-1ax}$ 10.1, $^3J_{2ax-1eq}$ 7.4 Гц), 2.54 д.д.д (1H, H^{16eq} , 2J 13.6, $^3J_{16eq-15ax}$ 4.2, $^3J_{16eq-15eq}$ 2.5 Гц), 4.67 с (1H, H^{29A}), 4.77 с (1H, H^{29B}), 7.61 с (1H, H^{28}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 14.42 (C^{27}), 15.78 (C^{26}), 15.97 (C^{25}), 19.09 (C^{30}), 19.55 (C^6), 21.04 (C^{24}), 21.26 (C^{11}), 25.20 (C^{12}), 26.60 (C^{23}), 29.16 (C^{15}), 29.80 (C^{21}), 32.28 (C^{16}), 33.51 (C^7), 34.07 (C^2), 36.88 (C^{10}), 38.07 (C^{22}), 39.60 (C^1), 39.78 (C^{13}), 40.66 (C^8), 42.17 (C^{14}), 47.33

(C⁴), 47.82 (C¹⁹), 49.61 (C¹⁸), 49.69 (C⁹), 53.62 (C¹⁷), 54.92 (C⁵), 89.65 (C²), 110.87 (C³), 111.11 (C²⁹), 113.04 (C¹), 148.17 (C²⁰), 176.59 (C²⁸), 217.77 (C³). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 486 [M]⁺. Найдено, %: С 81.52; Н 9.47; N 5.68. C₃₃H₄₆N₂O. Вычислено, %: С 81.43; Н 9.53; N 5.76. M 486.74.

Все реагенты были производства Sigma-Aldrich (США) чистотой $\geq 98\%$. Температуру плавления определяли на микростолике «Rapido РНМК05» (Nagema, Германия). Оптическое поглощение измеряли на поляриметре «Perkin-Elmer 241 МС» (PerkinElmer, США) в трубке длиной 1 дм. ТСХ-анализ проводили на пластинках Сорбфил (ЗАО Сорбполимер, Россия), используя систему растворителей хлороформ–этилацетат, 40:1. Вещества обнаруживали 10%-ным раствором серной кислоты с последующим нагреванием при 100–120°C в течение 2–3 мин. Элементный анализ осуществляли на СНNS-анализаторе Euro EA-3000 (Eurovector, Италия), основной стандарт ацетанилид. Масс-спектры соединений снимали на приборе LCMS-2010 EV (Shimadzu, Япония). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на импульсном спектрометре «Bruker» Avance III (Bruker, США) с рабочей частотой 500.13 (¹H) и 125.47 (¹³C) МГц с использованием 5 мм датчика с Z-градиентом РАВВО при постоянной температуре образца 298 К. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C приведены в м.д. относительно сигнала внутреннего стандарта – тетраметилсилана (ТМС).

ВЫВОДЫ

Показана возможность применения конденсации Кнёвенагеля в ряду тритерпеновых альдегидов с получением непредельных бисциано- и цианоакриламидных производных в положении С²⁸.

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектры (ЯМР, ИК) записаны на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ РАН и РЦКП «Агидель»

УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме Госзаданий № АААА-А19-119020890014-7 и АААА-А17-117011910027-0.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Csuk R., Sczepek R., Siewert B., Nitsche C. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 425–435. doi 10.1016/j.bmc.2012.11.016
2. Петрова А.В., Хуснутдинова Э.Ф., Мустафин А.Г., Казакова О.Б. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 140–143. [Petrova A.V., Khusnutdinova E.F., Mustafin A.G., Kazakova O.B. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 174–176.] doi 10.1134/S1070428020010261
3. Gurrupu S., Walsh W.J., Brooks J.M., Jonnalagadda S.C., Mereddy V.R. *Nat. Prod. Ind. J.* **2012**, *8*, 115–120.
4. Nazarov M.A., Tolmacheva I.A., Grishko V.V. *AIP Conference Proceedings.* **2019**, *2280*, Article no. 0018052. doi 10.1063/5.0018052
5. Nazarov M.A., Tolmacheva I.A., Grishko V.V. *Arkivoc.* **2019**, *vi*, 267–276. doi 10.24820/ark.5550190.p011.035
6. Volcho K.P., Kurbakova S. Yu., Korchagina D.V., Suslov E.V., Salakhutdinov N.F., Toktarev A.V., Echevskii G.V., Barkhash V.A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *295*, 263–274. doi 10.1016/S1381-1169(02)00581-2
7. Флехтер О.Б., Ашавина О.Ю., Бореко Е.И., Карачурин Л.Т., Павлова Н.И., Кабальнова Н.Н., Савинова О.В., Галин Ф.З., Николаева С.Н., Зарудий Ф.С., Балтина Л.А., Толстиков Г.А. *Хим.-фарм. ж.* **2002**, *36*, 21–24. [Flekhter O.B., Ashavina O.Y., Boreko E.I., Karachurina L.T., Pavlova N.I., Kabal'nova N.N., Savinova O.V., Galin F.Z., Nikolaeva S.N., Zarudii F.S., Baltina L.A., Tolstikov G.A. *Pharm. Chem. J.* **2002**, *36*, 303–306.] doi 10.1023/A:1020824506140

