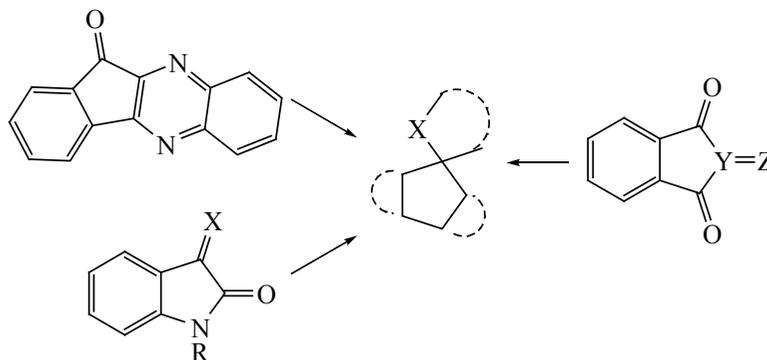


# СОДЕРЖАНИЕ

Том 58, номер 10, 2022

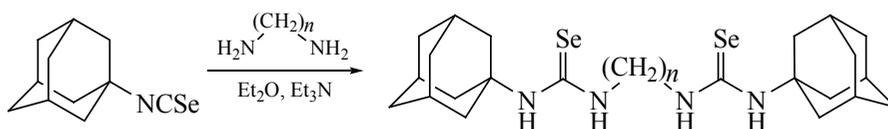
Новые подходы к синтезу арилконденсированных гетероциклов со спироуглеродным центром  
*Мусабилов И.З., Гатауллин Р.Р.*

1023



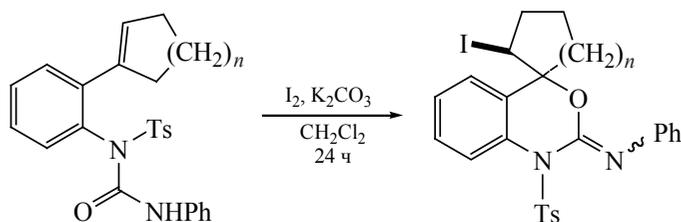
Синтез и свойства 1,3-дизамещенных мочевины и их изостерических аналогов, содержащих полициклические фрагменты: XV. 1,1'-(Алкил-1, *n*-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)]селеномочевины  
*Кузнецов Я.П., Питушкин Д.А., Бурмистров В.В., Бутов Г.М.*

1056



Синтез спиросочлененных *N*-тозил-2-имино[циклоалкан-3,1-бензоксазинов]  
*Мусабилов И.З., Гатауллин Р.Р.*

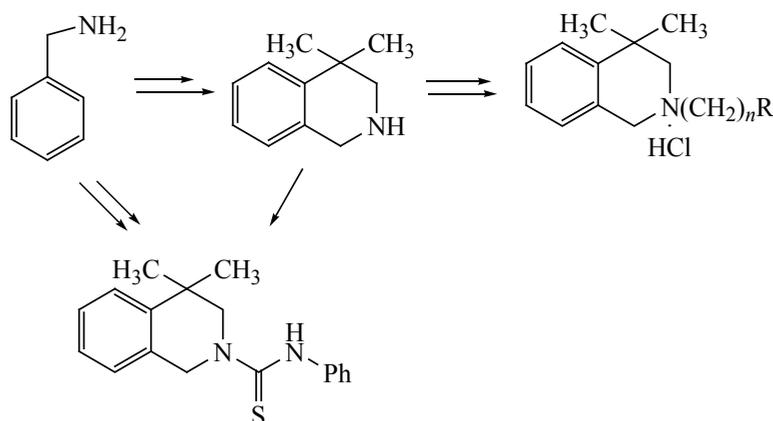
1063



Синтез и антимоноаминоксидазная активность 2-замещенных производных  
4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина

Агекян А.А., Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Паносян Г.А., Григорян А.С., Гаспарян Г.В.

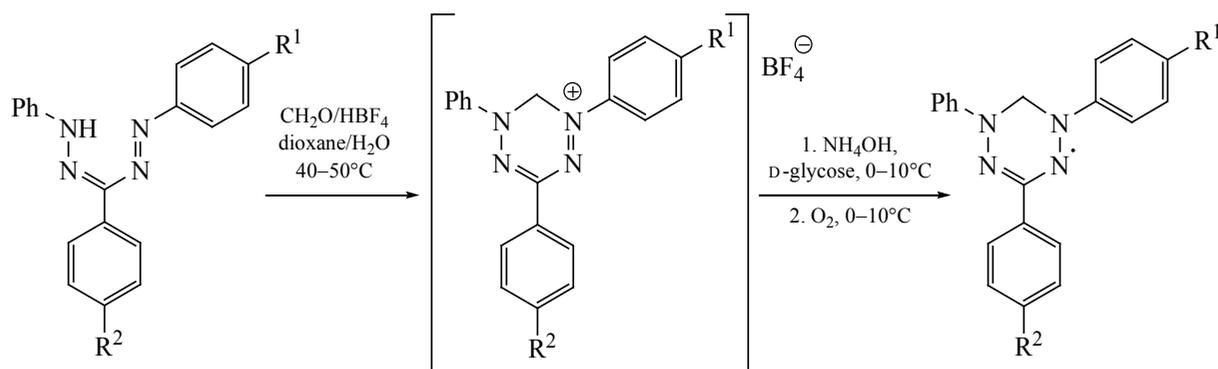
1071



Модифицированный метод синтеза 1-(4-R<sup>1</sup>-фенил)-3-(4-R<sup>2</sup>-фенил)-5-фенилвердазилов

Кострюков С.Г., Козлов А.Ш., Конушкин И.А., Краснов Д.А., Янцен Н.В.

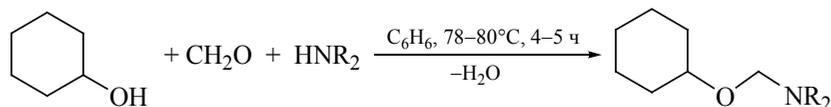
1080



Синтез и противомикробная активность гексансодержащих оснований Манниха на основе вторичных аминов

Мамедбейли Э.Г., Исмайылова С.В., Гаджиева Г.Э., Джафарова Н.А., Сулейманова Э.И.

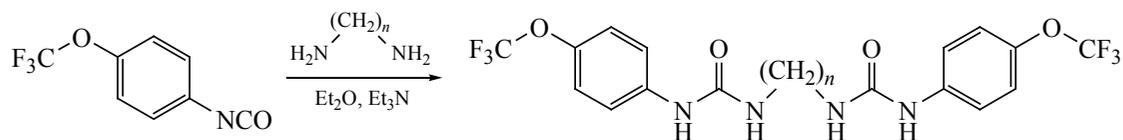
1088



Синтез и свойства симметричных димочевин, содержащих 4-трифторметоксифенильный фрагмент

Кузнецов Я.П., Бурмистров В.В., Бутов Г.М.

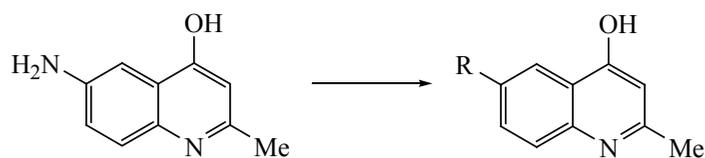
1096



Синтез оснований Шиффа и изоиндолил-, а также фенилтиазолил- и тиазолинил- замещенных хинолинов на основе 2-метил-4-гидрокси-6-аминохинолина

*Александрян И.Л., Амбарцумян Л.П.*

1103

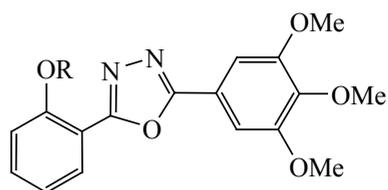


### КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Спектрально-люминесцентные свойства 2-[2-метил(ацетил,тозил)оксифенил]-5-(3,4,5-триметоксифенил)-1,3,4-оксадиазолов

*Михайлов И.Е., Викирицук Н.И., Попов Л.Д., Душенко Г.А., Минкин В.И.*

1108

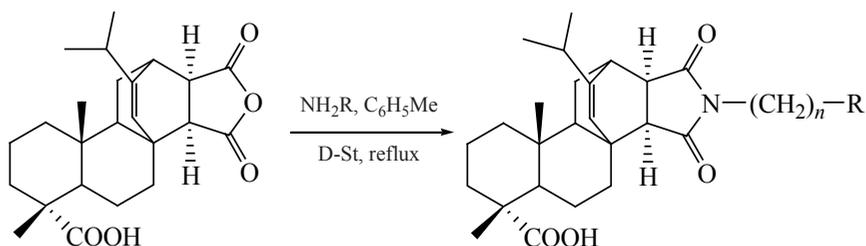


Толуол:  $\lambda_{\max}$ , нм;  $\lambda_{\max}^f$ , нм;  $\phi$   
 R = Me; 309; 379; 0.98;  
 R = COMe; 301; 383; 0.93;  
 R = Ts; 307; 399; 0.42.

Синтез 2-меркаптоэтил-, 2-гидроксиэтил- и 3-гидроксипропилпроизводных малеопимаримида

*Вафина Г.Ф.*

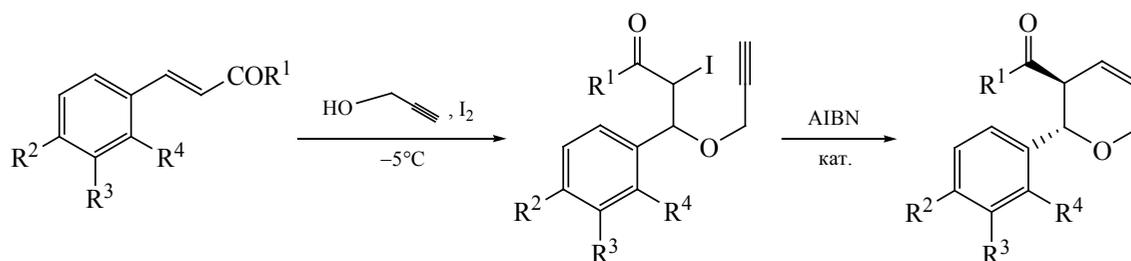
1114

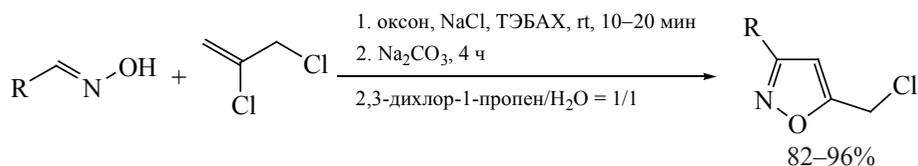


Энантиоселективный синтез замещенных 3,6-дигидро-2H-пиранов радикальной циклизации

*Талыбов Г.М.*

1118





#### АВТОРЫ ВЫПУСКА

Агекян А.А.	1071	Гатауллин Р.Р.	1063	Маркарян Р.Э.	1071
Алексанян И.Л.	1103	Григорян А.С.	1071	Минкин В.И.	1108
Амбарцумян Л.П.	1103	Джафарова Н.А.	1088	Михайлов И.Е.	1108
Арустамян Ж.С.	1071	Душенко Г.А.	1108	Мусабилов И.З.	1023
Бурмистров В.В.	1056	Исмайылова С.В.	1088	Мусабилов И.З.	1063
Бурмистров В.В.	1096	Козлов А.Ш.	1080	Паносян Г.А.	1071
Бутов Г.М.	1056	Кондрашов Е.В.	1123	Питушкин Д.А.	1056
Бутов Г.М.	1096	Конушкин И.А.	1080	Попов Л.Д.	1108
Вафина Г.Ф.	1114	Кострюков С.Г.	1080	Сулейманова Э.И.	1088
Викрищук Н.И.	1108	Краснов Д.А.	1080	Талыбов Г.М.	1118
Гаджиева Г.Э.	1088	Кузнецов Я.П.	1056	Шатохина Н.С.	1123
Гаспарян Г.В.	1071	Кузнецов Я.П.	1096	Шилова А.Н.	1123
Гатауллин Р.Р.	1023	Мамедбейли Э.Г.	1088	Янцен Н.В.	1080

УДК 547.7 + 547.8 + 547.814 + 547.741

# НОВЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ АРИЛКОНДЕНСИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ СО СПИРОУГЛЕРОДНЫМ ЦЕНТРОМ

© 2022 г. И. З. Мусабиров, Р. Р. Гатауллин\*

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

Поступила в редакцию 27.12.2021 г.

После доработки 30.12.2021 г.

Принята к публикации 31.12.2021 г.

Описан синтез новых спиросочлененных арилконденсированных гетероциклических соединений из изатинов, оксиндолов, инденохиноксолинов при взаимодействии их с нитроалкеном, халконом в присутствии пролина, тиопролина, аминокислот, малонитрила, циклических и ациклических алкан-1,3-дионов или альдегидов, ацетоуксусного эфира. Упомянуты некоторые соединения, проявляющие различные виды биологической активности.

**Ключевые слова:** спироциклы, изатин, инденохиноксалин, пролин, хромен, кумарин

**DOI:** 10.31857/S0514749222100019, **EDN:** JUWBUM

## ВВЕДЕНИЕ

1. СИНТЕЗ СПИРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ ИЗАТИНОВ И 2-ОКСИНДОЛОВ
  - 1.1. ПОЛУЧЕНИЕ СПИРО[ПИРАНИНДОЛОНОВ]
    - 1.2.1 ПОЛУЧЕНИЕ СПИРОГЕТЕРОЦИКЛОВ ИЗ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОЛА И ИЗАТИНОВ ИЛИ 2- ИЛИ 3-АЛКИЛИДЕНИНДОЛОВ
    - 1.2.2. ПОЛУЧЕНИЕ СПИРОГЕТЕРОЦИКЛОВ ИЗ ХРОМЕНОВ, ИЗАТИНОВ ИЛИ 2-ОКСИНДОЛОВ
  - 1.3. СИНТЕЗ СПИРО[ОКСИНДОЛПИРРОЛИДИНОВЫХ] ГЕТЕРОЦИКЛОВ
    - 1.3.1. ПОЛУЧЕНИЕ СПИРО[ОКСИНДОЛПИРРОЛИДИНОВ] ИЗ ИМИНОВ ИЗАТИНА
    - 1.3.2. ПОЛУЧЕНИЕ СПИРО[ОКСИНДОЛПИРРОЛИДИНОВ] ЧЕРЕЗ АЗОМЕНИЛИДЫ ИЗ ИЗАТИНОВ И АМИНОКИСЛОТ
  - 1.4. СИНТЕЗ СПИРО[ОКСИНДОЛПИПЕРИДИНОВ]
  - 1.5. ПОЛУЧЕНИЕ 2-ОКСИНДОЛОВ, СПИРОСОЧЛЕНЕННЫХ С ИНДАЗОЛОМ, ПИРАЗОЛОПИРИДАЗИНОМ, ПИРАЗОЛОПИРРОЛИДИНОМ, ПИРРОЛИЗИНОМ, ПЕРГИДРОИНДОЛИЗИДИНОМ, ДИГИДРОБЕНЗОФУРАНОМ
  - 1.6. СПИРОЦИКЛОПРОПАНИРОВАНИЕ ИНДОЛОВ
2. ПОЛУЧЕНИЕ СПИРОСОЧЛЕНЕННЫХ ХИНОЛИНОВ, БЕНЗОКСАЗИНОВ
3. НОВЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА СПИРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОБЕНЗОФУРАНА
4. НЕКОТОРЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА ДРУГИХ СПИРОСОЧЛЕНЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

## ВВЕДЕНИЕ

Одним из динамично развивающихся направлений исследований в органической химии является синтез и изучение свойств спиросочлененных гетеро- [1–8] и карбоциклов [9], в том числе бензконденсированных. Присутствие спироуглеродного фрагмента в цепи некоторых высокомолекулярных соединений как составной части макромолекулы [10] представляет ценность и в химии полимеров, так как стерические факторы лишают их возможности образовывать плотную упаковку. Интерес к спиросочлененным карбо- [11, 12] и гетероциклам [13–16] вызван также и тем фактом, что их молекулы достаточно часто выделяют из природных источников [17]. Среди гетероциклических аналогов можно отметить производные 2-индолона, продуцируемые грибковыми культурами [18], стереоизомерные индольные алкалоиды ряда баффикаканткузина (*baphicacanthusines* А–Е), проявляющие цитотоксичность в отношении линии клеток MCF-7 [19], алкалоиды с изохинолиновым остовом [20], алкалоиды *sarragine* А [21], аддунтины С и D [22]. Известен широкий ряд синтетических спироциклических соединений, обладающих различными видами биологической активности [23, 24], соединения с высокими антиоксидантными свойствами [25], сопоставимыми по активности с аскорбиновой кислотой.

В ряду соединений, проявляющих фотохимические свойства, получены аналоги со спироциклическими фрагментами [26]. В некоторых методах синтеза используются катализаторы, лигандами в которых служат соединения со спироуглеродным центром [27, 28]. Синтезирован ряд металлополимеров с координированным спироциклическим лигандом [29].

При получении спироциклических соединений применяются различные методы [30, 31], в том числе подходы с участием органических катализаторов, таких как *N*-гетероциклические карбены [32, 33], фосфины [34] и аминные основания. Успешно используются способы с применением алкоксидов щелочных металлов [35], а также некаталитические варианты трехкомпонентных реакций СН-активированных соединений с кетонами и аминами [36]. В реакциях окислительной циклизации низкие температуры и действие PIFA в при-

сутствии кислот Льюиса способствуют формированию спироуглеродного центра [37]. Реакции циклоприсоединения азометинилидов [38] или диазокетоннов с гетеро- или карбоциклами с экзо- [39] или эндоциклической [40] двойной связью эффективны при получении спироциклических соединений [41–44]. В результате катализируемых хлоридом двухвалентного железа реакций ацилосимов алканоннов с активированными алкенами также получены гетероциклы со спироуглеродным центром [45].

В настоящей обзорной статье проанализированы результаты исследований по поиску новых подходов к синтезу спиросочлененных арилконденсированных гетероциклов и улучшению продуктивности реакций, ведущих к известным соединениям.

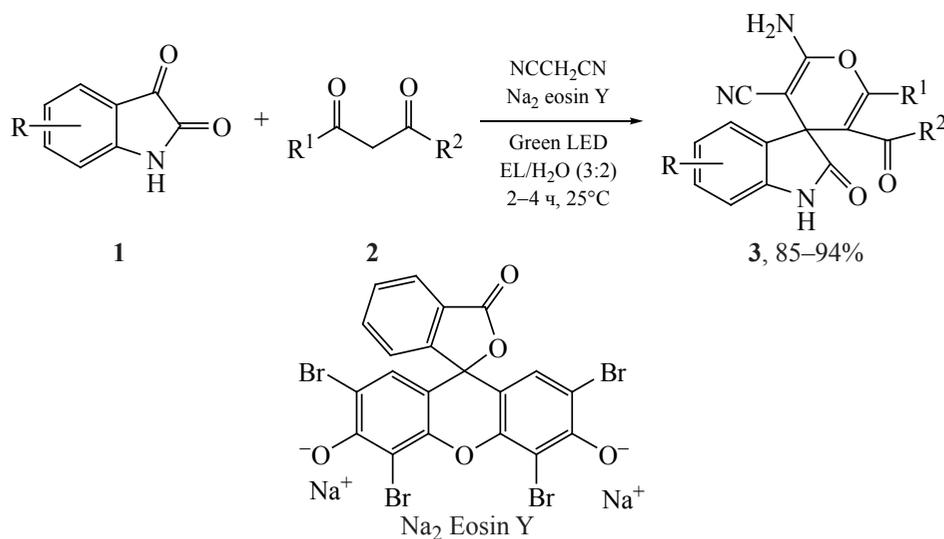
## 1. СИНТЕЗ СПИРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ ИЗАТИНОВ И 2-ОКСИНДОЛОВ

### 1.1. ПОЛУЧЕНИЕ СПИРО[ПИРАН-ИНДОЛОНОВ]

Для получения пираноксиндольных спироциклов предложены несколько способов, которые позволяют при незначительном нагревании синтезировать эти соединения с хорошими выходами. Тем не менее поиск более мягких условий для конструирования гетероциклов с таким остовом продолжается. Впервые предложен эффективный синтез спиро[пираноксиндолов], который проводится при комнатной температуре. В одноконтурной трехкомпонентной реакции изатинов **1**, ациклических 1,3-дикарбонильных соединений **2** и малонитрила в присутствии органического красителя Na<sub>2</sub>-эозина Y при облучении зеленым светом в водном растворе этилового эфира молочной кислоты (EL) получены гетероциклы **3** с высокими выходами (схема 1) [46].

Не менее эффективны при получении спироциклических соединений внедряемые в практику электрокаталитические методы, тоже позволяющие осуществлять каскадную сборку такой молекулы [47, 48]. Так, из производных изатина **1**, малонитрила и трифтор-1-фенилбутан-1,3-диона (**4**) электрохимическим путем получены спироциклические оксиндолы **5** в присутствии бромида натрия (схема 2). Лучшие выходы достигнуты

Схема 1



при электролизе в пропанол при использовании NaBr и плотности тока  $40 \text{ mA/cm}^2$  ( $60^\circ\text{C}$ , магний-анод). Предполагается, что реакция пропанола на поверхности катода играет существенную роль. Катодный процесс приводит к образованию алкоксид-аниона и соответствующему выделению водорода, что особенно заметно, когда электролиз проводят без перемешивания реакционной смеси.