Knoevenagel Reaction of Betulonic Aldehyde

A. V. Petrova* and A. N. Lobov

*Ufa Institute of Chemistry of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Science,
prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia
e-mail: pnastya08@mail.ru

Received March 13, 2021; revised March 24, 2021; accepted March 26, 2021

As a result of the Knoevenagel condensation of betulonic aldehyde with dicyanomethane 3-oxo-28-[(methylene)malononitrile]-lup-20(29)-ene and the product of partial hydrolysis of the dinitrile group 3-oxo-28-[2'-cyanoacrylamide]-lup-20(29)-ene were obtained. The structures were established by NMR spectroscopy using two-dimensional correlation experiments.

Keywords: triterpenoids, betulonic aldehyde, Knoevenagel reaction

УДК 547.1'123; 547.339; 547.461.3; 547.789.8

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ СЕЛЕНАМИДОУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ СИНТЕЗА ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ СЕЛЕНАЗОЛОВ

© 2021 г. И. В. Дяченко^{a, *}, В. Д. Дяченко^a, Г. М. Абакаров^b, В. Г. Ненайденко^{c, **}

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

*e-mail: ivladya87@mail.ru

^b ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный технический университет»,

Россия, 367015 Махачкала, ул. Имама Шамиля, 70

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

Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1

**e-mail: nenajdenko@gmail.com

Поступила в редакцию 18.05.2021 г.

После доработки 20.05.2021 г.

Принята к публикации 21.05.2021 г.

При взаимодействии 2-циано-*N*-циклопропилацетамида и метил-2-цианоацетата с селеноводородом синтезированы новые реагенты для получения замещенных селеназолов – 3-амино-*N*-циклопропил-3-селеноксопропанамид и метил-3-амино-3-селеноксопропаноат, строение которых подтверждено данными ИК, ЯМР ¹H, ¹³C и хромато-масс-спектропии.

Ключевые слова: гетероцикл, селеназол, цианоуксусная кислота, метил 2-цианоацетат, селеноводород

DOI: 10.31857/S051474922107017X

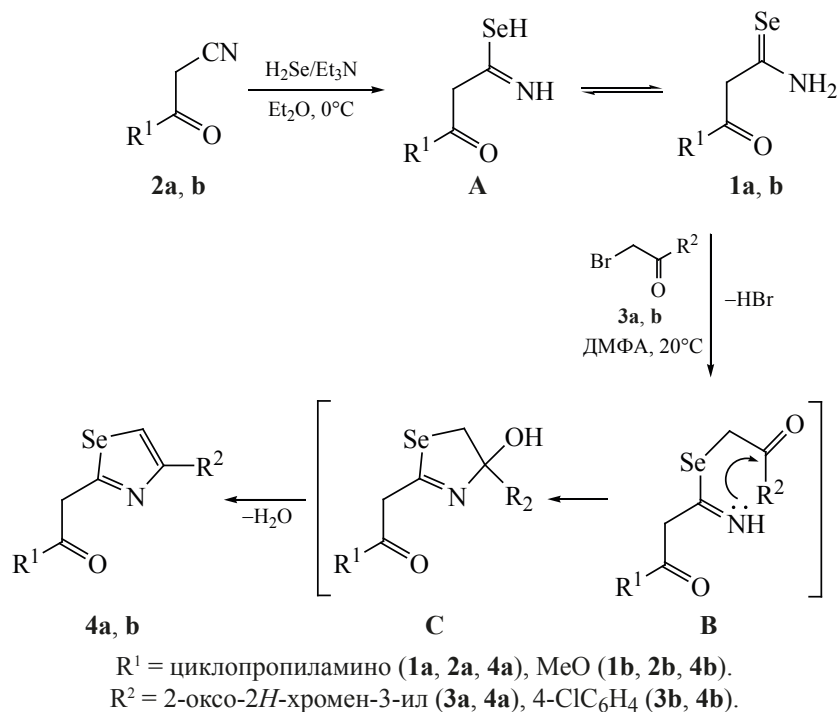
Интерес исследователей к селенсодержащим соединениям обусловлен широким спектром их биологической активности [1–4], среди которой отметим противоопухолевую [5], антибактериальную [6], противовирусную и противовоспалительную [7].