В растворе ион алкоксида вызывает конденсацию по Кнёвенагелю изатинов **1** с малонитрилом, а также енолизацию соединения **4** (схема 2) [49]. Аналогичный механизм превращений трехкомпонентной системы в спироциклическое соединение **6** предложен при взаимодействии изатинов **1**, малонитрила, диэтилового эфира  $\beta$ -кетоглutarовой кислоты (**7**) в пропанол при использовании

Схема 2

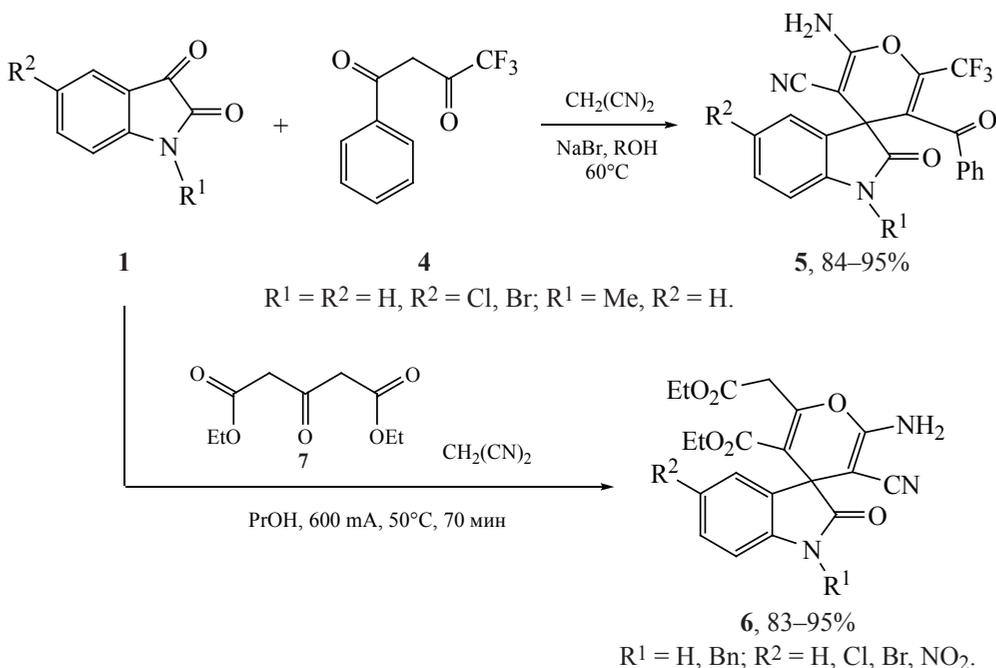
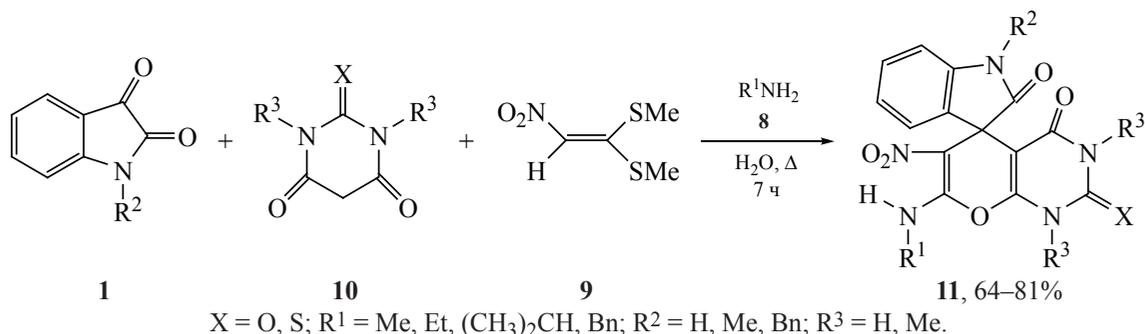


Схема 3



железного катода и магниевого анода (сила тока 600 мА) [50].

Теоретический и практический интерес представляют также спироциклические производные, у которых пирановое кольцо аннелировано с диоксопиримидиновым или тиооксопиримидиновым циклом [51]. При кипячении четырехкомпонентной смеси амина **8**, нитрокетендитоацетала (**9**), изатина **1** и производного барбитуровой кислоты **10** в воде были получены продукты реакции **11** с выходами 64–81% (схема 3). Примечательным в этом синтезе является то, что, наряду с использованием доступного растворителя, продукты реакции легко выделяются без хроматографической очистки [52].

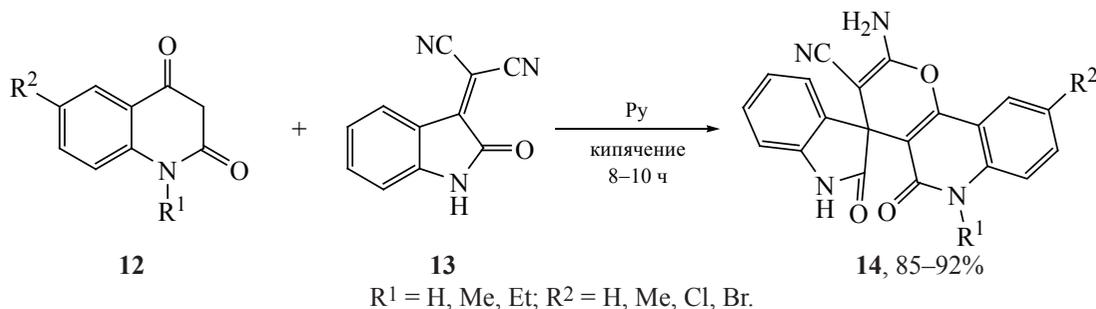
Кипячением хинолин-2,4-дионов **12** с продуктом конденсации Кнёвенагеля индолиденмалонитрилом (**13**) в пиридине с хорошими выходами получены аддукты **14**, пирановый цикл в которых конденсирован с хинолиновым (схема 4). Предполагаемый механизм превращений состоит в том, что под действием пиридина из хинолиндиона **12** первоначально образуется карбанион, который в дальнейшем вступает в реакцию с динитрилом **13** [53].

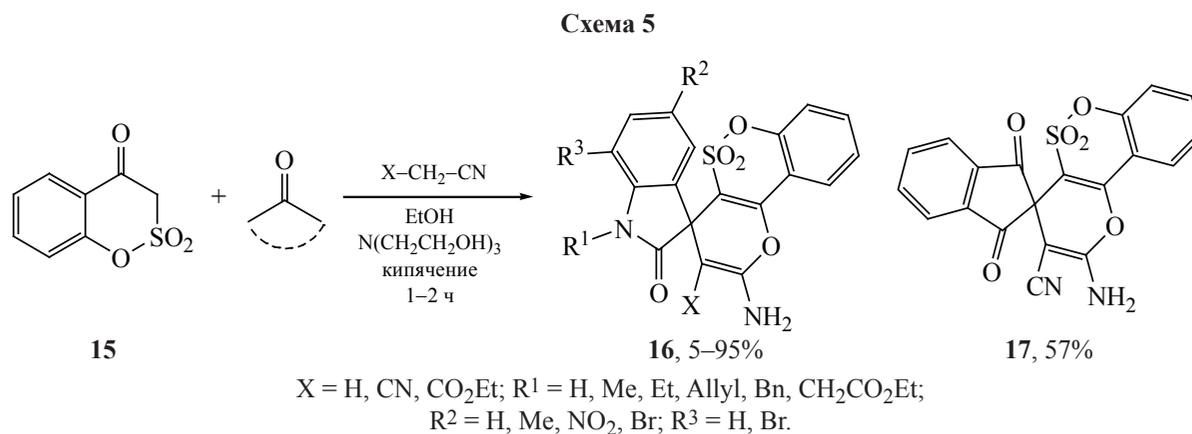
Аннелированные с другими гетероциклами производные пирана, спироконденсированные с индолонами, также получают аналогичным способом, используя в качестве катализаторов реакции аминные основания. Взаимодействие изатинов или нингидрина с 2,2-диоксидом 1,2-бензоксатиин-4-она (**15**) и малонитрилом в кипящем EtOH приводит к спиросочлененным гетероциклам **16** или **17** (схема 5). Бензоксатиинон **15** является новым енольным нуклеофилом для таких реакций. В аналогичной конденсации бисизатинов, которые связаны друг с другом через спейсер N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N (где n = 3, 5), также получены спироциклические продукты конденсации с выходами 33–51%. При применении этилового эфира циануксусной кислоты (X = CO<sub>2</sub>Et) вместо малонитрила (X = CN) выход спироциклического продукта реакции **16** составил лишь 5% [54].

## 1.2. СИНТЕЗ СПИРОГЕТЕРОЦИКЛОВ, В СОСТАВЕ КОТОРЫХ ПРИСУТСТВУЮТ СТРУКТУРНЫЕ ФРАГМЕНТЫ БЕНЗОПИРАНА И 2-ИНДОЛОНА

Некоторые спиросочлененные [бензопираниндолины] могут найти применение в качестве структурных блоков при создании молекулярных

Схема 4





машин и ансамблей, способных к изомеризации при электромагнитном облучении [55–58], изменении кислотности среды [59, 60] или механическом воздействии [61], что повышает их привлекательность.

### 1.2.1. ПОЛУЧЕНИЕ СПИРОГЕТЕРОЦИКЛОВ ИЗ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОЛА И ИЗАТИНОВ ИЛИ 2- ИЛИ 3-АЛКИЛИДЕНИНДОЛОВ

В синтезе спироциклических соединений успешно могут использоваться производные фенола [62]. Так, при кипячении изатина (**1**), малонитрила и аминифенола (**18**) в этаноле образуется спирохромен **19** с хорошим выходом (схема 6). Наличие 2 аминогрупп делает этот гетероцикл ценным стартовым соединением для синтеза новых оснований Шиффа, которые проявляют высокую цитотоксичность в отношении клеточных линий рака почки (A-498) и рака легкого (A549), а также антибактериальную активность [63].

При нагревании изатинов **1** с этилцианоацетатом или малонитрилом и 1-нафтолом (**20**) или 2-нафтолом (**21**) в этаноле в присутствии триэтиламина происходит региоселективная каскадная циклизация, которая приводит к спироциклическим соединениям **22**, **23**. В реакции с нафтолом

**20** получены спиросочлененные бензо[*h*]конденсированные гетероциклы **22**, а с нафтолом **21** образуются бензо[*l*]региоизомеры **23** (схема 7) [64]. Некоторые полученные соединения проявляют умеренную активность в отношении грамположительных бактерий.

Аналогичное трехкомпонентное каскадное циклообразование с участием изатинов **1**, малонитрила и 8-оксихинолина (**24**) или димедона (**25**) в этаноле в присутствии водного триэтиламина протекает региоселективно и приводит к спиро[индолинпиранохинолинам] **26** в случае хинолина **24** и спиро[хромениндолинам] **27** в случае димедона **25** (схема 8) [65]. При использовании в качестве гетерогенного катализатора дикатионной ионной жидкости, прикрепленной к оксиду графена (DIL@GO) в водной среде выходы спиросоединений **27** (R = H, Me) оказались выше (94–96%) [66].

Кипячением в EtOH в атмосфере аргона диальдегида **28** и диметилиндола **29** получен известный [67] спироаминаль **30** (X = CHO) с хорошим выходом. Минимизация образования побочного продукта **31** в данном исследовании достигается за счет использования небольшого избытка альдегида **28** (схема 9) [68]. При получении хлорзамещен-

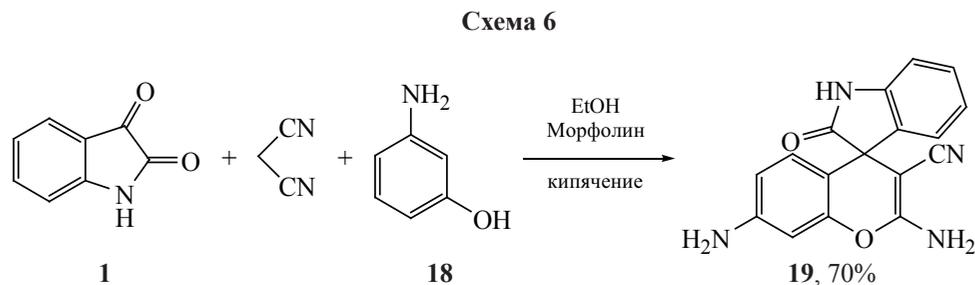
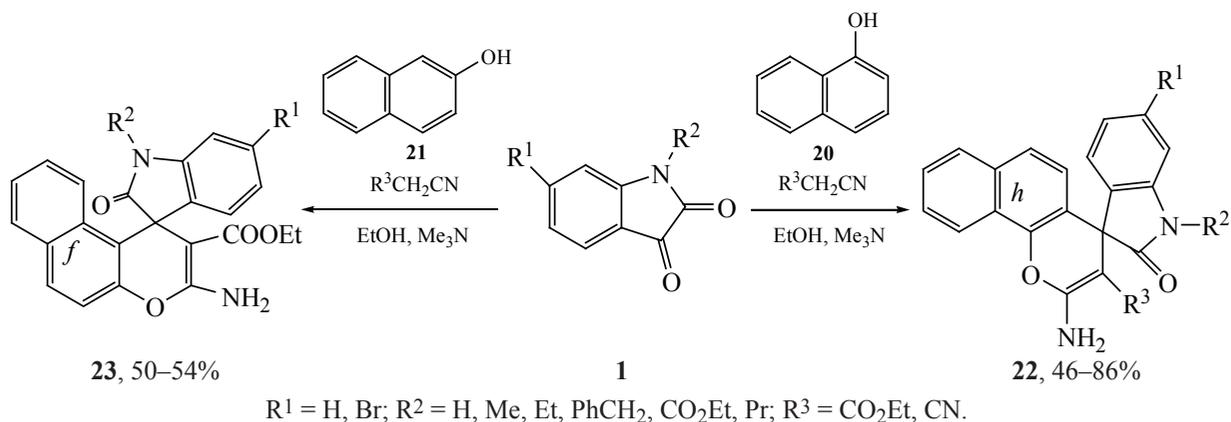


Схема 7



ного аналога **31** ( $X = \text{Cl}$ ) в реакцию с 5-хлорсалициловым альдегидом (**33**) вводили перхлорат **34**. Непродолжительное кипячение в *i*-PrOH в присутствии  $\text{Et}_3\text{N}$  приводит к спиросоединению **31** [69]. Обе реакции высокопродуктивны.

Замещенные *орто*-тозиламинофенил- или *орто*-гидроксифенил-*пара*-хинонметиды находят применение в катализируемых аминными основаниями методах синтеза хроменов или дигидрохинолинов [70]. Этот подход может быть успешно использован также при получении хроманов, спиросочлененных с другими гетероциклами. Катализируемое хиральной мочевиной **35** [4+2]-циклоприсоединение *пара*-хинонметидов **36** к 3-метилен-2-оксиндолам **37** в мягких условиях приводит к спиро[хроманиндолинам] **38** с хорошими выходами и с высокой диастерео- и энантиоселективностью (схема 10) [71].

### 1.2.2. ПОЛУЧЕНИЕ СПИРОГЕТЕРОЦИКЛОВ ИЗ ХРОМЕНОВ, ИЗАТИНОВ ИЛИ 2-ОКСИНДОЛОВ

Реакции изатинов [72, 73] или других активированных кетонов [74, 75] с сопряженными нитроалкенами проводятся как с катализаторами, так и без них. В эти реакции легко вступают также 3-нитрохромены, успешное применение которых при получении аксиально-хиральных гетероциклов [76] ранее описано [77]. Соотношение продуктов трехкомпонентной реакции азометилидов, *in situ* синтезированных из изатинов **1** и саркозина, с 3-нитро-2-(трифторметил)хроменами **39** зависит от природы растворителя и температуры среды. При растворении в ДМСО (схема 11) продукт реакции **40** изомеризуется с образованием 2 других изомеров **41**, **42**. Биохимические исследования показали высокую цитотоксическую активность некоторых полученных спиро-

Схема 8

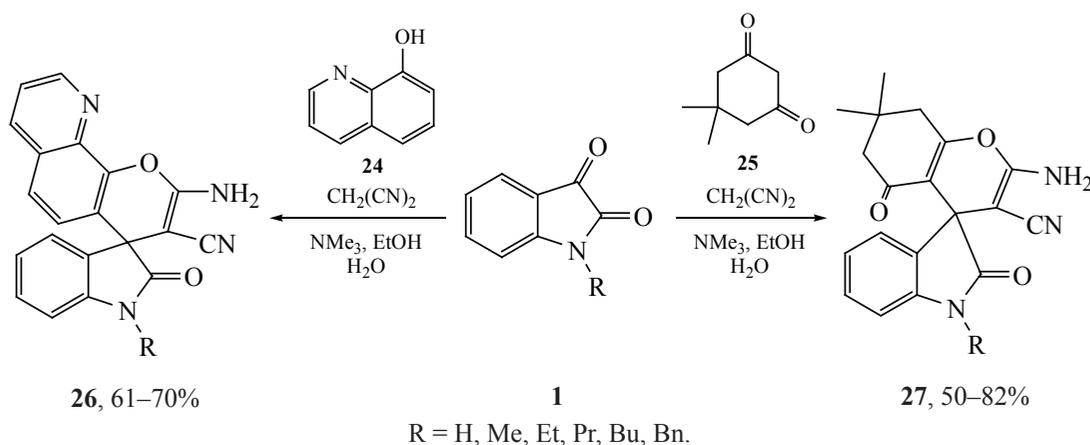
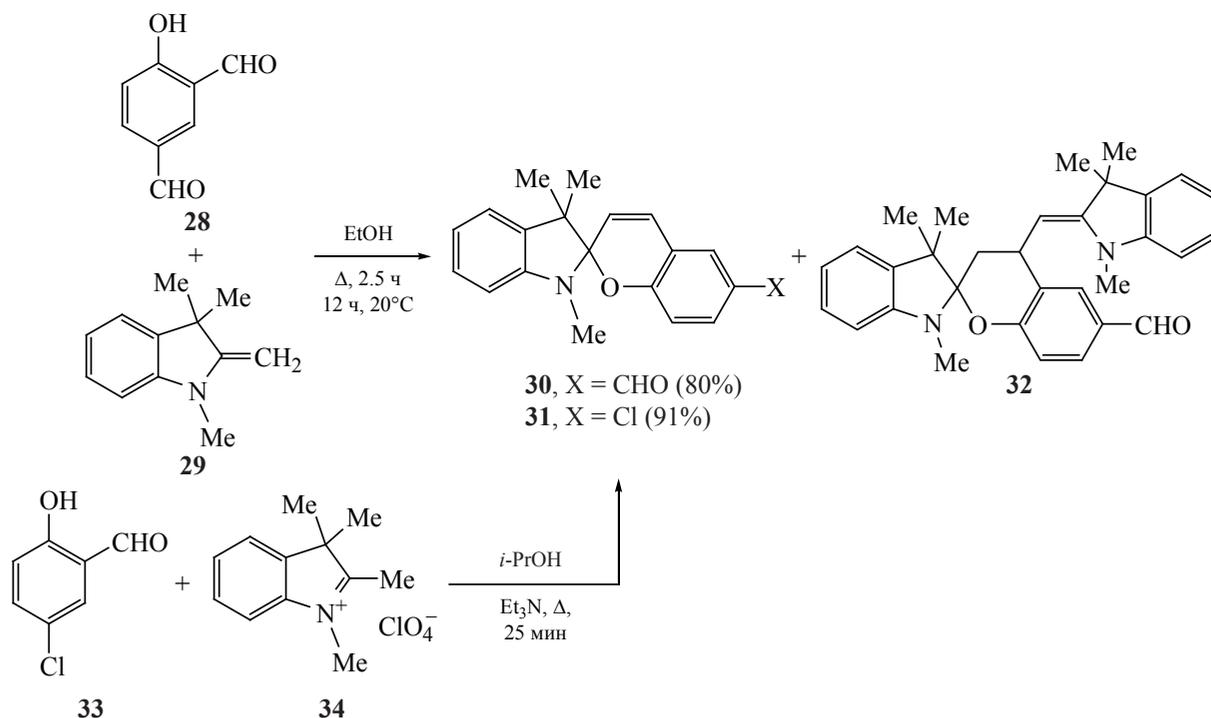


Схема 9

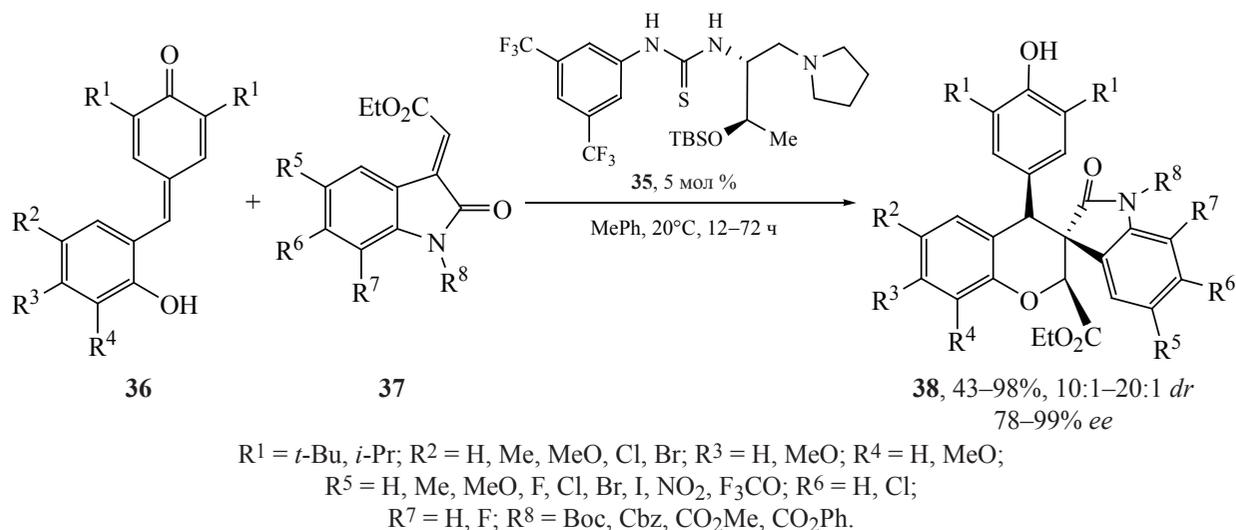


гетероциклов в отношении линии клеток HeLa [78].

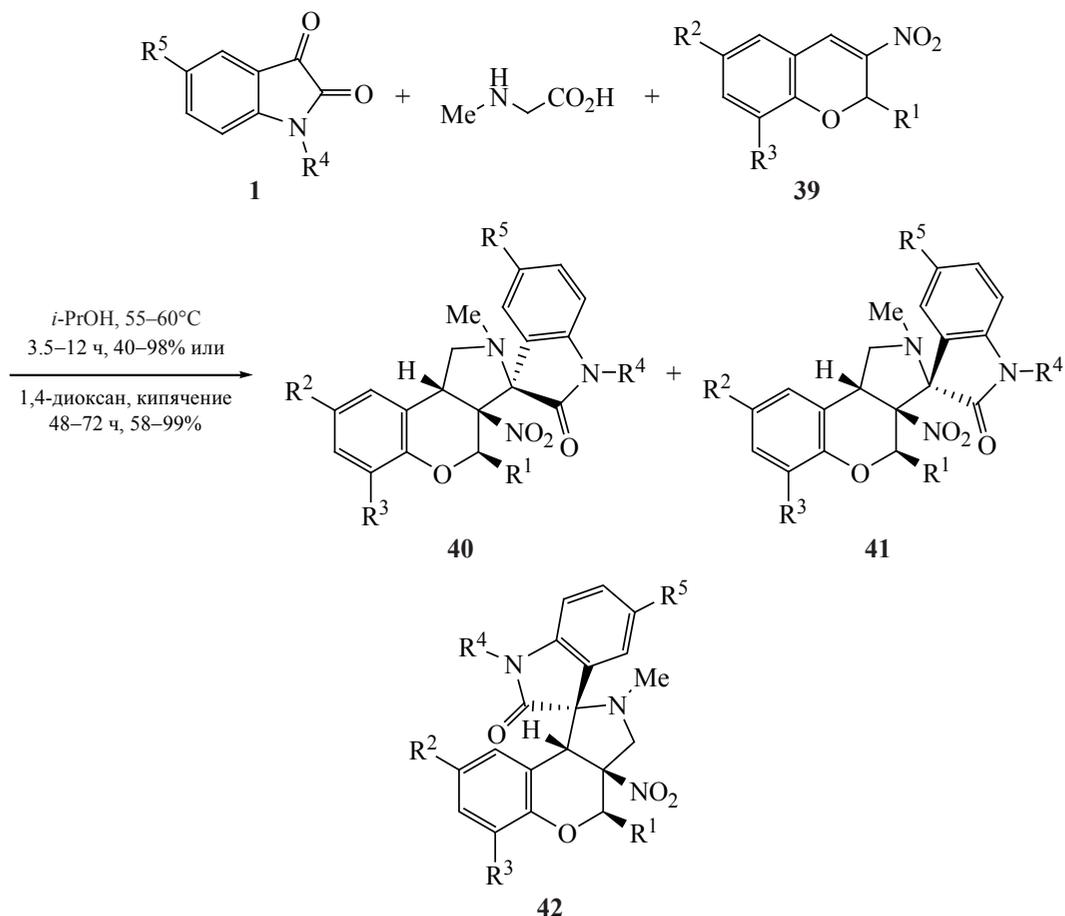
При нагревании трехкомпонентной смеси нитрохромена **39**, аминокислот **43** и изатинов **1** в этаноле образуются C<sup>3</sup> замещенные аналоги соединения **42** – гетероциклы **44** [где R<sup>3</sup> = Me, *i*-Pr, HOCH<sub>2</sub>, Bn, 4-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, (3-индолил)метил] с хорошими выходами и высокой регио- и диастереоселективностью (схема 12) [79].

Соединения **45** с тем же спироциклическим остовом, что и гетероцикл **44**, но имеющие другие заместители при углеродном атоме C<sup>3</sup>, получены нагреванием трехкомпонентной смеси, состоящей из нитрохромена **39**, арилметиламинов **46** и изатинов **1**, в присутствии DABCO и MgSO<sub>4</sub> в хлористом метиле. Для получения аналогов этих гетероциклов из нитрохромена **39**, α-фенилаланина (**47**) и изатинов **1** реакционную смесь нагревали в

Схема 10



## Схема 11



$\text{R}^1 = \text{CF}_3, \text{Ph}; \text{R}^2 = \text{H, Me, MeO, Cl, Br, NO}_2; \text{R}^3 = \text{H, EtO, Br}; \text{R}^4 = \text{H, Me}; \text{R}^5 = \text{H, Me, Cl}.$

этаноле (схема 13). Некоторые из синтезированных спирогетероциклов также высокотоксичны в отношении линии клеток HeLa [80].

Имеющие аналогичный с соединением **45** каркас, гетероциклы **48**, **49** синтезированы реакцией 3-гидрокси-**50** или 3-аминооксиндолов **51** с тио-

форматами **52** в присутствии аминных оснований с последующей обработкой DDQ в мягких условиях. В этом подходе тиоформаты **52** являются новым типом компонентов реакций образования спироциклов. Тиоформаты **52** вступают вначале в реакцию присоединения по Михаэлю, продукт которой затем подвергается лактонизации или лакта-

## Схема 12

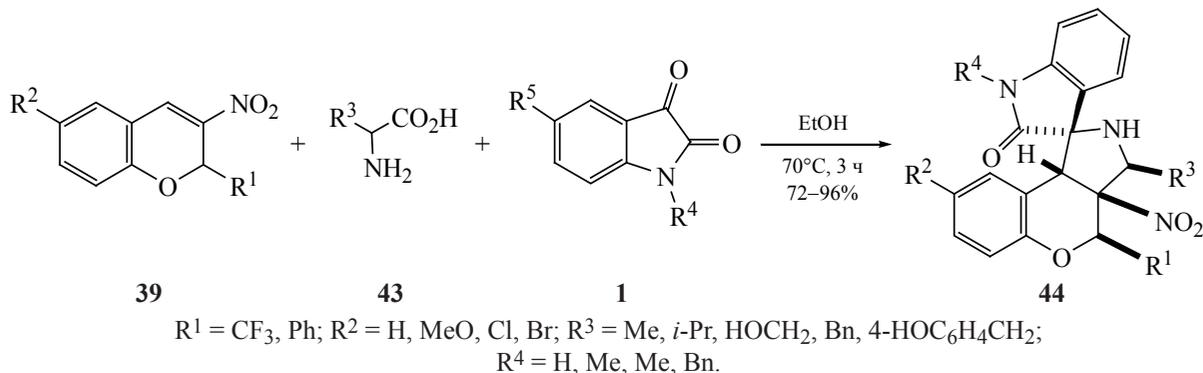
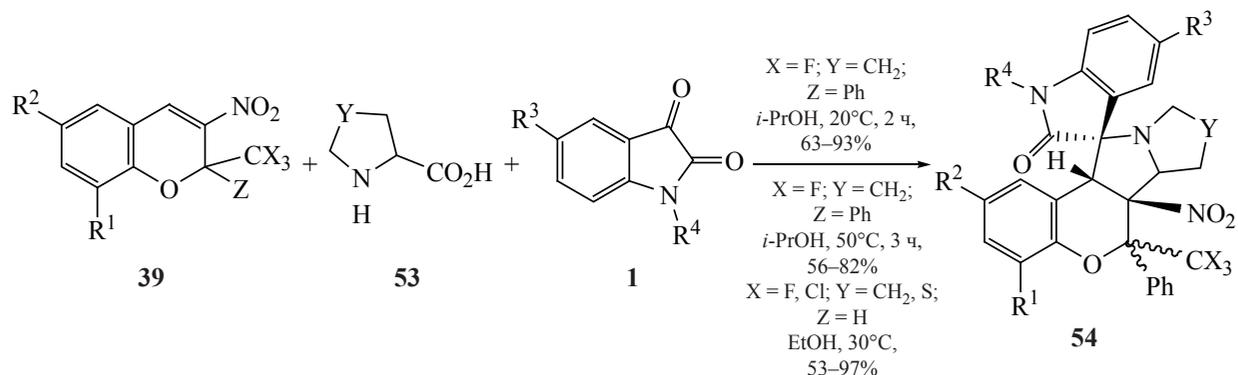




Схема 15



$R^1 = R^2 = H, Me, MeO, EtO, Cl, Br, NO_2$ ;  $R^3 = H, Me, Cl$ ;  $R^4 = H, Me, Et, Bn, (CH_2)_2Ph$ ;  
 $X = F, Cl$ ;  $Y = CH_2, S$ ;  $Z = H, Ph$ .

синтезированные спирогетероциклы **59** проявили антипролиферативную активность [85].

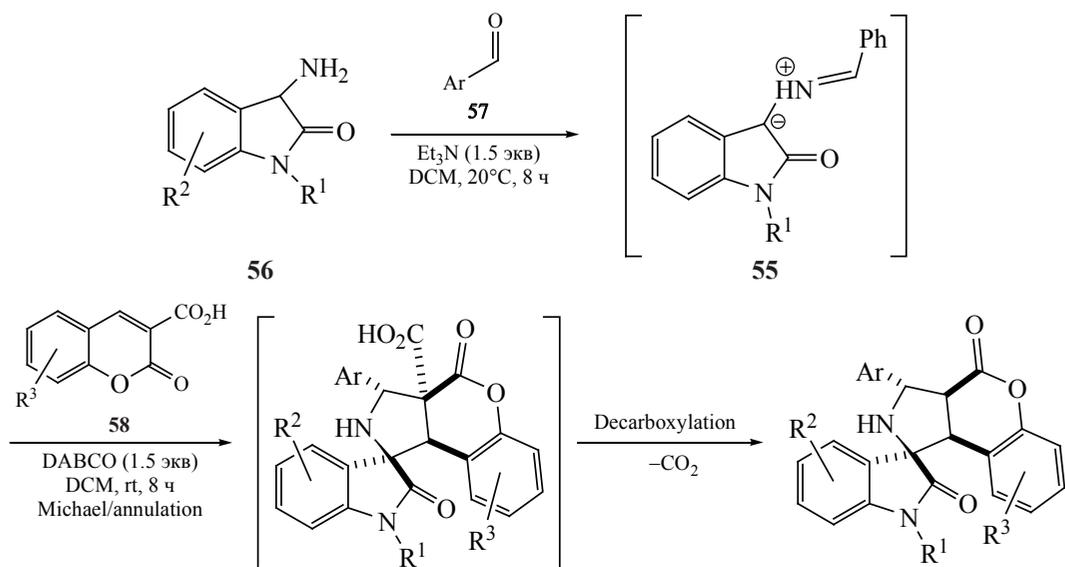
### 1.3. СИНТЕЗ СПИРО[ОКСИНДОЛ-ПИРРОЛИДИНОВЫХ] ГЕТЕРОЦИКЛОВ

#### 1.3.1. ПОЛУЧЕНИЕ СПИРО[ОКСИНДОЛ-ПИРРОЛИДИНОВ] ИЗ ИМИНОВ ИЗАТИНА

Соединения спиро[оксиндолпирролидиновой] структуры обычно образуются при циклоприсоединении азометинилидов, полученных из изатинов и аминокислот, к активированным олефинам [86, 87],  $\alpha$ -кетокислотам [88] или эфирам последних. Высокой продуктивностью

отличаются широко используемые реакции трифторметилзамещенных иминов изатина с хроменкарбонowymi кислотами [89] или активированными олефинами [90] в присутствии органических оснований при получении спироциклических гетероциклов с трифторметильными заместителями. Нагревание в запаянной ампуле иминов **60** с метил-, нитро-, амино-, цианпиридинами или пиридинами **61** в ацетонитриле приводит к смеси диастереомерных спироциклических соединений **62**. Высокая диастереоселективность *dr* 20:1 наблюдается при взаимодействии *N*-(4-метоксибензил)-изатина ( $R^2 = H$ ), *N*-метил-5-бром-, -5-иод- или

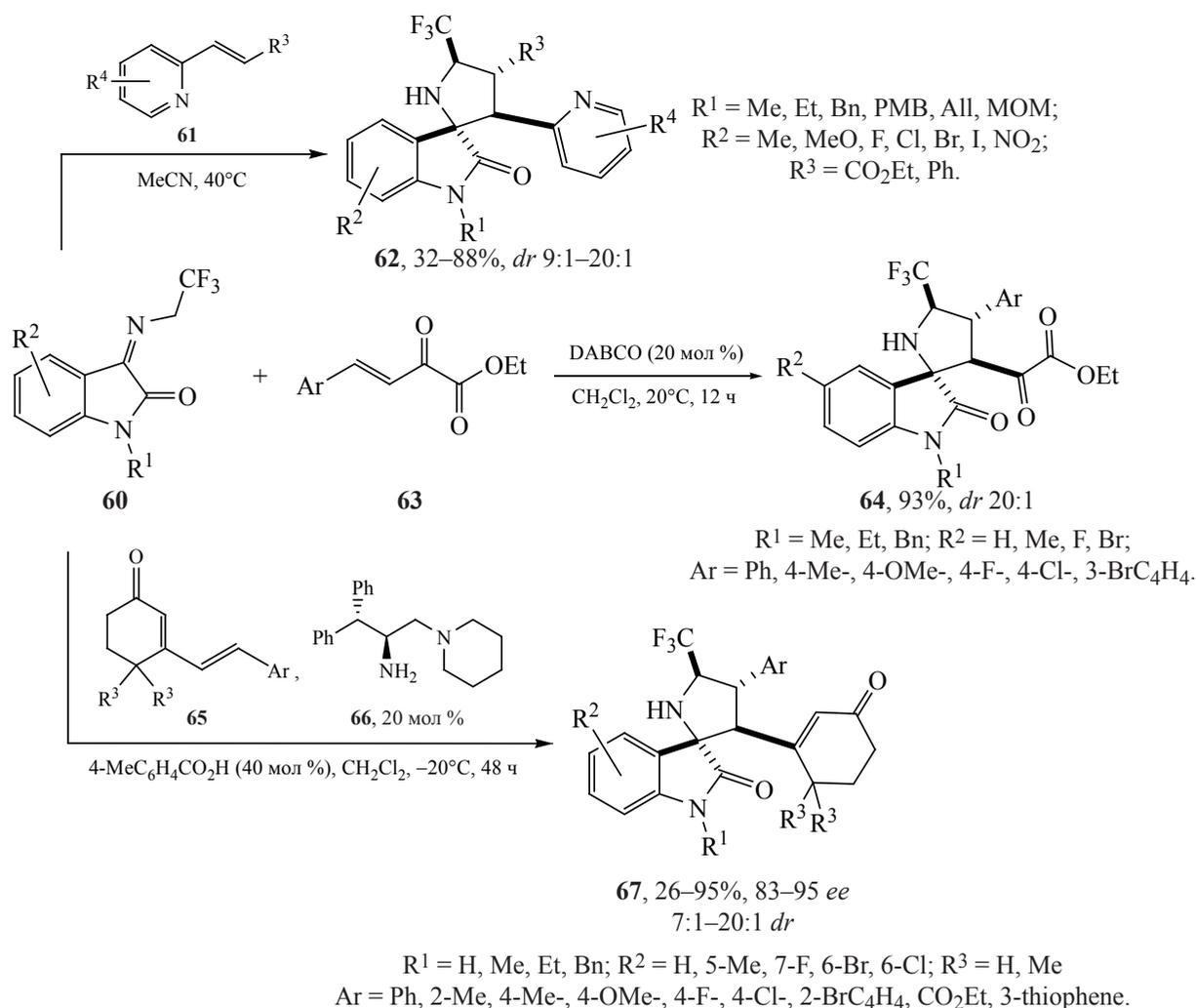
Схема 16



**59**, 61–90%, 5:1–10:1 *dr*

$R^1 = Ph, Me, Et, Bn$ ;  $R^2 = Me, F$ ;  $R^3 = H, Br$ ;  $Ar = Ph, PhCH_3, PhF, PhCl, PhBr, cyHex$ .

Схема 17

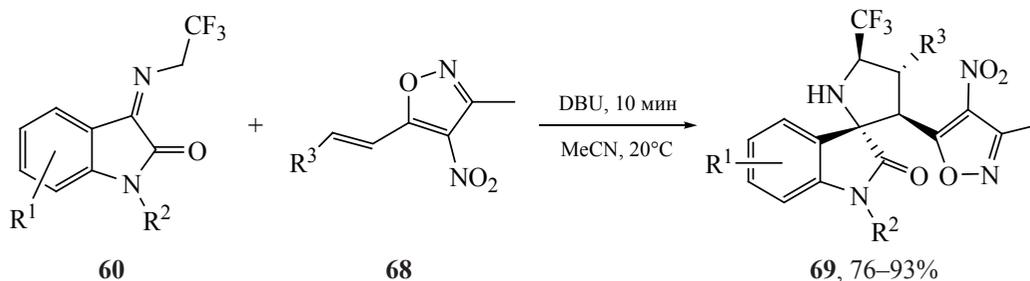


7-метилизатинов **60** с 2-винил-5-нитропиридином ( $\text{R}^4 = \text{NO}_2$ ) и его 4-метил- и 4-метоксигомологами (схема 17) [91]. Катализируемая DABCO реакция [3+2]-циклоприсоединения имина **60** с  $\beta,\gamma$ -ненасыщенным  $\alpha$ -кетозэфиром **63** приводит к спироциклическому соединению **64** с высокими выходами. Значительное снижение диастереоселективности (до  $dr$  7:1) отмечается в случае реакции имина **60** ( $\text{R}^2 = \text{Me}$ ) и эфира **63**, где  $\text{Ar} = 3\text{-BrC}_6\text{H}_4$ . В остальных случаях диастереоселективность реакции  $> 20:1$ . Катализируемое хиральным амином циклоприсоединение также приводит к продуктам **64** ( $ee$  1–53%) (схема 17) [92]. Лучшая энантиоселективность наблюдается в аналогичной реакции циклоприсоединения иминов **60** с циклогексенонами **65** в присутствии хирального диамина **66** и *para*-толуиловой кислоты в качестве катали-

заторов при получении спирогетероциклов **67** (схема 17) [93].

Реакция циклоприсоединения трифторэтилимина изатина **60** с нитрооксазолами **68** в присутствии DBU протекает гладко как при наличии электронодонорных, так и электроноакцепторных заместителей с хорошими выходами (схема 18). Присутствие ацетильной группы при атоме азота ( $\text{R}^2 = \text{Ac}$ ) или нитрогруппы при ароматическом ядре имина **60** ( $\text{R}^1 = 5\text{-NO}_2$ ) или при ароматическом заместителе оксазола **68** ( $\text{R}^3 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ) несколько снижает выход спироциклических продуктов реакции (до 76–78%) [94]. Приведенный способ построения спиро[оксиндолизоксазолов] с учетом их потенциальной биологической активности может быть использован для создания библиотеки таких соединений для скрининга.

Схема 18



$R^1 = \text{H, 5-F, 5-Cl, 6-Cl, 4-Br, 5-Br, 6-Br, 7-Br, 5-NO}_2, 5\text{-Me}; R^2 = \text{Bn, Me, аллил, Ac};$   
 $R^3 = \text{Ph, 3-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2\text{-BrC}_6\text{H}_4, 3\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4,$   
 $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 2\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2\text{-OMeC}_6\text{H}_4, 4\text{-}i\text{-PrC}_6\text{H}_4, 2,5\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_4,$   
 $3,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_4, 3,4\text{-(OMe)}_2\text{C}_6\text{H}_4, 2\text{-фурил, 2-тиенил, 1-нафтил, циннамоли.}$

Получаемые алкилированием иминов **70** акрилатами **71** в присутствии цинка и фторида калия оксиндолы **72** при действии HCl в диоксане и при последующей обработке раствором NaOH в водном ТГФ претерпевают лактамизацию в спиро[пирролидининдолины] **73**. На стадии циклизации отмечается диастерео- и энантиоселективность от умеренной до высокой. Последняя реакция зависит от природы растворителя, при замене ТГФ на метанол получены продукты метоксилирования по экзоциклической двойной связи пирролидина **73** (схема 19) [95].

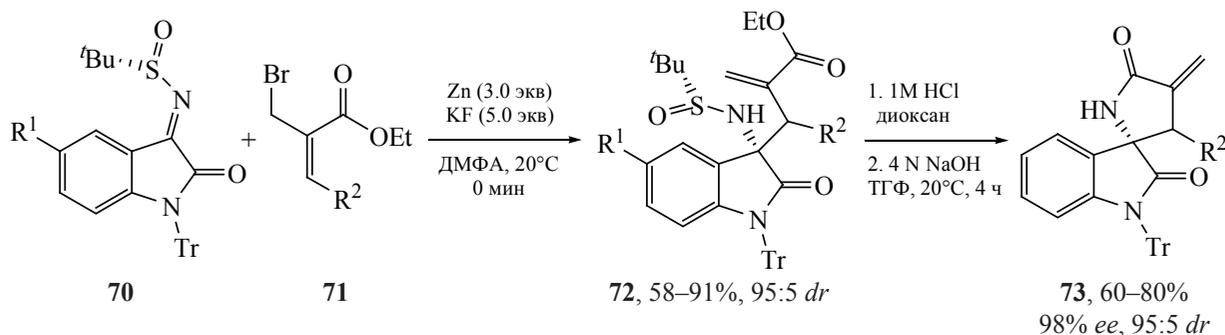
Внутримолекулярное циклоприсоединение иминов, образующихся из гидрохлорида 3-аминооксиндолов **56**, и *O*-винилфосфорилированного салицилальдегида **74** при комнатной температуре в ТГФ в течение 4 ч в присутствии NaHCO<sub>3</sub> и молекулярных сит 4Å приводит к продуктам **75** (*dr* 99:1) (схема 20). Молекулярные сита способ-

ствуют ускорению дегидратации при конденсации аминов **56** с альдегидами **74** в имины. При замене молекулярных сит на Cu(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>), CuCl<sub>2</sub>, CuI, ZnCl<sub>2</sub>, AlCl<sub>3</sub> и BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O значительного увеличения выхода не наблюдали [96].

### 1.3.2. ПОЛУЧЕНИЕ СПИРО[ОКСИНДОЛ-ПИРРОЛИДИНОВ] ЧЕРЕЗ АЗОМЕНИЛИДЫ ИЗ ИЗАТИНОВ И АМИНОКИСЛОТ

При взаимодействии изатина **1**, саркозина и азетидина **76** в различных растворителях (ацетонитрил, EtOH, MeOH) реализуется классический механизм реакции через стадию образования азоменилидов. Эта конденсация приводит к спироциклическим соединениям **77** как к единственному продукту реакции (схема 21). Метанол является наиболее оптимальным растворителем, в котором выходы спироциклов **77** оказались выше [97]. В трехкомпонентной реакции циклоприсоединения азоменилидов, *in situ* синтезированных при кон-

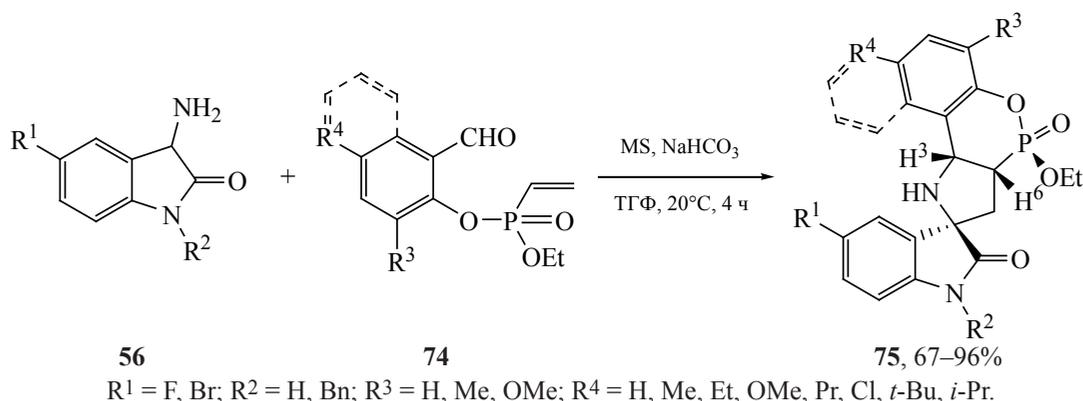
Схема 19



$R^1 = \text{H, Me, MeO, F, Cl, Br, I};$   
 $R^2 = \text{H, Me, Et, Ph, 4-FC}_6\text{H}_4, \text{Bn.}$

$R^2 = \text{Me, Et, Ph, 4-FC}_6\text{H}_4.$

Схема 20



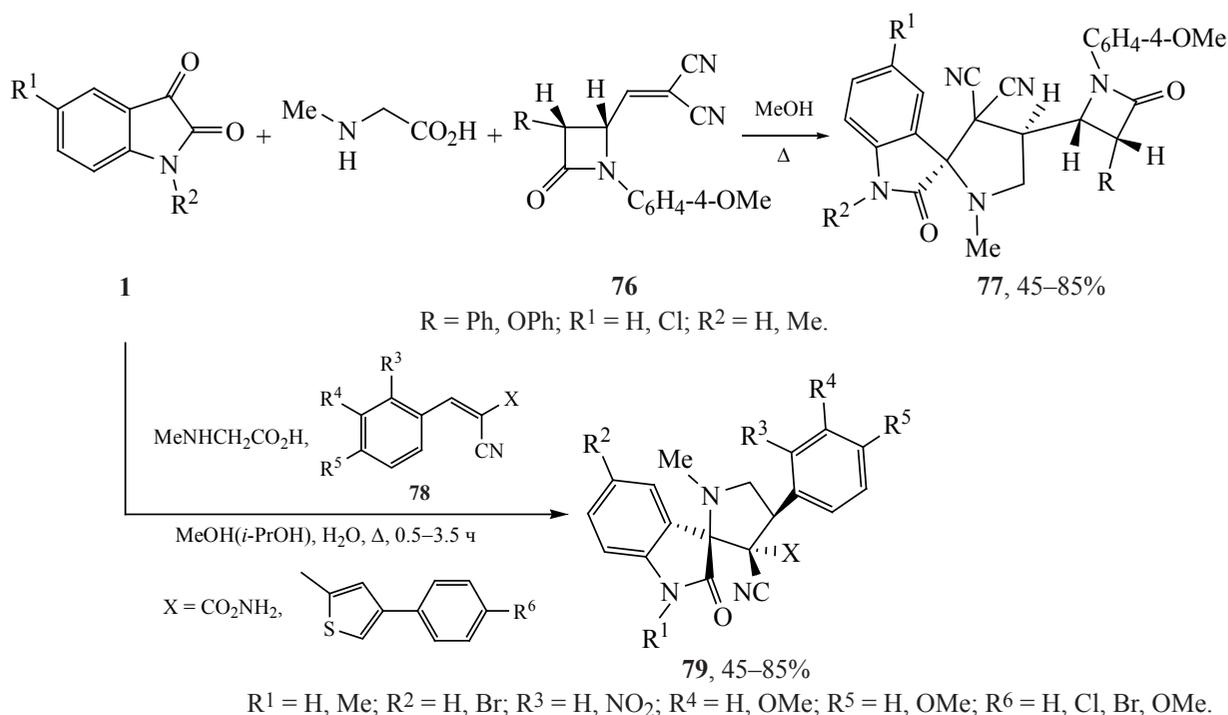
денсации изатинов **1** с саркозином или валином, к цианоакриламидам или акрилонитрилам **78** получены новые спирооксиндолопирролидины **79** (схема 21) [98].