В настоящее время имеется ограниченное количество функционально замещенных селенамидов. Так, среди производных селенамидоуксусной кислоты описано лишь два эфира (этиловый и бензиловый) и простейший амид [8–13]. В настоящем исследовании нами синтезированы ранее неизвестные 3-амино-*N*-циклопропил-3-селеноксопропанамид **1a** и метил-3-амино-3-селеноксопропаноат **1b** путем взаимодействия с селеноводородом 2-циано-*N*-циклопропилацетамида **2a** и метил-2-цианоацетата **2b** соответственно. Это пре-

вращение эффективно протекает в эфире при 0°C в атмосфере аргона с выходами 75–82%. Целевые продукты представляют из себя кристаллические вещества, удобные для хранения и дальнейшего использования. Строение соединений **1a**, **b** подтверждено комплексом спектральных данных. Для демонстрации синтетического потенциала новых полифункциональных селенамидов нами изучена их реакция с α-бромкетонами **3a**, **b**. Оказалось, что реакция Ганча эффективно протекает в растворе ДМФА под аргоном при 20°C, давая с высокими выходами замещенные селеназолы **4a**, **b** (схема 1).

Вероятный механизм реакции образования соединений **1a**, **b** и **4a**, **b** состоит в следующем: на первой стадии процесса в основной среде генерируется гидроселенид-анион, легко присоединяющийся к нитрильной группе [14]. Возникший та-

Схема 1



ким путем интермедиат **A** стабилизируется в виде селеноамида **1** и взаимодействует в дальнейшем с α -бромкетонами **3a, b** по варианту реакции Ганча [15, 16] с образованием органического селенида **B**. Последний вследствие неустойчивости в условиях реакции внутримолекулярно трансформируется в замещенный дигидроселеназол **C**, который затем ароматизируется посредством отщепления молекулы воды в конечную структуру **4**.

В дальнейшем планируется исследовать СН-кислотные свойства синтезированных соединений **1, 4**, а также возможность использования амидного и сложноэфирного фрагментов этих реагентов в гетероциклизациях.

6-Амино-N-циклопропил-3-селеноксопропанамида (1a). Через раствор 1.24 г (10 ммоль) 2-циано-N-циклопропилацетамида **2a** и 3 капли триэтиламина в 50 мл эфира при 0°C под аргоном барботировали умеренный ток селеноводорода в течение 1 ч до начала кристаллизации соединения **1a**, после чего закрытую колбу с реакционной смесью помещали в морозильную камеру холодильника на 48 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали холодным эфиром. Выход 1.54 г (75%), бесцветные пластинчатые кристаллы, т.пл.

115–117°C (Et₂O). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3274, 3142, 3077, 3006 (NH, NH₂), 1667 (CONH), 1626 (δ NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.39 д (2H, H_{циклопропил}, J 4.1 Гц), 0.59 д (2H, H_{циклопропил}, J 4.1 Гц), 2.53–2.71 м (1H, H_{циклопропил}), 3.47 с (2H, CH₂CO), 8.13 д (1H, NH, J 2.4 Гц), 10.05 уш.с (1H, NH₂), 10.51 уш.с (1H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 6.1, 22.9, 55.3, 167.5, 202.8. Масс-спектр, m/z : 204.9880 [M – H]⁺. C₆H₁₀N₂OSe. M 204.9958.