Кипячением изатинов **1**, аурунов **80** с аминокислотами (D-пролин, саркозин или R-тиазолидин-4-карбоновая кислота) в MeOH получены спирогетероциклы **81**. Реакция чувствительна к природе растворителя и не идет в среде  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ , MeCN, ДМФА. Наблюдается значительная разница продуктивности в 1,4-диоксане при  $100^\circ\text{C}$ , толуоле при  $90^\circ\text{C}$  (20%), MeOH (83%) и EtOH (21%).

Из изатина **1** (где  $\text{R}^1 = \text{Ts}$ ) продукт реакции не получен (схема 22). Большинство соединений **81** проявили активность в отношении вируса табачной мозаики [99].

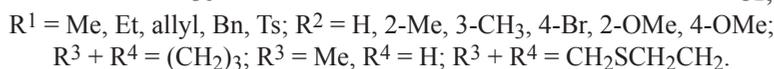
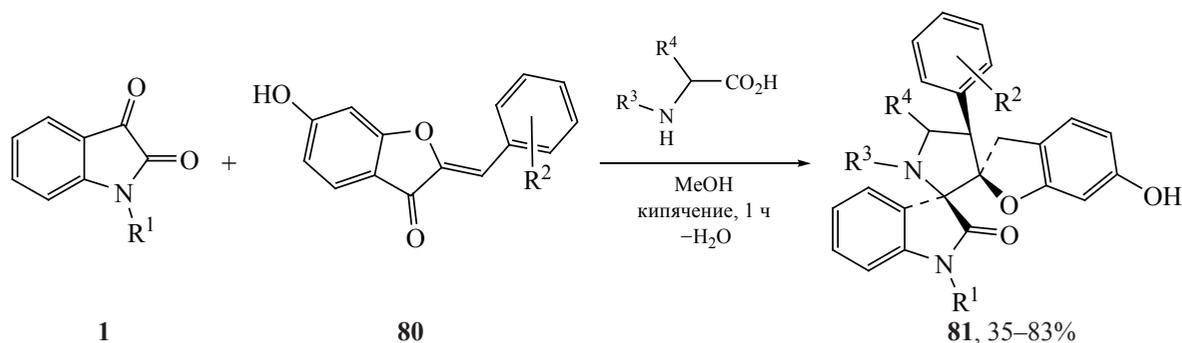
В синтезе спироциклических соединений в качестве окислителя применяют пиридиний хлорхромат (PCC) или  $\text{CrO}_3$ . При взаимодействии соединения **82** с PCC образуется легко разделяемая хроматографией на силикагеле смесь гетероциклов **83a** и **83b** в соотношении 3:1, а при окислении оксидом хрома соединения **83a** и **83b** получены в соотношении 4:1. Кипячение смеси этих

Схема 21



$\text{R}^1 = \text{H, Me; R}^2 = \text{H, Br; R}^3 = \text{H, NO}_2; \text{R}^4 = \text{H, OMe; R}^5 = \text{H, OMe; R}^6 = \text{H, Cl, Br, OMe.}$

Схема 22



соединений с гидроксидом натрия в метаноле приводит к дегликозилированию в метилсульфид **84**, (*S*)-(-)-спиробрассинин, который относится к ряду фитоалексинов, продуцируемых крестоцветными (схема 23) [100].

Соединение **85** при перемешивании с силикагелем (200–300 меш) деароматизируется с присоединением воды с образованием спиро[индол-линпирролидина] **86**. Приведен пример образования этого гетероцикла с выходом 71%, остальные превращения до целевых продуктов **87** выполнены без выделения этого промежуточного соединения. При нагревании этих промежуточных субстратов с

оксидом алюминия при 50°C происходит взаимная замена гидроксильной и кетогруппы с образованием 2-оксиндолов **87** со спироуглеродным центром. На стадии применения оксида алюминия выходы могут достигать до 90%. Продуктивность этого многостадийного синтеза зависит от природы и региолокализации заместителей. Присутствие галогенов ( $R^3 = \text{Cl, Br}$ ) существенно снижает выходы целевых спироциклов **87** (33–39%), в случае метоксильных групп при ароматическом ядре индола ( $R^3 = \text{MeO}$  или  $R^4 = \text{MeO}$ ) продукты реакции **87** получены с удовлетворительными выходами (67–71%) (схема 24) [101]. Гетероцикл **87** ( $R^1 = \text{Bn}$ ,

Схема 23

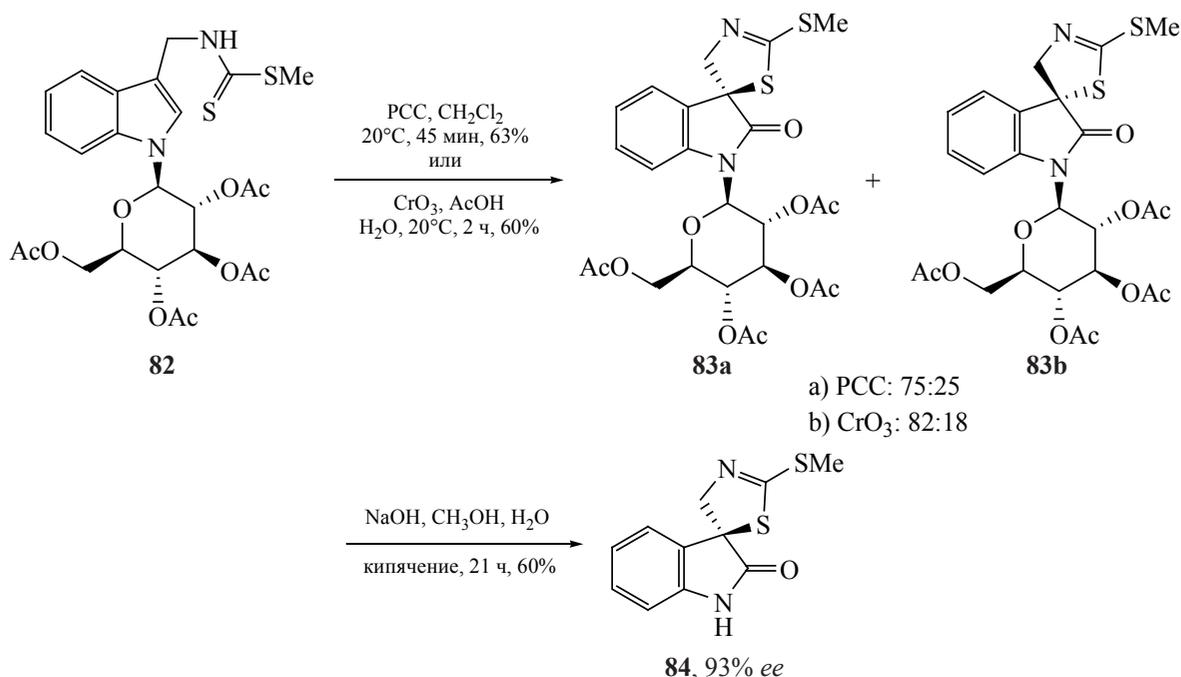
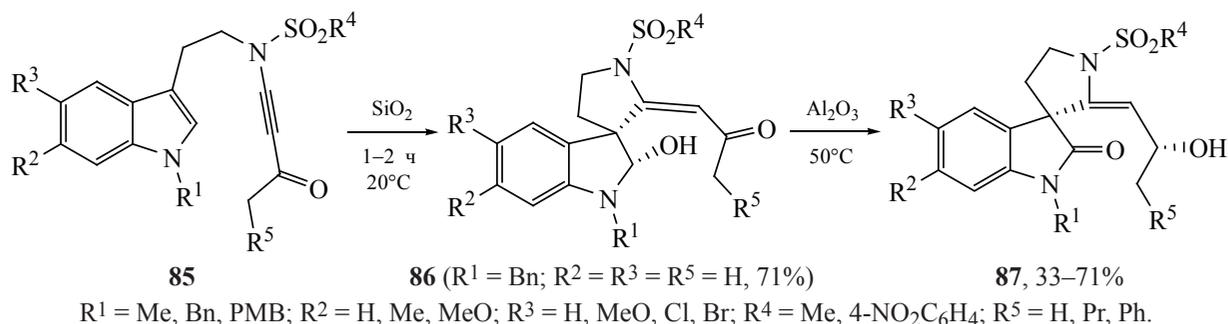


Схема 24



$\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^4 = \text{PhMe}, \text{R}^5 = \text{Ph}$  использовали в качестве стартового соединения в формальном синтезе 2 природных алкалоидов церулесцина и хорсфилина.

#### 1.4. СИНТЕЗ СПИРО[ОКСИНДОЛ-ПИПЕРИДИНОВ]

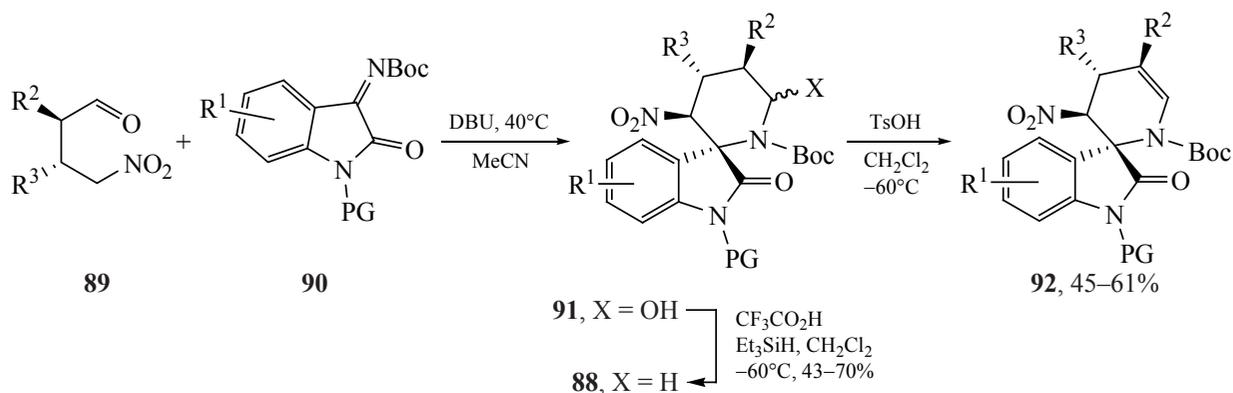
Интерес к спироочлененным индолопиперидинам обусловлен высокой биологической активностью этих соединений [102]. Одним из хорошо зарекомендовавших себя подходов для получения пиперидинов различной гидрогенизации является циклоприсоединение  $\gamma$ -нитроальдегидов к имидам в присутствии оснований [103]. Spiро[оксиндолпиперидины] **88** получали в однореакторной органокаталитической каскадной реакции при незначительном нагревании нитроальдегидов **89** и иминов **90** в ацетонитриле с последующим восстановлением образующихся спиртов **91**  $\text{Et}_3\text{SiH}$  в присутствии трифторуксусной кислоты. Дегидратация спиртов **91** при обработке *para*-то-

луолсульфонокислотой приводит к гетероциклам **92** (схема 25). Полученные хиральные гетероциклы оказались мощными антипролиферативными соединениями, активными в отношении нескольких линий клеток рака молочной железы [104].

Предложен одnoreакторный способ получения замещенных спироиндоленинов из продуктов конденсации триптамина с  $\gamma$ -хлор- $\alpha, \beta$ -ненасыщенными кетонами. Внутримолекулярное присоединение по Михаэлю в соединении **93** в хлористом метиле промотируется силикагелем (100–200 меш) и приводит к гетероциклам **94** и **95** (схема 26). При образовании спироциклов отмечается умеренная диастереоселективность (от 2:1 до 6:1). В экспериментах по оптимизации процесса наблюдали снижение диастереоселективности при уменьшении количества силикагеля.

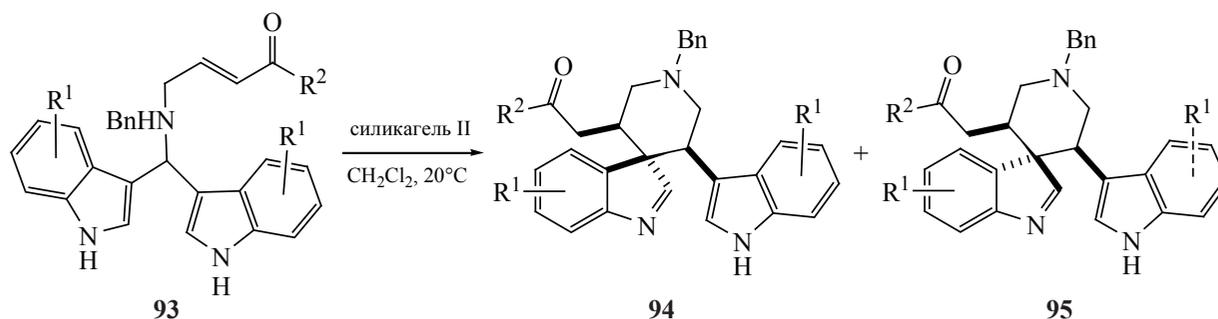
В случае внутримолекулярной циклизации триптамина **96** катализируемая силикагелем (300–400 меш) реакция проходит с высокой диастерео-

Схема 25



$\text{PG} = \text{Ac}, \text{Boc}, \text{Bn}; \text{R}^1 = \text{H}, 5\text{-Me}, 6\text{-Cl}, 7\text{-F}; \text{R}^2 = \text{Me}, \text{Et}, \text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2;$   
 $\text{R}^3 = \text{Ph}, 3\text{-Cl-}, 4\text{-Cl-}, 3\text{-Br-}, 4\text{-Br-}, 4\text{-F-}, 2\text{-Me-}, 4\text{-}i\text{-Pr-}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 2\text{-нафтил}, 2\text{-фурил}, 2\text{-тиофен}$

Схема 26



$$94:95 = 2:1-6:1$$

$$94+95, 59-85\%$$

$R^1 = \text{H}, 5\text{-Me}, 6\text{-Me}, 5\text{-F}, 5\text{-Br}$ ;  $R^2 = \text{Me}, \text{Et}, i\text{-Pr}, \text{циклопентил}, \text{Cl}(\text{CH}_2)_n, n = 3, 4, \text{Ph}, 3,4\text{-ди-ClC}_6\text{H}_3$ ;  
силикагель II = 100–200 меш.

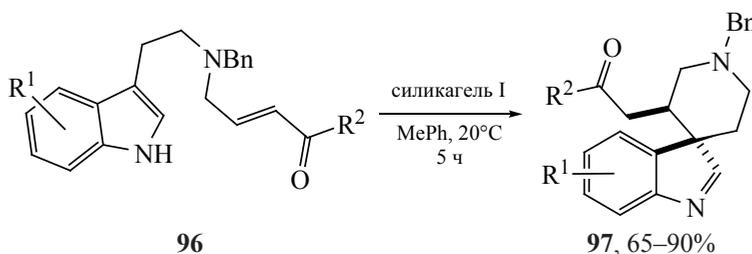
селективностью ( $dr > 20:1$ ) в толуоле с образованием спироциклического соединения **97** (схема 27) [105].

В одноконтурной трехкомпонентной реакции циклических карбонильных соединений **98**, ацетоуксусного эфира **99**, замещенных анилинов **100** при микроволновом облучении образуются *N*-арилзамещенные спиро-1,4-дигидропиридины **101** (схема 28). В этой конденсации минерал монтмориллонит KSF проявил себя как лучший твердый носитель, использование которого обеспечивает высокий выход продукта реакции [106]. При конденсации изатиннов **98** с гидразинами **102** в присутствии малононитрила **103** в мягких условиях образуются спироциклические соединения **104** (схема 28) [107]. При такой циклизации существенного влияния природы заместителей при изатиновой компоненте **98** или ароматическом фрагменте гидразина **102** на продуктивность реакции не обнаружено.

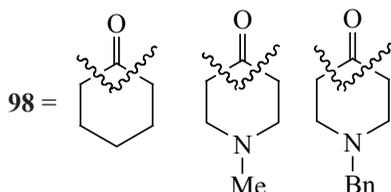
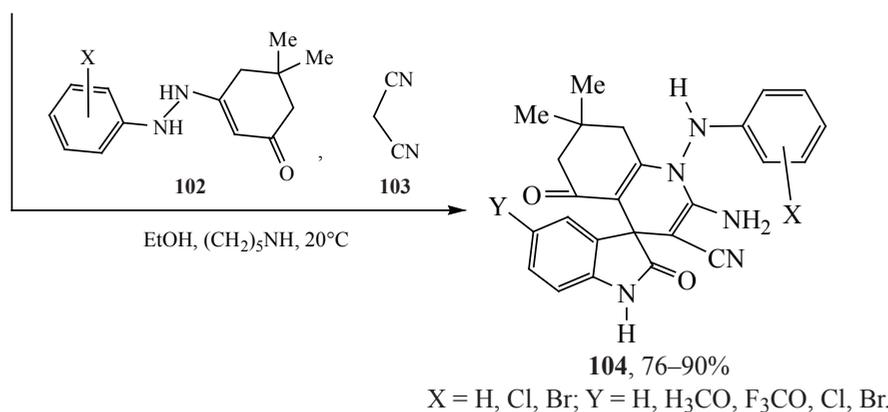
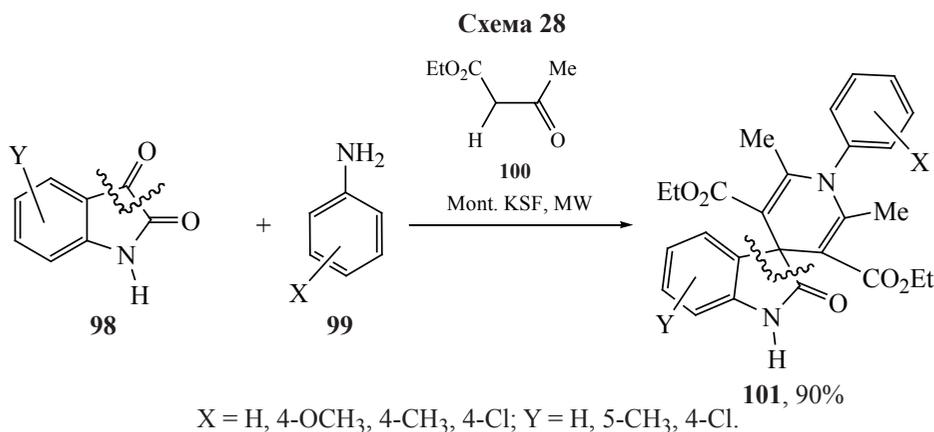
### 1.5. ПОЛУЧЕНИЕ 2-ОКСИНДОЛОВ, СПИРОСОЧЛЕНЕННЫХ С ИНДАЗОЛОМ, ПИРАЗОЛОПИРИДАЗИНОМ, ПИРАЗОЛОПИРРОЛИДИНОМ, ПИРРОЛИЗИНОМ, ПЕРГИДРОИНДОЛИЗИДИНОМ, ДИГИДРОБЕНЗОФУРАНОМ

Сравнительно недавно осуществлены реакции циклоприсоединения *N,N'*-циклических азометиниминов изатина к диполярофилам [108, 109]. Эти реакции позволяют в мягких условиях синтезировать также и индол-2-оны, спиросочлененные с пиразолопиридазином, с хорошими выходами. Наиболее подходящим катализатором в реакции [3+3]-циклоприсоединения гетероциклов **105** с динитрилами **106** в дихлорметане оказался DABCO. Другие катализаторы, такие как DBU, DMAP,  $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  или KOH показали меньшую эффективность. Отмечено незначительное влияние стерических и электронных эффектов заместителей на диастереоселективность, про-

Схема 27



$R^1 = \text{H}, 5\text{-Me}, 7\text{-Me}, 5\text{-Cl}, 5\text{-Br}$ ;  $R^2 = \text{Me}, \text{Et}, i\text{-Pr}, \text{циклопентил}, \text{пентил}, \text{Cl}(\text{CH}_2)_n, n = 3, 4, \text{Ph}, 4\text{-Ph-C}_6\text{H}_4, 3,4\text{-ди-ClC}_6\text{H}_3$ ;  
силикагель I = 300–400 меш.



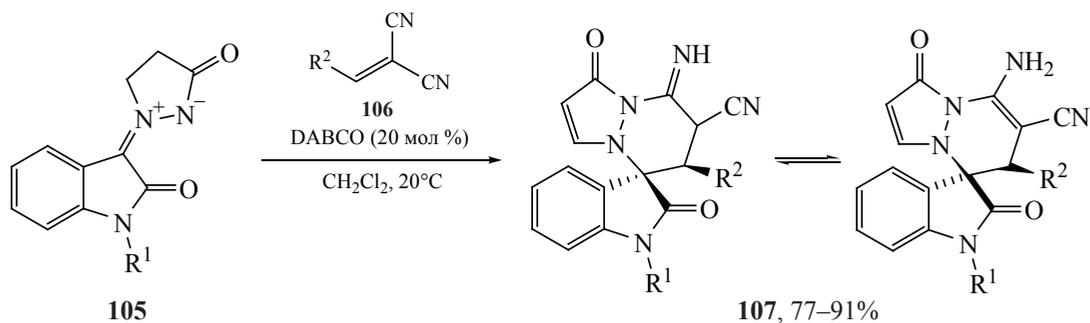
должительность и выход продукта реакции **107** (схема 29) [110].

В реакции *N,N'*-циклических азометиниминов изатина **105** с  $\alpha,\beta$ -ненасыщенными альдегидами **108** в присутствии хирального производного пирролидина (20 мол %) и триэтиламина получены спиросочлененные гетероциклы **109** с хорошими выходами (схема 30). Диастереоселективность реакции зависит от природы заместителей при ароматическом ядре и атоме азота изатина **105**, ароматических групп  $\text{R}^3$  и колеблется в пределах *dr* 1.1–3.1. При этом энантиоселективность образования обоих изомеров в значительном количестве примеров превышает 94%. Существенное снижение энантиоселективности до 68 и 50% соответственно наблюдается в случае нитрофенильного заместителя ( $\text{R}^3 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ). Из *N*-тримил- или *N*-Вос-замещенных изатинов продукты реакции

не получены [111]. Предлагаемый подход является дополнением к предыдущим высоко эффективным методам получения биологически важных энантиообогащенных спиросо-*N*-гетероциклических производных оксиндола.

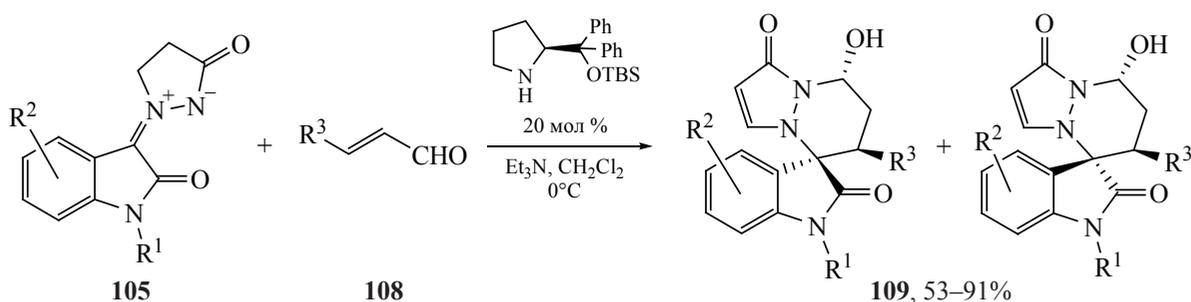
Индолоны **110**, спиросочлененные с пиразолопирролидином, образуются в реакции циклопри-соединения *N,N'*-циклических азометиниминов изатина **105** к диполярфилам **111** с высокими выходами и с диастереоселективностью *dr* 9:1–49:1 в мягких условиях (схема 31). Образование аддуктов **110** происходит с применением в качестве катализаторов различных аминов или карбонатов щелочных металлов, из которых наиболее эффективен триэтиламин [112]. Этот метод также может быть полезен для синтеза ряда биологически активных спиросоксиндолов.

## Схема 29



R<sup>1</sup> = аллил, Bn, 4-ClBn; R<sup>2</sup> = Ph, 4-Me-, 3-Me-, 4-OMe-, 2-OMe-, 4-Cl-, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4-ди-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2-тиофен.

## Схема 30



R<sup>1</sup> = Bn, аллил; R<sup>2</sup> = H, 5-Me, 7-Me, 5-MeO, 6-MeO, 5-Cl, 7-Cl, 6-Br;

R<sup>3</sup> = Ph, 2-Cl-, 4-Cl-, 2-Br-, 4-Br-, 4-Me-, 2-OMe-, 4-OMe-, 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-фурил, 3-Пу.

Спиро[индазолиндолин]-2-оны или их 2-имины **112** получены реакцией 1,3-циклоприсоединения аринов, синтезированных из трифлатов **113**, к 3-диазоиндолин-2-онам или 2-иминам **114** в мягких условиях с хорошими выходами (схема 32). Спироциклические имины **112** устойчивы, а индолоновые аналоги лабильны и в термических или кислых условиях изомеризуются [113, 114].

Азотетинилиды **115**, *in situ* полученные из изатинов **1** и пролина в метаноле, вступают в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения предпочтительно по ацетиленовой связи диметилового эфира

кислоты **116**. Здесь в качестве главного продукта реакции образуются спиро[индолинпирролизин]-замещенные акрилаты **117**, а пропиолаты **118** являются минорными гетероциклами (схема 33). В аналогичных превращениях аценафтилен-1,2-диона или нингидрина с пролином и диметиловым эфиром **116** получены только акрилаты с выходами 51 и 58%. Причем в случае нингидрина происходит последующее раскрытие пятичленного цикла нингидринового фрагмента полученной спироциклической молекулы. Применение в реакции с изатином вместо пролина тиопролина, 4-гидрок-

## Схема 31

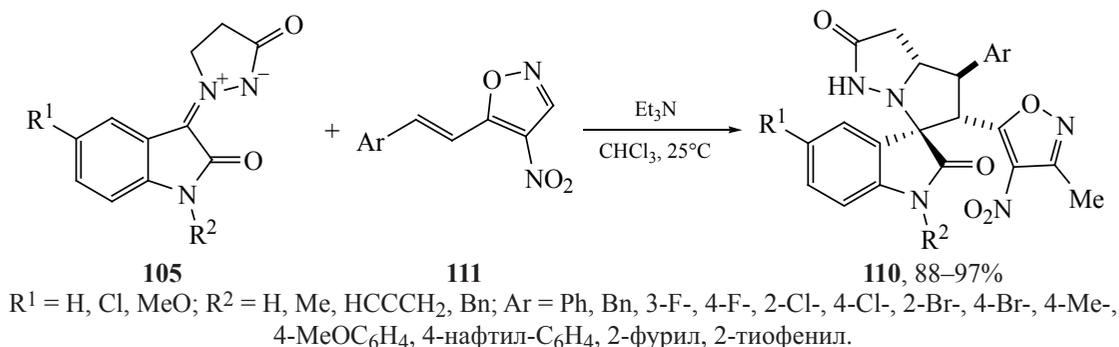
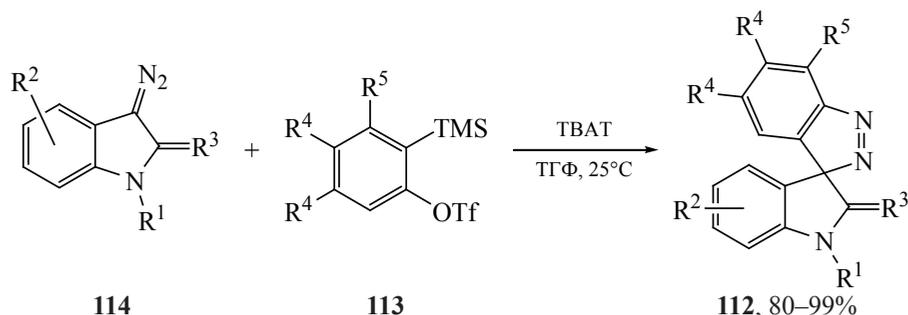


Схема 32



**114** **113** **112**, 80–99%  
 $R^1 = \text{Me, аллил, Bn, PMB, MOM, пропаргил}; R^2 = \text{H, Me, MeO, F, Cl, Br, NO}_2;$   
 $R^3 = \text{O, NTs, NMs}; R^4 = \text{Me, F}; R^4 + R^4 = \text{OCH}_2\text{O, CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2; R^5 = \text{H, OMe};$   
 TBAT - тетрабутиламмония трифенилдифторсиликат.

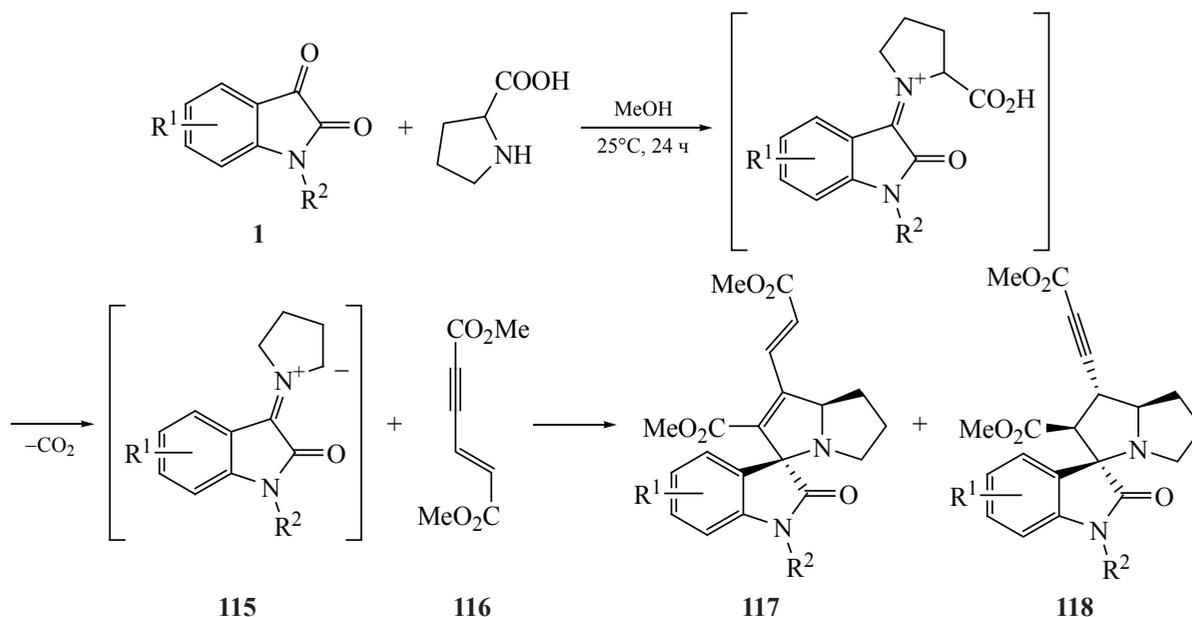
сипролина или саркозина также ведет к спироциклическим аналогам гетероциклов **117**, **118** с выходами 52–58%. Для азометинилидов, которые получают из этих аминокислот и изатина, также предпочтительно циклоприсоединение по ацетиленовой связи диметилового эфира **116**, акрилаты являются главными продуктами реакции [115].

Азометинилиды, которые *in situ* синтезированы из изатинов [116] или других дикетокarbонильных соединений [117] при взаимодействии с  $\alpha$ -аминокислотами, легко вступают в реакцию циклоприсоединения с халконами при кипячении в этаноле, приводя к спиросочлененным гетероциклам.

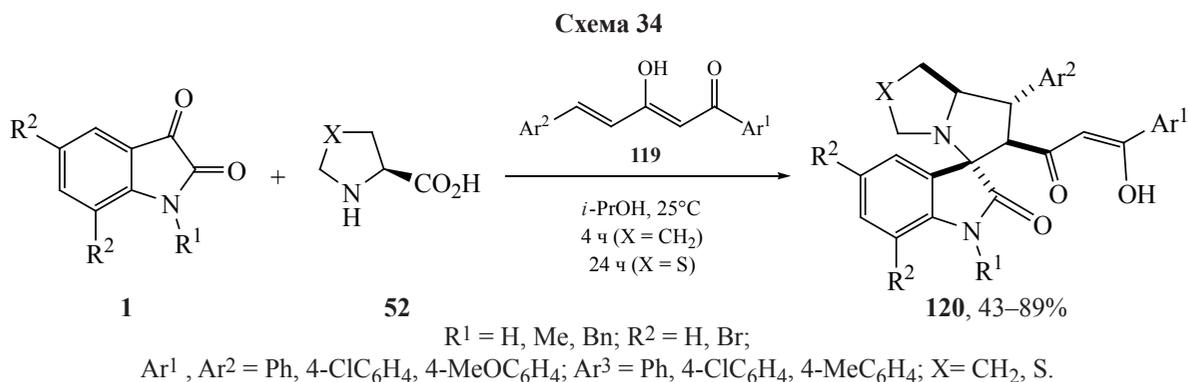
Циклоприсоединение азометинилидов, которые образуются из изатинов **1**, пролина или тиапролина **52**, к diketонам **119** в *i*-PrOH в мягких условиях приводит к спироциклическим соединениям **120** (схема 34) [118]. Полученные спиро[пирролизидин-3,3'-оксиндолы] **120** легко вступают в реакцию с арилгидразинами, приводя к пиразолам, которые представляют интерес для медицинской химии.

При обработке *N*-бромсукцинимидом хиральных индоло[2,3-*a*]хинолизидинонов в смеси ТГФ–вода в присутствии каталитических количеств трифторуксусной кислоты образуются продукты окислительной перегруппировки, фактически

Схема 33



$R^1 = \text{H, 5-Me, 5-F, 5-Cl, 6-Cl, 7-F, 7-CF}_3; R^2 = \text{H, Me, Bu, Bn.}$



происходит деароматизация индольного кольца. Показано, что на состав продуктов реакции спироциклизации влияет взаимная ориентация заместителей при конденсированных насыщенных гетероциклических кольцах. В случае диастереомера **121** получены соединение **122** и bromированный аналог **123** в соотношении  $\approx 1.8:1$ , тогда как в случае диастереомера **124** образуется единственный спироциклический изомер **125**. Аналогичная окислительная перегруппировка индолохинолизидинона (+)-**126** под действием NBS и воды приводит к

бромированному по ароматическому ядру спиро-сочлененному единственному диастереомеру индолизидиноксиндола **127**. Гетероцикл **127** вступает в реакцию Михаэля с образованием эфира **128** (схема 35) [119].

Реакции формального [4+1]- или [4+2]-циклоприсоединения *орто*-гидроксифенил-*пара*-хинонметидов с 3-диазо-2-оксиндолами или электронодефицитными диенофилами, катализируемые кислотами или основаниями, успешно используются при получении спиро-сочлененных гетероциклов.

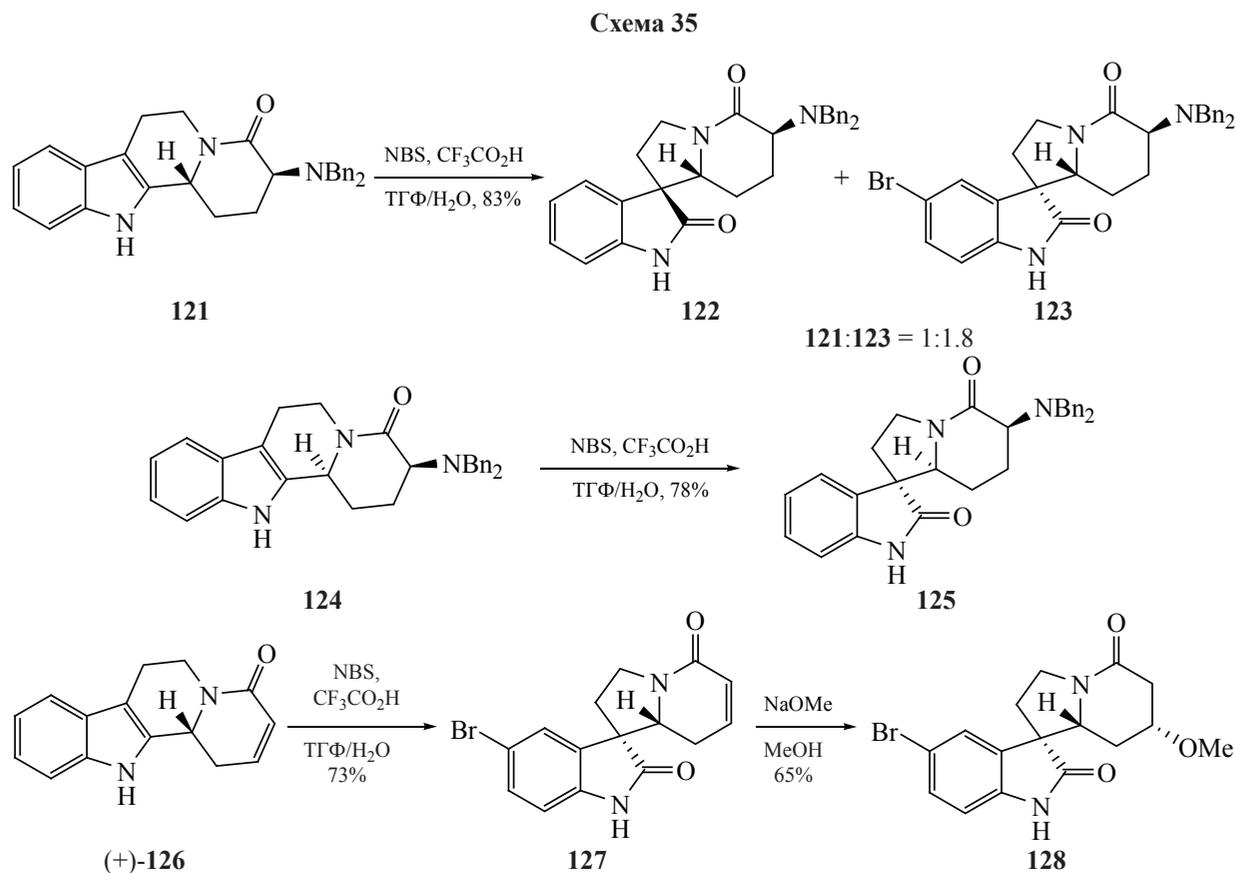
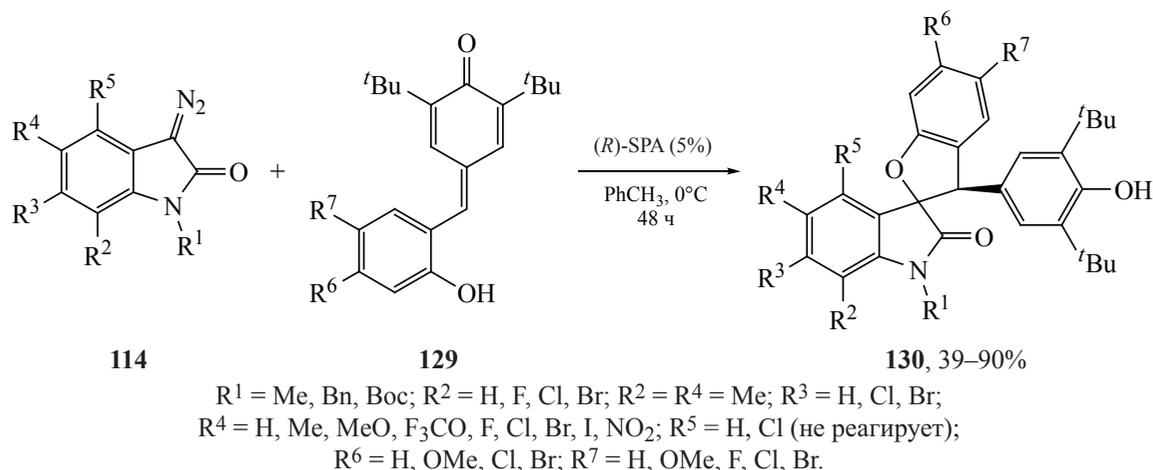


Схема 36



Предложен новый подход к конструированию спиросочлененных индолобензофуранов в присутствии органического кислотного катализатора. При взаимодействии 3-диазоиндолин-2-онов **114** с *орто*-гидроксифенил-*пара*-хинонметидами **129** в присутствии хиральной фосфорной кислоты образуются 2-оксиндолы **130**, спиросочлененные с дигидробензофуранами. Низкая диастереоселективность (*dr* 2:1) наблюдается в случае реакции *N*-Boc защищенного диазида **114** ( $R^1 = \text{Boc}, R^4 = \text{Br}$ ) с фенолом **129** ( $R^6 = R^7 = \text{H}$ ), в остальных случаях, за исключением 3 примеров, она достигает 20:1 (схема 36) [120].

### 1.6. СПИРОЦИКЛОПРОПАНИРОВАНИЕ ИНДОЛОВ

Обнаружение противовирусных свойств спиросочлененных с циклопропаном 2-оксиндолов усилило внимание исследователей к этому ряду гетероциклов [121]. При получении спироциклических соединений эффективно могут быть использованы четвертичные пиридиниевые соли [122]. При на-

гревании индолонов **131** (где Ar = моно- или дизамещенные фенильные группы, 2-тиофен, 2-фурил) с пиридинийбромидами **132** в присутствии карбоната цезия образуются индолы **133**, спиросочлененные с циклопропаном, с выходами от умеренных ( $R^1 = 6\text{-Cl}, R^2 = \text{OEt}, \text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ , 47%) до количественных. Высокая продуктивность реакции (98%) наблюдается в случае взаимодействия бензилидениндолона **131** ( $R^1 = \text{H}, \text{Ar} = \text{Ph}$ ) с четвертичной солью **132** [ $R^2 = \text{N}(\text{CH}_2)_5$ ] (схема 37) [123].

Классические реакции циклопропанирования илидами серы до сих пор актуальны и при получении спиросочлененных с циклопропанами 2-оксиндолов. Циклопропанирование оксиндолов **134** (где  $R^2 = \text{Me, OMe, Ph,}$  замещенный Ph) илидом сульфоксония **135** (где  $R^2 = \text{Me, Ph,}$  замещенный Ph), катализируемое хиральным комплексом *N,N'*-диоксида **L-PiPr**<sub>2</sub> с  $\text{Mg}(\text{OTf})_2$ , приводит к спироциклопропилоксиндолам **136** с хорошей диастерео- (*dr* от 85:15 до 97:3) и энантиоселективностью (66–94% *ee*) (схема 38) [124].