Метил-3-амино-3-селеноксопропаноат (1b) получали аналогично соединению **1a** при использовании 0.9 мл (10 ммоль) метил-2-цианоацетата **2b**. Выход 1.5 г (82%), бесцветные кристаллы, т.пл. 75–77°C (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3288, 3133, 3111 (NH₂), 1715 (C=O), 1632 (δ NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.70 с (3H, CH₃), 3.98 с (2H, CH₂), 10.17 уш.с (1H, NH₂), 10.62 уш.с (1H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 52.1, 54.1, 167.1, 200.8. Масс-спектр, m/z : 181.9468 [M + H]⁺. C₄H₇NO₂Se. M 181.9642.

2-[4-(2-Оксо-2H-хромен-3-ил)-1,3-селеназол-2-ил]-N-циклопропилацетамида (4a). Смесь 1.0 г (5 ммоль) 3-амино-N-циклопропил-3-селеноксопропанамида **1a** и 1.3 г (5 ммоль) 3-бромацетилкумарина **3a** в 15 мл ДМФА при 20°C под аргоном перемешивали 1 ч и разбавляли равным объемом

воды, после чего перемешивали 30 мин и отфильтровывали образовавшийся осадок. Промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 1.6 г (85%), бесцветный ватообразный продукт, т.пл. 214–216°C (BuOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3313 (NH), 1709 (C=O), 1672 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.33–0.40 м (2H, CH_2), 0.58–0.67 м (2H, CH_2), 2.60–2.74 м (1H, $\text{H}_{\text{циклопропил}}$), 3.90 с (2H, CH_2CO), 7.36 т (1H_{аром}, J 8.3 Гц), 7.40 д (1H_{аром}, J 8.2 Гц), 7.60 т (1H_{аром}, J 8.3 Гц), 7.88 д (1H_{аром}, J 7.8 Гц), 8.46 д (1H, NH, J 2.4 Гц), 8.75 с (1H, $\text{H}_{\text{кумаринил}}^4$), 8.93 с (1H, $\text{H}_{\text{тиазолил}}^5$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 6.1, 22.9, 42.6, 116.3, 118.9, 123.4, 125.3, 127.5, 129.4, 132.2, 139.6, 147.2, 153.8, 159.5, 169.4, 171.1. Масс-спектр, m/z : 375.0244 [$M + \text{H}$]⁺. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{Se}$. M 375.0170.

Метил-2-[4-(4-хлорфенил)-1,3-селеназол-2-ил]ацетат (4b) получали аналогично соединению **4a**, исходя из 0.9 г (5 ммоль) соединения **1b** и 1.2 г (5 ммоль) α -хлорфенацилбромида **3b**. Выход 1.2 г (78%), желтый порошок, т.пл. 79–81°C (MeOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1714 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.68 с (3H, CH_3), 4.20 с (2H, CH_2), 7.43 д (2H_{аром}, J 8.4 Гц), 7.92 д (2H_{аром}, J 8.4 Гц), 8.61 с (1H, $\text{H}_{\text{тиазолил}}^5$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 41.2, 52.6, 122.4, 128.3 (2C), 129.2 (2C), 132.5, 134.2, 152.9, 168.8, 170.3. Масс-спектр, m/z : 313.9486 [$M - \text{H}$]⁺. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2\text{Se}$. M 313.9565.

ИК спектры получали на приборе ИКС-40 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрофотометре Bruker (400 и 100 МГц соответственно) в растворах $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт – TMS. Масс-спектры получали на масс-спектрометре высокого разрешения Orbitrap Elite. Образец для HRMS растворяли в 1 мл DMSO , разбавляли в 100 раз 1%-ной HCOOH в CH_3CN , вводили шприцевым насосом со скоростью 40 мкл/мин в источник ионизации электрораспылением. Потоки газов источника были отключены, напряжение на игле составляло 3.5 кВ, температура капилляра 275°C. Масс-спектр регистрировали в режимах положительных и отрицательных ионов в орбитальной ловушке с разрешением 480000. Внутренние калибранты – ион $2\text{DMSO} + \text{H}^+$ (m/z 157.03515) в положительных ионах и додецилсульфат-анион (m/z 265.14789) в отрицательных ионах. Температуры плавления

определяли на блоке Кофлера. Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон-гексан (3:5), проявление парами йода и УФ-облучением.