Схема 37

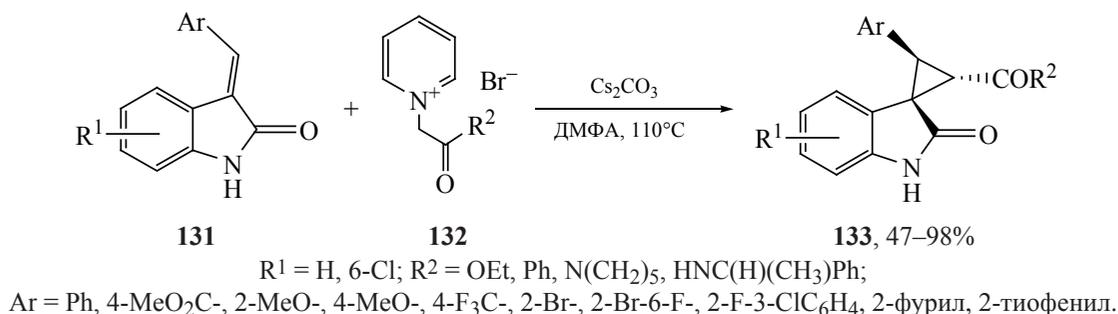
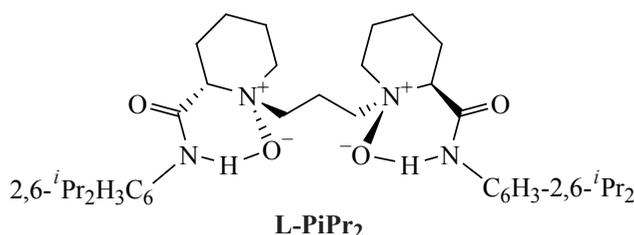
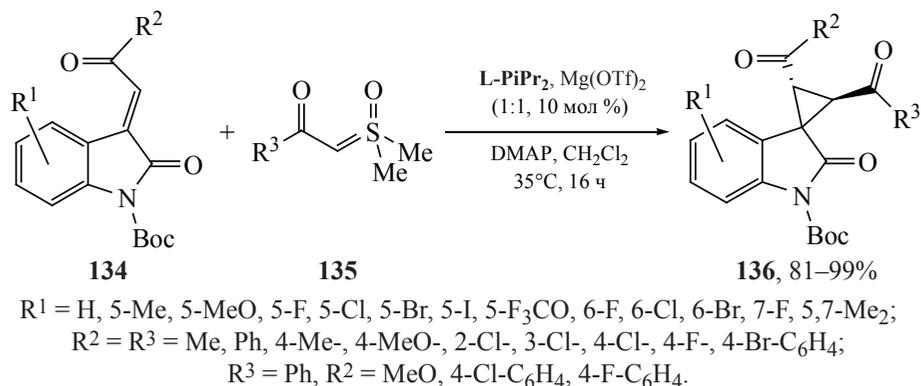


Схема 38



## 2. ПОЛУЧЕНИЕ СПИРОСОЧЛЕНЕННЫХ ХИНОЛИНОВ, БЕНЗОКСАЗИНОВ

Предложена новая методология получения спироочлененных [имидазолхинолинов] **138** через катализируемую трифлатом скандия термическую циклизацию имидазол-4-онов **137**. Реакция проходит с [1,5]-гидридным сдвигом и приводит к образованию соединений **138** в случае отсутствия заместителей при ароматическом ядре или когда  $R^2 = \text{NO}_2$  с выходами 84–89% (схема 39) [125].

Кипячением индазол-6-аминов **139**, пиразолона (**140**) и арилальдегидов **141** в EtOH получены спироциклы **142** (схема 40). Предлагаемый метод прост в исполнении, образующиеся спироциклические соединения выделяются фильтрованием, и высокопродуктивен. В других растворителях (ТГФ, MeOH, EtOH, диоксан, толуол, ДМФА) эф-

фективность реакции ниже. Наличие электронодонорной или электроноакцепторной группы при ароматическом фрагменте альдегида **141** на продуктивность реакции не влияет [126].

Катализируемое комплексами скандия **Sc-I** (или **Ph-TMS-Sc**) и  $[\text{Ph}_3\text{C}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$  аннелирование к хинолинам **143** алкил-, арил-, замещенных арил-, силил-, бензопиранил-, (3 $\beta$ ,5 $\alpha$ -андрост-16-ен-3-ол)-16-илацетиленов **144** приводит к спиро[индендигидрохинолинам] **145** с выходами от умеренных до высоких (54–95%). Низкая продуктивность наблюдается в реакции фенантридинового гомолога хинолина с фенилпропином **144** ( $R^6 = \text{Ph}$ ,  $R^7 = \text{Me}$ , 43%) и при взаимодействии 2-фенилхинолина **143** с 16-пропинзамещенным силиловым эфиром андростенола (43%) в присутствии катализатора **Sc-I**. При проведении спироциклизации с использованием в качестве катализатора **Ph-TMS-Sc** в

Схема 39

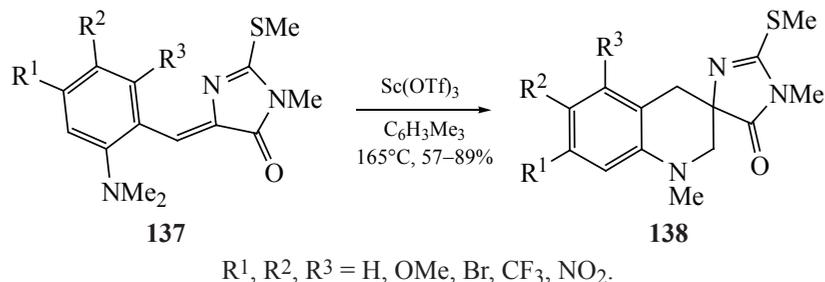
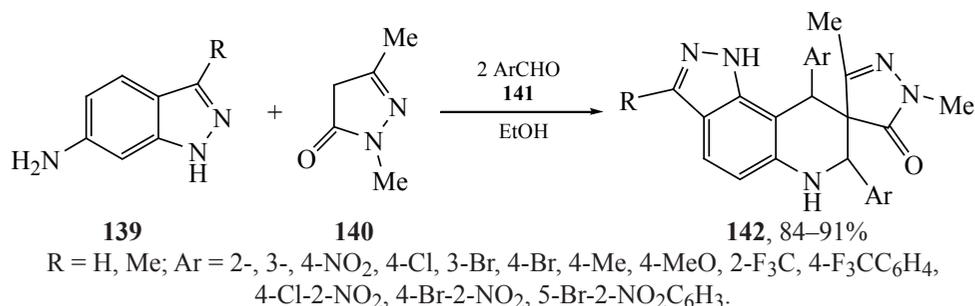


Схема 40



3 примерах соотношение энантимеров достигает значения 97:3 (схема 41) [127].

Непродолжительное кипячение бензазепинов **146** с HCl в этаноле и последующая обработка водными растворами формальдегида и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  приводит к спироциклическим производным бензазепина **147** (схема 42). Предложен механизм реакции, который включает несколько последовательных стадий [128]. Конденсированные с фенантроном аналоги этого азепина в аналогичных условиях также претерпевают спироциклизацию.

В реакции конденсации фенолов **148** с циклопентаном, циклогексаном или 4-метилциклогексаном **149** получены спирочлененные

с циклоалканами бензоксазины **150** (схема 43). Некоторые синтезированные соединения проявляют высокую противомикробную активность в отношении *S. aureus* ATCC 43300, оказывают более выраженное противовоспалительное действие, чем препарат сравнения диклофенак, а также характеризуются высокой антиоксидантной активностью [129].

### 3. НОВЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА СПИРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОБЕНЗОФУРАНА

Высокая биологическая активность спироциклических производных изобензофурана обу-

Схема 41

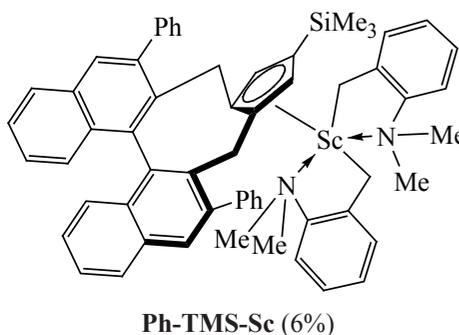
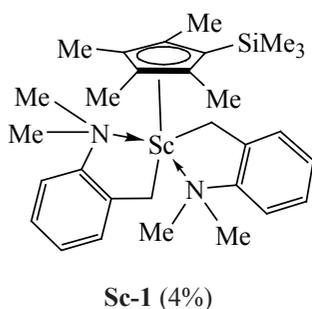
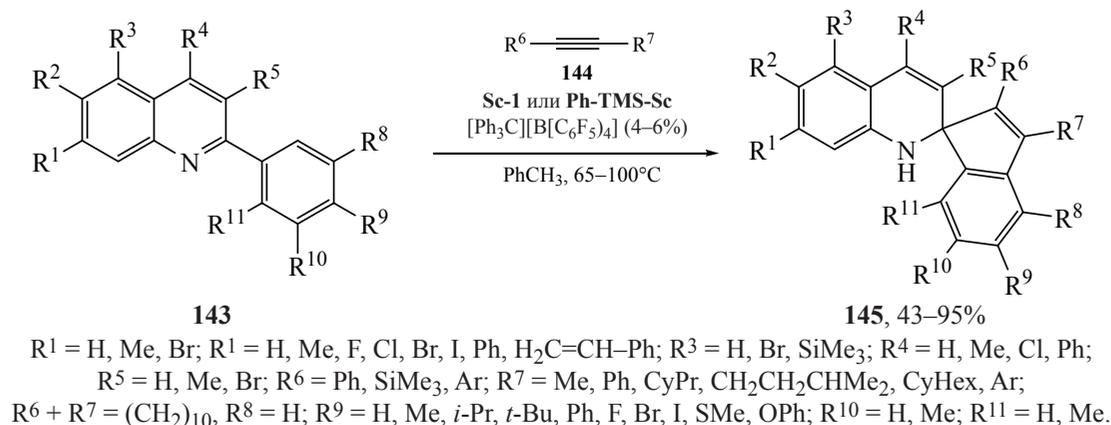


Схема 42

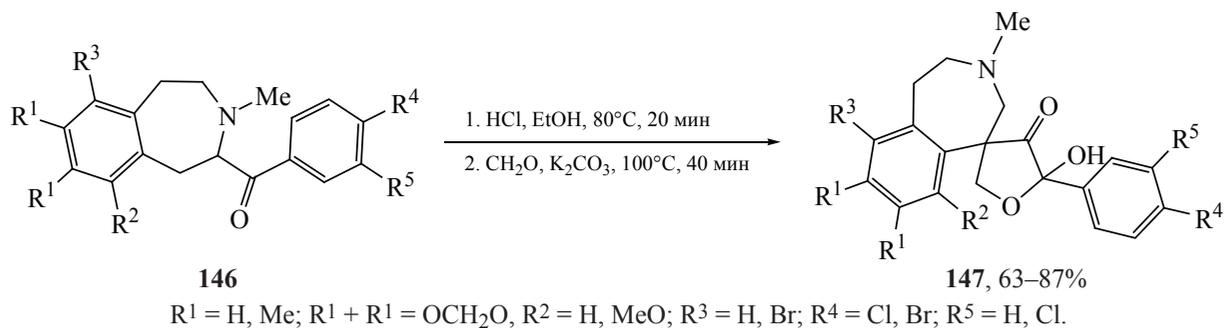
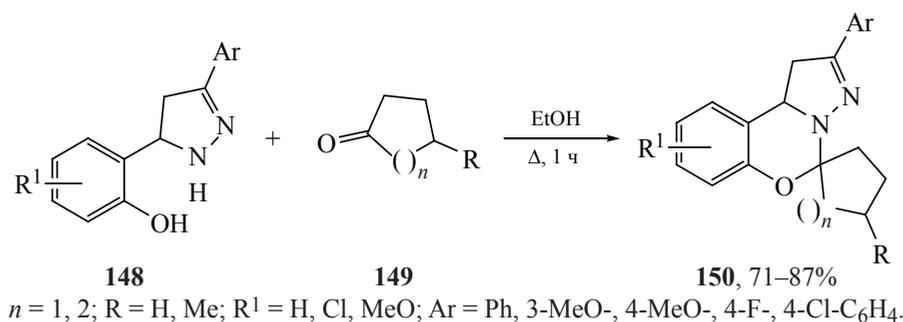


Схема 43



славливает внимание к гетероциклам этого ряда [130]. При взаимодействии динитрилов **151** с алкил- или арилкарбамодитиоатами аммония **152** образуются функционализированные спиро[изобензофурантиазины] **153** с хорошими выходами (схема 44) [131]. Благодаря ряду функциональных групп эти соединения являются ценными предшественниками для синтеза спирогетероциклических соединений, которые потенциально могут использоваться в качестве биологически активных молекул.

Представлены 2 направления трансформаций калиевой соли 1,1,3,3-тетрациано-2-[(2-метоксикарбонил)бензоил]проп-2-енида (**154**) [132] в за-

висимости от условий проведения реакции. При обработке этой соли гидроксидом натрия происходит спироциклизация с образованием производного изобензофурана **155**. При перемешивании суспензии этой соли в гексане с концентрированной серной кислотой образуется гетероцикл **156** (схема 45) [133].

Конденсация региоизомерных аминафтахинонов **157** и **158** с нингидрином при нагревании в уксусной кислоте с последующим добавлением эквивалентного количества ортоидной кислоты (periodic acid) завершается образованием изобензофуранов **159** или **160**, спиросочлененных с бензоиндолтрионами (схема 46) [134].

Схема 44

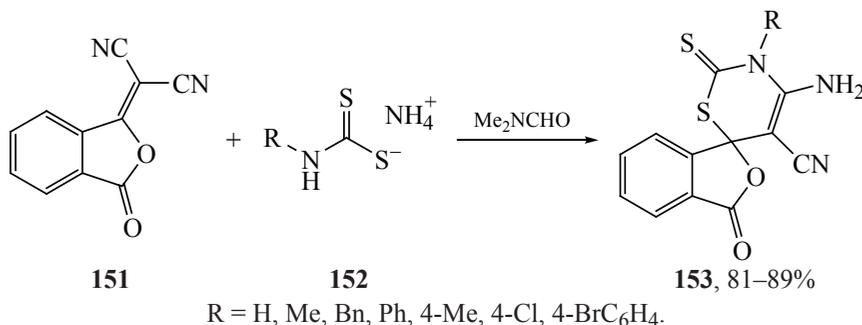


Схема 45

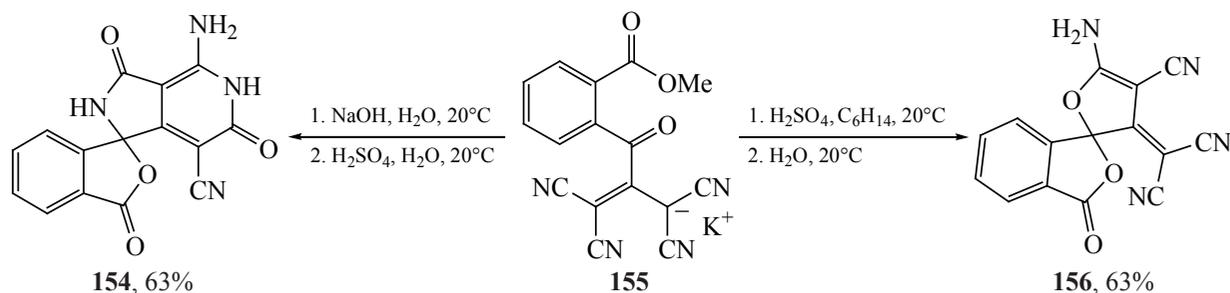
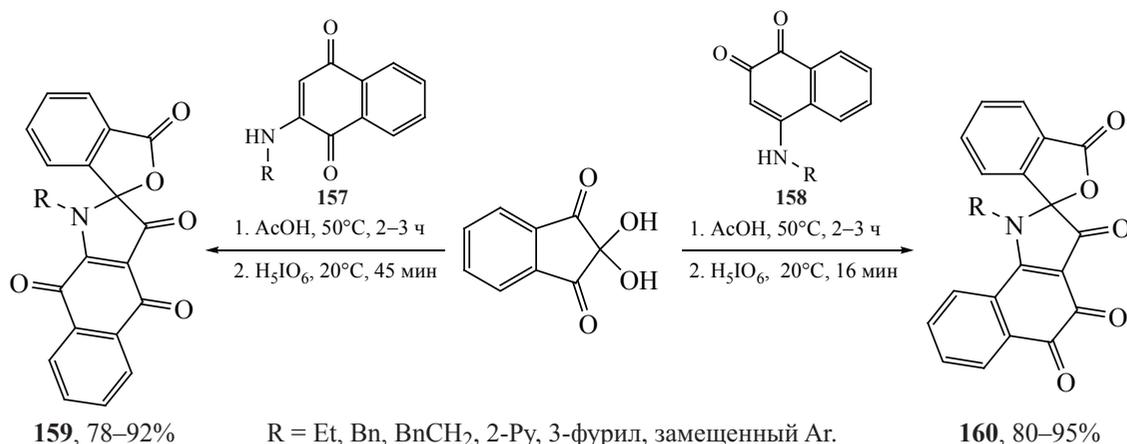


Схема 46



Синтезированные гетероциклы **160** с несколькими кетокарбонильными центрами оказались ценными полупродуктами для получения феназинконденсированных производных.

#### 4. НЕКОТОРЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА ДРУГИХ СПИРОСОЧЛЕНЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Нингидрин успешно используется в синтезе некоторых полициклических спироочлененных соединений [135, 136]. Подходы к синтезу спироочлененных гетероциклов реакцией кетонов с аминами эффективны при получении соединений

с несколькими атомами азота в молекуле [137]. При взаимодействии нингидрина с циклогексан-1,3-дионом **161** и с 2 молекулами *орто*-фенилендиамина (**162**) образуется спироочлененный инденохиноксалин **163** (схема 47). Эта многостадийная реакция катализируется уксусной кислотой, которая выступает также как ускоритель реакций нуклеофильного присоединения и последующей дегидратации [138].

При спироциклизации гомолога фенола или индола нарушается ароматичность [139]. Предложена новая стратегия получения спироциклических со-

Схема 47

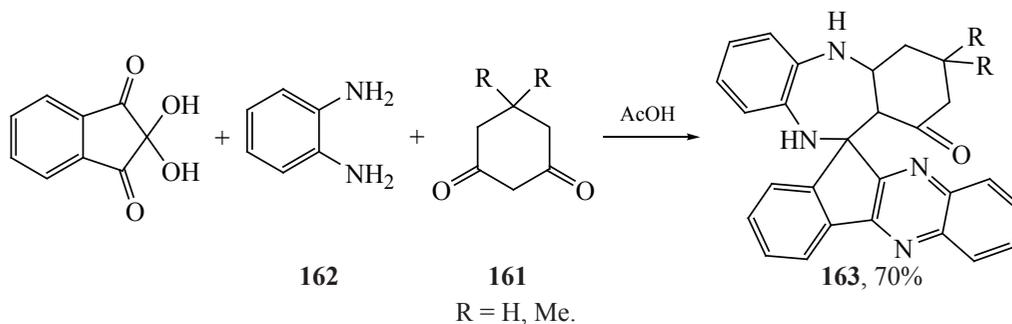
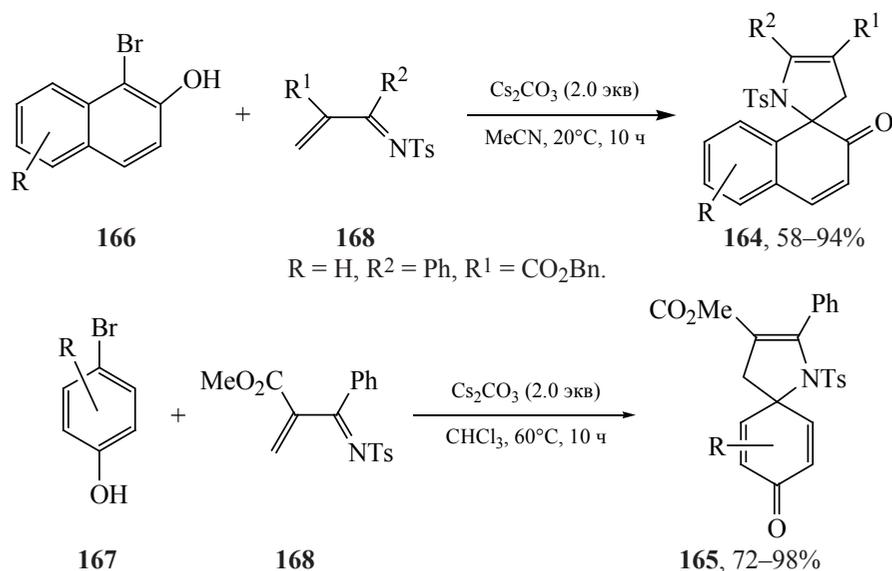


Схема 48



единений **164** или **165**, которая включает взаимодействие  $\alpha$ -бром- $\beta$ -нафтолов **166** или 4-бромфенолов **167** с *N*-тозилзамещенными пропенилиденами **166** в мягких условиях. В случае *para*-бромфенолов **167** для улучшения продуктивности реакции требуется нагревание смеси до 60°C (схема 48) [140].

При селенировании или теллурировании алкинов **169** при электрохимическом окислении получены продукты деароматической спироциклизации **170**. Предполагается, что эти спиросоединения могут образоваться в радикальной каскадной реакции с диселенидами или дителлуридами **171** – предшественниками радикалов селена или теллура (схема 49) [141].