ВЫВОДЫ

Нами были получены новые представители класса селенамидоуксусной кислоты, которые могут быть использованы для синтеза функционально замещенных селеназолов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chasteen T.G., Bentley R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1–25. doi 10.1021/cr010210+
2. Nogueira C.W., Zeni G., Rocha J.B.T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255–6285. doi 10.1021/cr0406559
3. Ninomiya M., Garud D.R., Koketsu M. *Heterocycles*. **2010**, *81*, 2027–2055. doi 10.3987/REV-10-677
4. Литвинов В.П., Дяченко В.Д. *Усп. хим.* **1997**, *66*, 1025–1053. [Litvinov V.P., Dyachenko V.D. *Russ. Chem. Rev.* **1997**, *66*, 923–951.] doi 10.1070/rc1997v066n11abeh000323
5. Adly M.E., Gedawy E.M., El-Malah A.A., El-Telbany F.A. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 1307. [Adly M.E., Gedawy E.M., El-Malah A.A., El-Telbany F.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1189–1196.] doi 10.1134/S1070428019080189
6. Abdel-Hafez S.H. *Биоорг. хим.* **2010**, *36*, 403–409. [Abdel-Hafez S.H. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2010**, *36*, 370–376.] doi 10.1134/s1068162010030131
7. Доценко В.В., Фролов К.А., Чигорина Е.А., Хрусталева А.Н., Бирик Е.Ю., Кривоколыско С.Г. *Изв. АН. Сер. хим.* **2019**, *68*, 691–707. [Dotsenko V.V., Frolov K.A., Chigorina E.A., Khrustaleva A.N., Bibik E.Yu., Krivokolysko S.G. *Russ. Chem. Bull.* **2019**, *68*, 691–707.] doi 10.1007/s11172-019-2476-5
8. Litvinov V.P., Mortikov V.Yu., Sharanin Yu.A., Shestopalov A.M. *Synthesis*. **1985**, 98–99. doi 10.1055/s-1985-31124
9. Geisler K., Pfeiffer W.-D., Künzler A., Below H., Bulka E., Langer P. *Synthesis*. **2004**, 875–884. doi 10.1055/s-2004-822312
10. Geisler K., Jacobs A., Künzler A., Mathes M., Girsleit I., Zimmermann B., Bulka E., Pfeiffer W.-D.,

- Langer P. *Synlett*. **2002**, 1983–1986. doi 10.1055/s-2002-35604
11. Chen Y., Tian F., Song M., Lu S. *Heteroatom Chem.* **2008**, *19*, 211–214. doi 10.1002/hc.20398
12. Ohnuma A., Nagata T., Komura K., Ando H., Ishihara H., Koketsu M. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, *52*, 513–517. doi 10.1002/jhet.2086
13. Дяченко И.В., Дяченко В.Д. *ЖОХ*. **2015**, *85*, 1152–1155. [Dyachenko I.V., Dyachenko V.D. *Russ. J. Gen. Chem.* **2015**, *85*, 1673–1676.] doi 10.1134/s1070363215070178
14. Зильберман Е.Н. *Реакции нитрилов*. М.: Химия, **1972**.
15. Вацуро К.В., Мищенко Г.Л. *Именные реакции в органической химии*. М.: Химия, **1976**.
16. *Organoselenium chemistry*. Ed. T. Wirth. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA. **2012**.

New Derivatives of Selenamide Acetic Acid for the Synthesis of Functionally Substituted Selenazoles

I. V. Dyachenko^{a, *}, V. D. Dyachenko^a, G. M. Abakarov^b, and V. G. Nenajdenko^{c, **}

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

*e-mail: ivladya87@mail.ru

^b Dagestan State Technical University, ul. Imama Shamilya, 70, Makhachkala, 367015 Russia

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

**e-mail: nenajdenko@gmail.com

Received May 18, 2021; revised May 20, 2021; accepted May 21, 2021

Upon the interaction of 2-cyano-*N*-cyclopropylacetamide and methyl-2-cyanoacetate with hydrogen selenide, new reagents were synthesized to obtain substituted selenazoles – 3-amino-*N*-cyclopropyl-3-selenoxopropanamide and methyl-3-amino-3-selenoxopropanoate, the structure of which was confirmed IR, ¹H, ¹³C NMR and gas chromatography-mass spectroscopy data.

Keywords: heterocycle, selenazole, cyanoacetic acid, methyl 2-cyanoacetate, hydrogen selenide