Гидразоноилхлориды находят применение при получении разнообразных азотсодержащих ор-

ганических соединений [142], в том числе и спироциклов [143]. Кипячением раствора алкалоида трипантрина **172** и арилгидразоноилхлорида **173** в ацетонитриле с триэтиламинном получено спиросоединение **174**. Предполагается, что в результате дегидрохлорирования предшественника **173** под действием Et<sub>3</sub>N образуется нитрилимин **175**, 1,3-диполярное присоединение которого к группе C=O трипантрина **172** дает финальный продукт **174** (схема 50) [144]. Данное исследование открывает возможности получения с высокими выходами новых производных алкалоида трипантрина, которые проявляют высокую противотуберкулезную активность.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтез спироциклических соединений остается важным направлением исследований в органи-

Схема 49

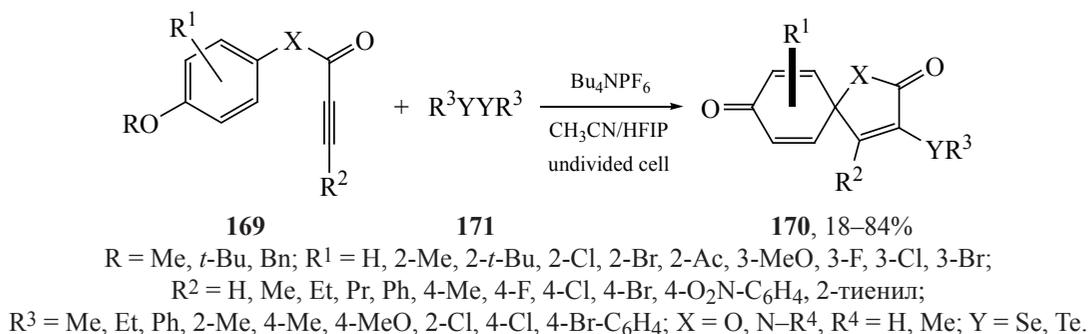
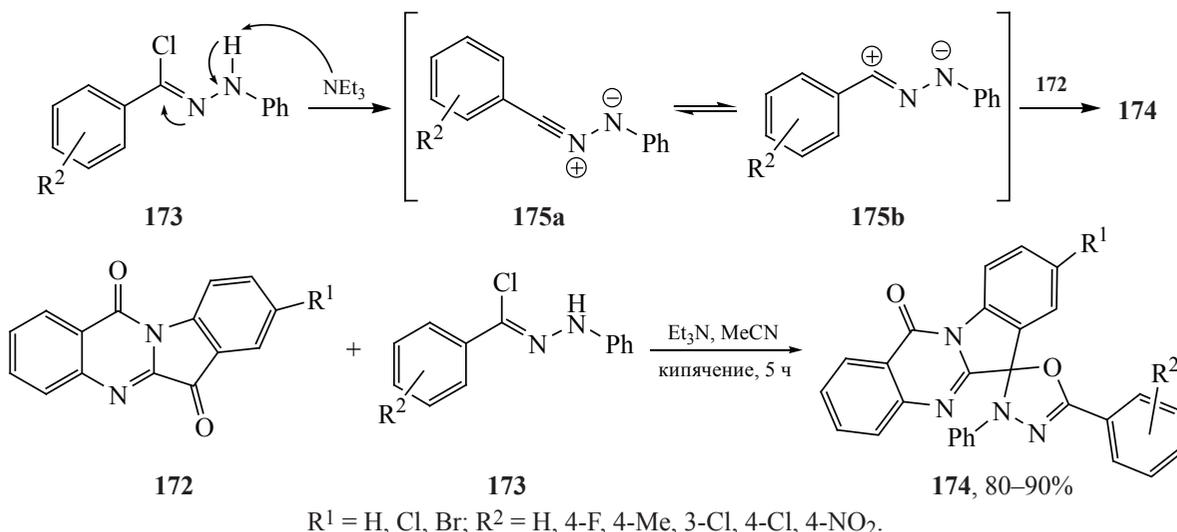


Схема 50



ческой химии. При получении гетероциклов этого ряда широкое применение находят производные изатина или инденохиноксолины. В реакции этих кетокарбонильных гетероциклов с аминокислотами образуются азометинилиды, а при взаимодействии с производными малоновой кислоты, 1,3-дионами, ацетоуксусным эфиром – продукты конденсации Кнёвенагеля – ключевые интермедиаты при построении каркаса молекулы со спироуглеродным фрагментом. В качестве диполярофилов часто используются нитроалкены, нитрохромены и другие активированные олефины. Многие из синтезируемых спироциклических соединений проявляют широкий спектр биологической активности и могут быть использованы в качестве полупродуктов в органическом синтезе.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено в рамках программы «Новые подходы и усовершенствование известных стратегий направленного синтеза поли-, би- и моноциклических N,N-, N,O-, S,O-содержащих гетероциклов с выявлением их биологической, антикоррозионной активностей и разработкой технологии практической реализации полученных соединений с соответствующими свойствами». государственное задание (номер госрегистрации темы в ЕГИСУ 122031400274-4).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yavari I., Safaei M., Halvagar M.R., Bayat M., Nasri S. *Monatsh. Chem.* **2020**, *151*, 853–860. doi 10.1007/s00706-020-02607-4
2. Jackl M.K., Gordon Ch.P., Copéret Ch., Bode J.W. *Helv. Chim. Acta.* **2020**, *103*, e2000179. doi 10.1002/hlca.202000179
3. Cihan-Üstündağ G., Naesens L., Şatana D., Erköse-Genç G., Mataracı-Kara E., Çapan G. *Monatsh. Chem.* **2019**, *150*, 1533–1544. doi 10.1007/s00706-019-02457-9
4. Mlostoń G., Heimgartner H. *J. Sulfur Chem.* **2020**, *41*, 672–700. doi 10.1080/17415993.2020.1780237
5. Алимарданов Х.М., Велиева Ф.М., Дадашова Н.Р. *ЖИХ.* **2018**, *91*, 1658–1666. [Alimardanov Kh.M., Velieva F.M., Dadashova N.R. *Russ. J. Appl. Chem.* **2018**, *91*, 1882–1889.] doi 10.1134/S1070427218110204
6. Медведева С.М., Крысин М.Ю., Зубков Ф.И., Никитина Е.В., Шихалиев Х.С. *ХГС.* **2014**, *50*, 1388–1399. [Medvedeva S.M., Krysin M.Yu., Zubkov F.I., Nikitina E.V., Shikhaliev Kh.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 1280–1290.] doi 10.1007/s10593-014-1590-4
7. Савоськин М.В., Капкан Л.М., Вайман Г.Е., Вдовиченко А.Н., Горкуненко О.А., Ярошенко А.П., Попова А.Ф., Машенко А.Н., Ткачева В.А., Волошина М.Л., Потапова Ю.Ф. *ЖИХ.* **2007**, *80*, 32–38. [Savos'kin M.V., Kapkan L.M., Vaiman G.E.,

- Vdovichenko A.N., Gorkunenko O.A., Yaroshenko A.P., Popov A.F., Mashchenko A.N., Tkachev V.A., Voloshin M.L., Potapov Yu.F. *Russ. J. Appl. Chem.* **2007**, *80*, 31–37. doi 10.1134/S1070427207010065
8. Marinova P., Marinov M., Kazakova M., Feodorova Y., Blazheva D., Slavchev A., Sbirikova-Dimitrova H., Sarafian V., Stoyanov N. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, *91*, 939–946. doi 10.1134/S1070363221050273
9. Yoshimura M., Dieckmann M., Dakas P.-Y., Fonné-Pfister R., Screpanti C., Hermann K., Rendine S., Quinodoz P., Horoz B., Catak S., De Mesmaeker A. *Helv. Chim. Acta.* **2020**, *103*, e2000017. doi 10.1002/hlca.202000017
10. Wang L., Zhang F., Liu T., Zhang W., Li Y., Cai B., He L., Guo Y., Yang X., Xu B., Gardner J.M., Kloo L., Sun L. *J. Energy Chem.* **2021**, *55*, 211–218. doi 10.1016/j.jechem.2020.06.062
11. Kido M., Ichihara T., Otsuka H., Takeda Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 3324–3326. doi 10.1248/cpb.40.3324
12. Takeda Y., Ichihara T., Otsuka H., Kido M. *Phytochemistry.* **1993**, *33*, 643–646. doi 10.1016/0031-9422(93)85465-4
13. Huang Y., Tang G., Ren D., Zeng J.-L., Li X. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 42–46. doi 10.1007/s10593-020-02620-9
14. Махмудиярова Н.Н., Шангараев К.Р., Мещерякова Е.С., Тюмкина Т.В., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. *XTC.* **2019**, *55*, 1111–1119. [Makhmudiyarova N.N., Shangaraev K.R., Meshcheryakova E.S., Tyumkina T.V., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 1111–1119.] doi 10.1007/s10593-019-02586-3
15. Талыбов Г.М., Мамедбейли Э.Г., Юсубов Ф.В. *ЖОХ.* **2018**, *88*, 2080–2084. [Talybov G.M., Mamedbeyli E.G., Yusubov F.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, *88*, 2684–2688.] doi 10.1134/S1070363218120344
16. James M.J., O'Brien P., Taylor R.J.K., Unsworth W.P. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 2856–2881. doi 10.1002/chem.201503835
17. Siitonen J.H., Lira S., Yousufuddin M., Kürti L. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 2051–2053. doi 10.1039/D0OB00270D
18. Fraley A.E., Haatveit K.C., Ye Y., Kelly S.P., Newmister S.A., Yu F., Williams R.M., Smith J.L., Houk K.N., Sherman D.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2244–2252. doi 10.1021/jacs.9b09070
19. Zhu L., Cao F., Su X., Li C.-Y., Lin B., Wang H.-F., Yao X.-S., Zhang X., Jia J.-M., Liu H. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 8580–8587. doi 10.1021/acs.joc.0c00949
20. Todoroki K., Funasaki M., Etoh T., Matsuzaki K., Ohsaki A. *Tetrahedron.* **2021**, *98*, 132383. doi 10.1016/j.tet.2021.132383
21. Očenášová L., Budovská M., Očenáš P., Tomášková N., Pilátová M., Mojžiš J. *Tetrahedron.* **2021**, *77*, 131772. doi 10.1016/j.tet.2020.131777
22. Xiao J., Zhao J., Wang Y.-W., Luo G., Peng Y. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 9840–9843. doi 10.1039/D1OB02055B
23. Candia M., Altamura C., Denora N., Cellamare S., Nuzzolese M., De Vito D., Воскресенский Л.Г., Варламов А.В., Altomare C.D. *XTC.* **2017**, *53*, 357–363. [Candia M., Altamura C., Denora N., Cellamare S., Nuzzolese M., De Vito D., Voskressensky L.G., Varlamov A.V., Altomare C.D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 357–363.] doi 10.1007/s10593-017-2057-1
24. Ramana Kishore N., Ashok D., Sarasija M., Murthy N.Y.S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, *88*, 1015–1019. doi 10.1134/S1070363218050298
25. Ashok D., Gundu S., Aamate V.K., Devulapally M.G., Reddy M.S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2015**, *85*, 708–717. doi 10.1134/S1070363215030305
26. Yang S.-Y., Tian Q.-S., Yu Y.-J., Zou S.-N., Li H.-C., Khan A., Wu Q.-H., Jiang Z.-Q., Liao L.-S. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 10628–10637. doi 10.1021/acs.joc.0c01200
27. Che W., Wen D.C., Zhu S.-F., Zhou Q.-L. *Helv. Chim. Acta.* **2019**, *102*, e1900023. doi 10.1002/hlca.201900023
28. Yang S., Che W., Wu H.-L., Zhu S.-F., Zhou Q.-L. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 1977–1980. doi 10.1039/C6SC03764J
29. Нетреба Е.Е., Сомов Н.В. *Ж. Неорг. хим.* **2017**, *62*, 1302–1307. [Netreba E.E., Somov N.V. *Russ. J. Inorg. Chem.* **2017**, *62*, 1293–1298.] doi 10.1134/S003602361710014X
30. Badart M.P., Hawkins B.C. *Synthesis.* **2021**, *53*, 1683–1705. doi 10.1055/a-1379-2312
31. Егоров В.А., Гималова Ф. А., Селезнева Н.К., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2013**, *49*, 1296–1299. [Egorov V.A., Gimalova F.A., Selezneva N.K., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 1279–1282.] doi 10.1134/S1070428013090066
32. Suresh P., Thamocharan S., Ganesan S.S. *ChemistrySelect.* **2021**, *6*, 2036–2040. doi 10.1002/slct.202004150
33. Liu Y., Zhang X., Zeng R., Zhang Y., Dai Q.-S., Leng H.-J., Gou X.-J., Li J.-L. *Molecules.* **2017**, *22*, 1882. doi 10.3390/molecules22111882

34. Chouhan P.S., Singh D., Sharma P.P.G., Kant R., Shukla S.K., Chauhan P.M.S. *ChemistrySelect*. **2021**, 6, 1216–1222. doi 10.1002/slct.202003936
35. Кошелева Е.А., Медведева С.М., Шихалиев Х.С., Зубков Ф.И., Рыжкова Е.А., Презент М.А. *ХТС*. **2016**, 52, 578–582. [Kosheleva Ye.A., Medvedeva S.M., Shikhaliev Kh.S., Zubkov F.I., Ryzhkova E.A., Prezent M.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 578–582.] doi 10.1007/s10593-016-1935-2
36. Гладков Е.С., Сирко С.М., Мусатов В.И., Шишкина С.В., Ткаченко И.Г., Комыхов С.А., Десенко С.М. *ХТС*. **2018**, 54, 1139–1144. [Gladkov E.S., Sirko S.M., Musatov V.I., Shishkina S.V., Tkachenko I.G., Komukhov S.A., Desenko S.M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 1139–1144.] doi 10.1007/s10593-019-02405-9
37. Бойченко М.А., Анисович К.В., Шад М.С., Жохов С.С., Рыбаков В.Б., Дехаен В., Трушков И.В., Иванова О.А. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, 57, 817–822. [Boichenko M.A., Anisovich K.V., Shad M.S., Zhokhov S.S., Rybakov V.B., Dehaen W., Trushkov I.V., Ivanova O.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, 57, 817–822.] doi 10.1007/s10593-021-02985-5
38. Салиева Л.М., Сливка Н.Ю., Мельник Д.А., Русанов Е.Б., Васкевич Р.И., Вовк М.В. *ХТС*. **2018**, 54, 130–137. [Saliyeva L.M., Slyvka N.Yu., Mel'nyk D.A., Rusanov E.B., Vas'kevich R.I., Vovk M.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 130–137.] doi 10.1007/s10593-018-2244-8
39. Гатауллин Р.Р. *ЖОрХ*. **2018**, 54, 7–49. [Gataullin R.R. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 1–44.] doi 10.1134/S1070428018010013
40. Xiao W., Yang Q.-Q., Chen Z., Ouyang Q., Du W., Chen Y.-C. *Org. Lett.* **2018**, 20, 236–239. doi 10.1021/acs.orglett.7b03598
41. Zhou L., Yan W.G., Sun X.L., Wang L., Tang Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 18964–18969. doi 10.1002/anie.202007068
42. Pertschi R., Brun E., de Aguirre A., Guénée L., Poblador-Bahamonde A.I., Lacour J. *Helv. Chim. Acta.* **2021**, 104, e2100122. doi 10.1002/hlca.202100122
43. Shen C., Yang Y., Wei L., Dong W.-W., Chung L.W., Wan C.-J. *iScience*. **2019**, 11, 146–159. doi 10.1016/j.isci.2018.12.010
44. Gataullin R.R. *Helv. Chim. Acta.* **2020**, 103, e2000137. doi 10.1002/hlca.202000137
45. Liang W., Jiang K., Du F., Yang J., Shuai L., Ouyang Q., Chen Y.-C., Wie Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 19222–19228. doi 10.1002/anie.202007825
46. Chen M.-N., Di J.-Q., Li J.-M., L.-Mo P., Zhang Z.-H. *Tetrahedron*. **2020**, 76, 131059. doi 10.1016/j.tet.2020.131059
47. Рыжков Ф.В., Элинсон М.Н., Рыжкова Ю.Е., Верещагин А.Н., Фахрутдинов А.Н., Егоров М.П. *ХТС*. **2021**, 57, 672–678. [Ryzhkov F.V., Elinson M.N., Ryzhkova Y.E., Vereshchagin A.N., Fakhrutdinov A.N., Egorov M.P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, 57, 672–678.] doi 10.1007/s10593-021-02966-8
48. Taheri M., Mirza B., Zeeb M. *J. Nanostructure Chem.* **2018**, 8, 421–429. doi 10.1007/s40097-018-0282-5
49. Makarem S., Karimi P. *Monatsh. Chem.* **2019**, 150, 2053–2059. doi 10.1007/s00706-019-02520-5
50. Makarem S. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, 57, 1599–1604. doi 10.1002/jhet.3885
51. Jadidi K., Ghahremanzadeh R., Bazgir A. *J. Comb. Chem.* **2009**, 11, 341–344. doi 10.1021/cc800167h
52. Ghadiri S., Bayat M., Hosseini F.S. *Monatsh. Chem.* **2019**, 150, 1079–1084. doi 10.1007/s.00706-019-2356-6
53. Aly A.A., El-Sheref E.M., Mourad A.-F.E., Brown A.B., Bräse S., Bakheet M.E.M., Nieger M. *Monatsh. Chem.* **2018**, 149, 635–644. doi 10.1007/s00706-017-2078-6
54. Григорив Г.В., Лера Д.А., Zaprutko L., Gzella A.K., Wiczorek-Dziurla E., Черных В.П., Шемчук Л.А. *ХТС*. **2019**, 55, 254–260. [Grygoriv G.V., Lega D.A., Zaprutko L., Gzella A.K., Wiczorek-Dziurla E., Chernykh V.P., Shemchuk L.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 254–260.] doi 10.1007/s10593-019-02450-4
55. Барачевский В.А. *Росс. хим. ж.* **2021**, 65, 6–18. [Barashevsky V.A. *Ros. Khim. Zh.* **2021**, 65, 6–18.]
56. Савельев М.А., Барачевский В.А. *Росс. хим. ж.* **2020**, 64, 19–34. [Savel'ev M.A., Barachevsky V.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, 91, 1889–1904.] doi 10.1134/S1070363221090358
57. Fleming C.L., Li S., Grötli M., Andréasson J. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 14069–14072. doi 10.1021/jacs.8b09523
58. Tanaka M., Ikeda T., Xu Q., Ando H., Shibutani Y., Nakamura M., Sakamoto H., Yajima S., Kimura K. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7, 2223–2227. doi 10.1021/jo0162843
59. Козленко А.С., Пугачев А.Д., Ожогин И.В., El-Sewify I.M., Лукьянов Б.С. *ХТС*. **2021**, 57, 984–989. [Kozlenko A.S., Pugachev A.D., Ozhogin I.V., El-Sewify I.M., Lukyanov B.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, 57, 984–989.] doi 10.1007/s10593-021-03010-5
60. Kozlenko A.S., Makarova N.I., Ozhogin I.V., Pugachev A.D., Lukyanova M.B., Rostovtseva I.A., Borodkin G.S., Stankevich N.V., Metelitsa A.V., Lukya-

- nov B.S. *Mendeleev Commun.* **2021**, *31*, 403–406. doi 10.1016/j.mencom.2021.04.040
61. Пугачев А.Д., Муханов Е.Л., Ожогин И.В., Козленко А.С., Метелица А.В., Лукьянов Б.С. *ХГС.* **2021**, *57*, 122–130. [Pugachev A.D., Mukhanov E.L., Ozhogin I.V., Kozlenko A.S., Metelitsa A.V., Lukyanov B.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *57*, 122–130.] doi 10.1007/s10593-021-02881-y
  62. Сальникова Т.В., Дмитриев М.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 652–653. [Sal'nikova T.V., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 657–658. doi 10.1134/S1070428018040243
  63. Lotlikar O.A., Dandekar S.N., Ramana M.M.V., Rathod S.V. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2021**, *47*, 199–207. doi 10.1134/S1068162021010131
  64. Погосян С., Погосян М. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 1821–1825. [Poghosyan S., Poghosyan M. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1821–1825.] doi 10.1134/S1070428019120029
  65. Погосян С.А., Погосян М.В., Арутюнян А.А. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 204–209. [Pogosyan S.A., Pogosyan M.V., Arutyunyan A.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 213–217.] doi 10.1134/S1070428020020062
  66. Patel N., Patel U., Dadhanian A. *Res. Chem. Intermed.* **2021**, *47*, 2189–2206. doi 10.1007/s11164-021-04405-x
  67. Чунаев Ю.М., Пржиялговская Н.М., Гальберштам М.А. *ХГС.* **1981**, 649–653. [Chunaev Y.M., Przhialgovskaya N.M., Gal'bershtam M.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1981**, *17*, 476–479. doi 10.1007/BF00505693
  68. Лаптев А.В., Беликов Н.Е., Лукин А.Ю., Строкач Ю.П., Барачевский В.А., Алфимов М.В., Демина О.В., Швец В.И., Складнев Д.А., Ходонов А.А. *Биоорг. хим.* **2008**, *34*, 276–284. [Laptev A.V., Belikov N.E., Lukin A.Yu., Strokach Yu.P., Varachevsky V.A., Alfimov M.V., Demina O.V., Shvets V.I., Skladnev D.A., Khodonov A.A. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2008**, *34*, 252–260.] doi 10.1134/S1068162008020179
  69. Пугачев А.Д., Ткачев В.В., Алдошин С.М., Макарова Н.И., Ростовцева И.А., Метелица А.В., Станкевич Н.В., Шилов Г.В., Лукьянов Б.С. *ЖОХ.* **2021**, *91*, 1027–1035. [Pugachev A.D., Tkachev V.V., Aldoshin S.M., Makarova N.I., Rostovtseva I.A., Metelitsa A.V., Stankevich N.V., Shilov G.V., Lukyanov B.S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, *91*, 1297–1304.] doi 10.1134/S1070363221070069
  70. Wang J., Rong Q., Zhao L., Pan X., Zhao L., Zhao K., Hu L. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 11240–11249. doi 10.1021/acs.joc.0c01315
  71. Zhao K., Zhi Y., Shu T., Valkonen A., Rissanen K., Enders D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12104–12108. doi 10.1002/anie.201606947
  72. Poornachandran M., Muruganantham R., Raghunathan R. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 141–150. doi 10.1080/00397910500333241
  73. Hui Y., Zhang Y., Li J., Yu B., Han B., Wang Y., Xia J., Zhang S., Chen W. *Tetrahedron.* **2021**, *93*, 132283. doi 10.1016/j.tet.2021.132283
  74. Барков А.Ю., Зимницкий Н.С., Коротаев В.Ю., Кутяшев И.Б., Мошкин В.С., Сосновских В.Я. *ХГС.* **2017**, *53*, 451–459. [Barkov A.Yu., Zimnitskiy N.S., Korotaev V.Yu., Kutyashev I.B., Moshkin V.S., Sosnovskikh V.Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 451–459.] doi 10.1007/s10593-017-2074-0
  75. Кутяшев И.Б., Барков А.Ю., Зимницкий Н.С., Коротаев В.Ю., Сосновских В.Я. *ХГС.* **2019**, *55*, 861–874. [Kutyashev I.B., Barkov A.Yu., Zimnitskiy N.S., Korotaev V.Yu., Sosnovskikh V.Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 861–874.] doi 10.1007/s10593-019-02550-1
  76. Коротаев В.Ю., Барков А.Ю., Ежикова М.А. Кодесс М.И., Сосновских В.Я. *ХГС.* **2015**, *51*, 531–540. [Korotaev V.Yu., Barkov A.Yu., Ezhikova M.A., Kodess M.I., Sosnovskikh V.Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 531–540.] doi 10.1007/s10593-015-1733-2
  77. Гатаулина А.Р., Гатауллин Р.Р. *ЖОХ.* **2020**, *90*, 1070–1101. [Gataullina A.R., Gataullin R.R. *Russ. J. Gen. Chem.* **2020**, *90*, 1255–1284.] doi 10.1134/S1070363220070130
  78. Kutyashev I.B., Ulitko M.V., Barkov A.Yu., Zimnitskiy N.S., Korotaev V.Yu., Sosnovskikh V.Ya. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 18495–18504. doi 10.1039/c9nj04498a
  79. Кутяшев И.Б., Барков А.Ю., Коротаев В.Ю., Сосновских В.Я. *ХГС.* **2019**, *55*, 529–540. [Kutyashev I.B., Barkov A.Yu., Korotaev V.Yu., Sosnovskikh V.Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 529–540.] doi 10.1007/s10593-019-02490-w
  80. Коротаев В.Ю., Барковский С.В., Кутяшев И.Б., Улитко М.В., Барков А.Ю., Зимницкий Н.С., Кочнев И.А., Сосновских В.Я. *ХГС.* **2021**, *57*, 679–690. [Korotaev V.Yu., Barkovskii S.V., Kutyashev I.B., Ulitko M.V., Barkov A.Yu., Zimnitskiy N.S., Kochnev I.A., Sosnovskikh V.Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *57*, 679–690.] doi 10.1007/s10593-021-02967-7
  81. Lei C.-W., Zhang C.-B., Wang Z.-H., Xie K.-X., Zhao J.-Q., Zhou M.-Q., Zhang X.-M., Xua X.-Y., Yuan W.-C. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 499–506. doi 10.1039/C9QO01039D
  82. Кутяшев И.Б., Кочнев И.А., Черепкова А.А., Кутяшев И.Б., Кочнев И.А., Черепкова А.А., Зимницкий Н.С., Барков А.Ю., Коротаев В.Ю., Сосновских В.Я. *ХГС.* **2020**, *56*, 1302–1313. [Kutyashev I.B.,

- Kochnev I.A., Cherepkova A.A., Zimnitskiy N.S., Barkov A.Yu., Korotaev V.Yu., Sosnovskikh V.Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 1302–1313. doi 10.1007/s10593-020-02815-0
83. Кутяшев И.Б., Улитко М.В., Барков А.Ю., Зимницкий Н.С., Коротаев В.Ю., Сосновских В.Я. *ХГС*. **2021**, *57*, 751–763. [Kutyashev I.B., Ulitko M.V., Barkov A.Y., Zimnitskiy N.S., Korotaev V.Yu., Sosnovskikh V.Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *57*, 751–763.] doi 10.1007/s10593-021-02979-3
84. Okino T., Hoashi Y., Takemoto Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672–12673. doi 10.1021/ja036972z
85. Liu X.-W., Chang S.-Q., Wang Q.-L., Chen S., Wang J.-X., Zhou W., Zhou Y. *Synthesis*. **2020**, *52*, 3018–3028. doi 10.1055/s-0040-1707895
86. Измest'ев А.Н., Газиева Г.А., Кравченко А.Н. *ХГС*. **2020**, *56*, 255–264. [Izmest'ev A.N., Gazieva G.A., Kravchenko A.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 255–264.] doi 10.1007/s10593-020-02654-z
87. Novotortsev V.K., Kukushkin M.E., Tafenko V.A., Zyk N.V., Beloglazkina E.K. *Mendeleev Commun.* **2020**, *30*, 320–321. doi 10.1016/j.mencom.2020.05.020
88. Павловска Т.Л., Липсон В.В., Шишкина С.В., Мусатов В.И., Борисов А.В., Мазепа А.В. *ХГС*. **2021**, *55*, 679–683. [Pavlovska, T.L., Lipson, V.V., Shishkina, S.V., Musatov V.I., Borisov A.V., Mazepa A.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *55*, 679–683.] doi 10.1007/s10593-019-02517-2
89. Liu X.-W., Yue J., Li Z., Wu D., Tian M.-Y., Wang Q.-L., Zhou Y. *Tetrahedron*. **2020**, *76*, 131678. doi 10.1016/j.tet.2020.131678
90. You Y., Lu W.-Y., Wang Z.-H., Chen Y.-Z., Xu X.-Y., Zhang X.-M., Yuan W.-C. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4453–4457. doi 10.1021/acs.orglett.8b01730
91. Gui H.-Z., Gao Y.-N., Wei Y., Shi M. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 10038–10043. doi 10.1002/chem.201801971
92. Xiong Y., Han X.-X., Lu Y., Wang H.-J., Zhang M., Liu X.-W. *Tetrahedron*. **2021**, *87*, 132112. doi 10.1016/j.tet.2021.132112
93. Zou C., Han Y., Zeng C., Zhang T.Y., Ye J., Song G. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 377–380. doi 10.1016/j.ccllet.2019.07.052
94. Liu S., Mao Q., Zhong Y., Xue J., Chen B., Zhao Q., Huang W. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *62*, 152687. doi 10.1016/j.tetlet.2020.152687
95. Bhaskara V.U., Shashank R., Krishna S., Tripathi N., Singh R.P. *Synthesis*. **2020**, *52*, 2551–2562. doi 10.1055/s-0040-1707907
96. Huanga T., Liua L., Wang Q., Wu M., Kong D. *Synthesis*. **2020**, *52*, 1387–1397. doi 10.1055/s-0039-1691597
97. Raju R., Raghunathan R., Arumugam N., Almansour A.I., Kumar R.S. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152661. doi 10.1016/j.tetlet.2020.152661
98. Павловска Т.Л., Липсон В.В., Шишкина С.В., Мусатов В.И., Ничаенко Ю.А., Доценко В.В. *ХГС*. **2017**, *53*, 460–467. [Pavlovska T.L., Lipson V.V., Shishkina S.V., Musatov V.I., Nichaenko J.A., Dotsenko V.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 460–467.] doi 10.1007/s10593-017-2075-z
99. Zhang M., Yang W., Li K., Sun K., Ding J., Yang L., Zhu C. *Synthesis*. **2019**, *51*, 3847–3858. doi 10.1055/s-0037-1611900
100. Budovská M., Tischlerová V., Mojžiš J., Kozlov O., Gondová T. *Monatsh. Chem.* **2020**, *151*, 63–77. doi 10.1007/s00706-019-02528-x
101. Wang Y., Wang X., Lin J., Yao B., Wang G., Zhao Y., Zhang X., Lin B., Liu Y., Cheng M., Liu Y. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1483–1492. doi 10.1002/adsc.201701576
102. de Lucas A.I., Vega J.A., Matesanz E., Linares M.L., Molina A.G., Tresadern G., Lavreysen H., Trabanco A.A., Cid J.M. *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, *11*, 303–308. doi 10.1021/acsmchemlett.9b00350
103. Lin H., Tan Y., Liu W.-J., Zhang Z.-C., Sun X.-W., Lin G.-Q. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4024–4026. doi 10.1039/C3CC40690C
104. Yang M.-C., Peng C., Huang H., Yang L., He X.-H., Huang W., Cui H.-L., He G., Han B. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6752–6755. doi 10.1021/acs.orglett.7b03516
105. Liu Q.-Q., Zheng C., You S.-L. *Tetrahedron*. **2021**, *77*, 131765. doi 10.1016/j.tet.2020.131765
106. Sharma G., Sharma R., Sharma M., Dandiad A., Bansal P. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2013**, *39*, 318–328. doi 10.1134/S106816201303014X
107. Lalitha A., Vinoth N., Vadivel P. *Synlett*. **2021**, *32*, 708–712. doi 10.1055/s-0040-1706682
108. Jin Q., Zhang J., Jiang C., Zhang D., Gao M., Hu S. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 8410–8416. doi 10.1021/acs.joc.8b01055
109. Wang Z.Y., Yang T., Chen R., Ma X., Liu H., Wang K.K. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 24288–24292. doi 10.1039/d0ra03806g
110. Moghaddam F.M., Eslami M., Siahpoosh A., Hoda G. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 10318–10323. doi 10.1039/C8NJ06345A
111. Gu B., Wu S., Xu H., Yang W., Liu Z., Deng W. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, *32*, 672–675. doi 10.1016/j.ccllet.2020.06.010

112. Kartikey K.D.D., Reddy M.S., Chowhan L.R. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152664. doi 10.1016/j.tetlet.2020.152664
113. Cheng B., Lia Y., Zua B., Wang T., Wang R., Li Y., Zhai H. *Tetrahedron.* **2019**, *75*, 130775. doi 10.1016/j.tet.2019.130775
114. Cheng B., Zu B., Bao B., Li Y., Wang R., Zhai H. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8228–8233. doi 10.1021/acs.joc.7b00990
115. Zhu M., Han Y., Liu C., Ma W., Yan C.-G. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 1554–1557. doi 10.1016/j.ccllet.2019.12.028
116. Sapnakumari M., Narayana B., Shashidhara K.S., Sarojini B.K. *J. Taibah Univ. Sci.* **2017**, *11*, 1008–1018. doi 10.1016/j.jtusci.2017.04.002
117. Зимницкий Н.С., Барков А.Ю., Кутяшев И.Б., Коротаев В.Ю., Сосновских В.Я. *ХГС.* **2021**, *57*, 743–750. [Zimnitskiy N.S., Barkov A.Yu., Kutyashev I.B., Korotaev V.Yu., Sosnovskikh V.Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *57*, 743–750.] doi 10.1007/s10593-021-02978-4
118. Коротаев В.Ю., Зимницкий Н.С., Деникаев А.Д., Барков А.Ю., Кутяшев И.Б., Сосновских В.Я. *ХГС.* **2021**, *57*, 81–91. [Korotaev V.Yu., Zimnitskiy N.S., Denikaev A.D., Barkov A.Yu., Kutyashev I.B., Sosnovskikh V.Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *57*, 81–91.] doi 10.1007/s10593-021-02871-0
119. Kuntiyong P., Kunita N., Inprung N., Phakdeeyothin K., Buaphan A., Thammaphichai K. *Tetrahedron.* **2020**, *76*, 131261. doi 10.1016/j.tet.2020.131261
120. Wu Y.-C., Cui B.-D., Long Y., Han W.-Y., Wan N.-W., Yuan W.-C., Chen Y.-Z. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 1702–1713. doi 10.1002/adsc.202001309
121. Chen L., He J. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 5203–5219. doi 10.1021/acs.joc.9b03164
122. Осипов Д.В., Демидов М.Р., Осянин В.А., Климович Ю.Н. *ХГС.* **2021**, *57*, 1045–1050. [Osipov D.V., Demidov M.R., Osyanin V.A., Klimochkin Y.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *57*, 1045–1050.] doi 10.1007/s10593-021-03020-3
123. Zhang J.-Q., Gao Y., Song J., Hu D., Miao M., Ren H. *Synlett.* **2021**, *32*, 626–630. doi 10.1055/a-1327-6388
124. Wang L., Cao W., Mei H., Hu L., Feng X. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4089–4093. doi 10.1002/adsc.201800937
125. Зайцева Е.Р., Смирнов А.Ю., Балеева Н.С., Баранов М.С. *ХГС.* **2021**, *57*, 695–899. [Zaitseva E.R., Smirnov A.Y., Baleeva N.S., Baranov M.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *57*, 695–699.] doi 10.1007/s10593-021-02969-5
126. Dong F., Wang X.S. *Heterocycl. Commun.* **2016**, *22*, 307–310. doi 10.1515/hc-2016-0116
127. Lou S.-J., Luo G., Yamaguchi S., An K., Nishiura M., Hou Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 20462–20471. doi 10.1021/jacs.1c10743
128. Зубенко А.А., Морковник А.С., Диваева Л.Н., Сочнев В.С., Демидов О.П., Бодряков А.Н., Фетисов Л.Н., Кононенко К.Н., Бодрякова М.А., Клименко А.И. *ЖОХ.* **2021**, *91*, 792–798. [Zubenko A.A., Morkovnik A.S., Divaeva L.N., Sochnev V.S., Demidov O.P., Bodryakov A.N., Fetisov L.N., Kononenko K.N., Bodryakova M.A., Klimenko A.I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, *91*, 792–798. doi 10.1134/S1070363221050066
129. Мандзюк Л.З., Матийчук В.С., Чабан Т.И., Боднарчук О.В., Матийчук Ю.Е., Обушак М.Д. *ХГС.* **2020**, *56*, 1485–1490. [Mandzyuk L.Z., Matiychuk V.S., Chaban T.I. Bodnarchuk O.V., Matiychuk J.E., Obushak M.D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 1485–1490. doi 10.1007/s10593-020-02842-x
130. Malpani Y., Achary R., Kim S.Y., Jeong H.C., Kim P., Han S.B., Kim M., Lee C.-K., Kim J.N., Jung Y.-S. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 534–544. doi 10.1016/j.ejmech.2013.01.015
131. Diyanatizadeh M.H., Yavari I. *J. Sulfur Chem.* **2016**, *37*, 54–60. doi 10.1080/17415993.2015.1089439
132. Karpov S.V., Kaukov Ya.S., Grigor'ev A.A., Nasakin O.E., Kaukova O.V., Tafeenko V.A. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3758–3764. doi 10.1039/C6OB00092D
133. Каюков Ю.С., Карпов С.В., Григорьев А.А., Каюкова О.В. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 1636–1639. [Kaukov Y.S., Karpov S.V., Grigor'ev A.A., Kayukova O.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1859–1861. doi 10.1134/S1070428020100322
134. Mousavi S.H., Mohammadzadeh M.R., Roshan Z., Jamaledini A., Arimitsu S. *ACS Omega.* **2020**, *5*, 18273–18288. doi 10.1021/acsomega.0c01934
135. Almansour A.I., Arumugam N., Kumar R.S. *J. King Saud Univ. Sci.* **2020**, *32*, 3059–3064. doi 10.1016/j.jksus.2020.08.013
136. Arumugam N., Almansour A.I., Kumar R.S., Dege N. *J. King Saud Univ. Sci.* **2020**, *32*, 2500–2504. doi 10.1016/j.jksus.2020.04.007
137. Воскобойник О.Ю., Коломоец О.С., Пальчиков В.А., Коваленко С.И., Беленичев И.Ф., Шишкина С.В. *ХГС.* **2017**, *53*, 1134–1147. [Voskoboynik O.Yu., Kolomoets O.S., Palchikov V.A., Kovalenko S.I., Belenichev I.F., Shishkina S.V. *Chem.*

- Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 1134–1147.] doi 10.1007/s10593-017-2184-8
138. Ghalib R.M., Mehdi S.H., Malla A.M., Bogdanovic G.A., Trifunovic S.R., Alam M.G. *Arabian J. Chem.* **2020**, *13*, 7338–7345. doi 10.1016/j.arabjc.2020.08.011
139. Морозов В.В., Рожкова Ю.С., Дмитриев М.В., Шкляев Ю.В. *ЖОрХ*, **2018**, *54*, 1849–1852. [Morozov V.V., Rozhkova Yu.S., Dmitriev M.V., Shklyayev Yu.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1864–1867.] doi 10.1134/S1070428018120266
140. Ge Y., Qin C., Bai L., Hao J., Liu J., Luan X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 18985–18989. doi 10.1002/anie.202008130
141. Hua J., Fang Z., Bian M., Ma T., Yang M., Liu C., He W., Zhu N., Yang Z., Guo K. *ChemSusChem.* **2020**, *3*, 2053–2059. doi 10.1002/cssc.202000098
142. Giustiniano M., Meneghetti F., Mercalli V., Varese M., Giustiniano F., Novellino E., Tron G.C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5332–5335. doi 10.1021/ol502515b
143. Ren D., Kuang G., Li X. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 1117–1120. doi 10.1007/s10593-019-02401-z
144. Yavari I., Askarian-Amiri M., Taheri Z. *Monatsh. Chem.* **2019**, *150*, 1093–1099. doi 10.1007/s00706-019-2367-3

## New Approaches to Synthesis of Aryl Fused Heterocycles Containing of a Spirocarbon Center

I. Z. Musabirov and R. R. Gataullin\*

*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences,  
prosp. Octyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia  
\*e-mail: gataullin@anrb.ru*

Received December 27, 2021; revised December 30, 2021; accepted December 31, 2021

The article describes the synthesis of new spiro-linked aryl-fused heterocyclic compounds from isatins, oxindoles, indenoquinoxolines by their interaction with nitroalkene, chalcone in the presence of proline, thioproline, amino acids, malononitrile, cyclic and acyclic alkane-1,3-diones or aldehydes, ethers. Some representatives are mentioned that exhibit various types of biological activity.

**Keywords:** spirocycles, isatin, indenoquinoxaline, proline, chromene, coumarin

# СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН И ИХ ИЗОСТЕРИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ФРАГМЕНТЫ: XV.<sup>1</sup> 1,1'-(АЛКИЛ-1, N-ДИИЛ)БИС[3-(АДАМАНТАН-1-ИЛ)]СЕЛЕНОМОЧЕВИНЫ

© 2022 г. Я. П. Кузнецов<sup>a</sup>, Д. А. Питушкин<sup>b</sup>, В. В. Бурмистров<sup>a</sup>, Г. М. Бутов<sup>a, b, \*</sup>

<sup>a</sup> ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» ВолгГТУ,  
Россия, 400005 Волгоград, просп. Ленина, 28

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

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

Поступила в редакцию 07.12.2021 г.

После доработки 18.12.2021 г.

Принята к публикации 27.12.2021 г.

Реакцией (адамantan-1-ил)изоселеноцианата с алифатическими диаминами синтезирована серия 1,1'-(алкил-1, n-диил)бис[3-(адамantan-1-ил)]селеномочевин с выходом 27–84%. Температура плавления полученных соединений составляет 105–164°C, что на ~ 80°C ниже уровня их изостерических аналогов с уреидной группой. 1,1'-(Алкил-1, n-диил)бис[3-(адамantan-1-ил)]селеномочевины являются перспективными ингибиторами растворимой эпоксидгидролазы человека hsEH.

**Ключевые слова:** адамантан, изоселеноцианат, селеномочевина, селен, растворимая эпоксидгидролаза, hsEH

**DOI:** 10.31857/S0514749222100020, **EDN:** JVCAGQ

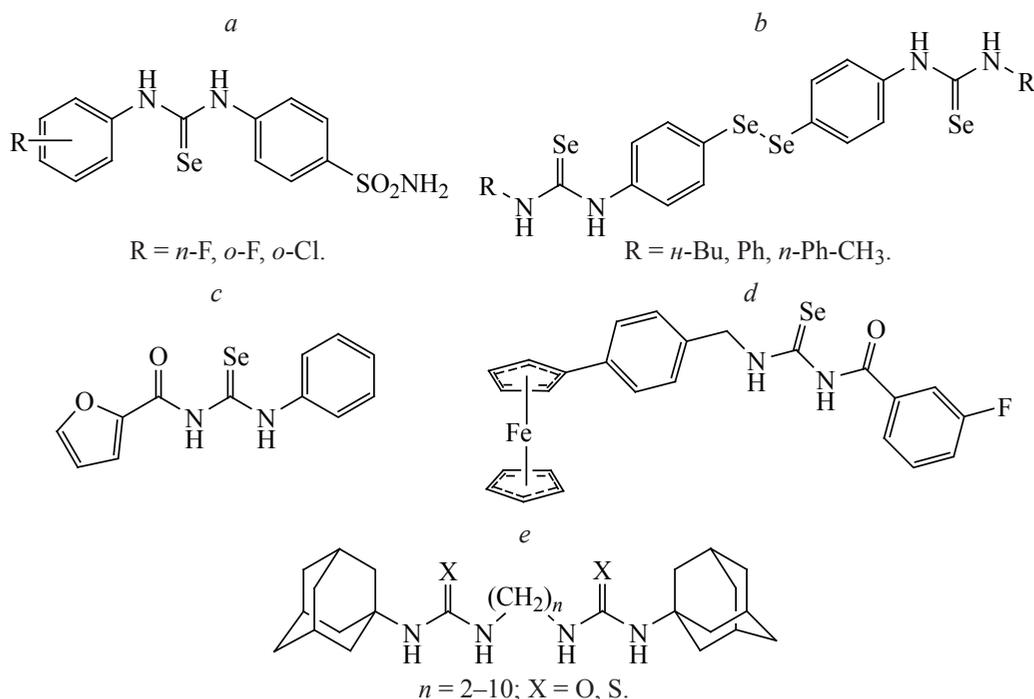
## ВВЕДЕНИЕ

Селеномочевины, как и их кислородсодержащие аналоги, находят применение в медицинской химии. Так 4-[3-(4-фторфенил)селеноуреидо]бензолсульфамид (рис. 1, *a*) и его производные изучаются как ингибиторы карбоангидразы-IX [2–4] и как средство против лейшманиоза [5]. Аналогичную активность проявляют и диселениды, содержащие селеноуреидную группу (рис. 1, *b*) [6, 7]. N-(Фенилкарбамоселеноил)фуран-2-карбоксамид (рис. 1, *c*) проявил активность в отношении клеток аденокарциномы шейки матки человека (HeLa S3) [8]. 1-(3-Фторбензоил)-3-(4-ферроценил-3-метилфенил)селеномочевина

(рис. 1, *d*) и ее производные находят применение как противораковые препараты [9, 10]. Соединения, содержащие сразу 2 селеноуреидные группы (рис. 1, *b*), испытываются в качестве хиральных сенсоров [11].

1,3-Дизамещенные мочевины и тиомочевины, содержащие фрагменты адамантана, являются мощными ингибиторами растворимой эпоксидгидролазы (hsEH) [12]. Ингибирование sEH в свою очередь позволяет проводить успешную терапию ряда социально значимых заболеваний почек, сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета [13–15]. В связи с этим представляет интерес синтез и исследование биологической активности 1,3-дизамещенных диселеномочевин, содержащих фрагмент адамантана.

<sup>1</sup> Сообщение XIV см. [1].



**Рис. 1.** Известные селеномочевины и 1,1'-(алкил-1,*n*-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)]мочевины и тиомочевины, обладающие биологической активностью

Ранее нами были получены 1,1'-(алкил-1,*n*-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)]мочевины [16] и их тиоаналоги (рис. 1, *e*) [17], проявившие высокую активность при ингибировании hsEH. В этой связи несомненный интерес представляет изостерическая замена атома халькогена на атом Se в указанной серии, как с точки зрения оценки их активности ингибирования, в том числе фосфатазного домена hsEH, так и изменения важных физико-химических свойств.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Адамантилизоселеноцианат (**2**) был синтезирован из адамантиламина (**1**) *one-pot* методом (схема 1), включающим 2 стадии [18]. На первой стадии воздействовали на амин **1** в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50%-ным раствором NaOH и CHCl<sub>3</sub> в присутствии катализатора межфазного переноса Aliquat 336.

К образовавшемуся на первой стадии промежуточному адамантилизонитрилу *in situ* прибавляли элементарный селен. После фильтрации через слой силикагеля органический слой отделяли и упаривали. Изоселеноцианат **2** очищали перекристаллизацией из этанола.

Проведение реакции с выделением изонитрила приводит к снижению выхода целевого изоселеноцианата на ~ 20–30%.

Изонитрил был выделен в чистом виде и охарактеризованы методом ГХ-МС {Ad-NC [*m/z* (*I*, %): 161 (38); 135 (100); 119 (10); 104 (18); 91 (31); 79 (50); 67 (10); 53 (9); 41 (14); τ<sub>удерж</sub> = 9.338 мин]}.

Изоселеноцианат **2** вводили в реакцию с диаминами **3a–i** для получения серии 1,1'-(алкил-1,*n*-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)]селеномочевин **4a–i** (схема 2). Реакцию проводили в среде диэтилового

#### Схема 1

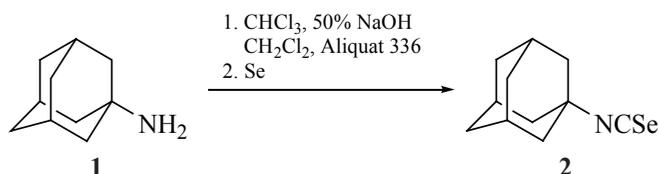
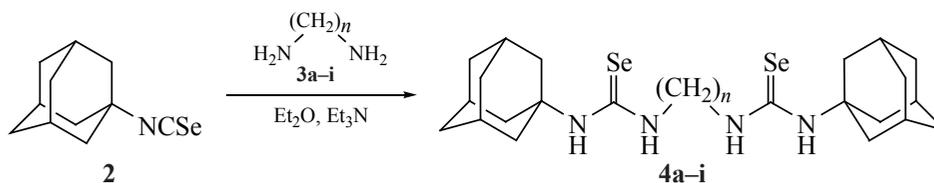


Схема 2



$n = 2$  (**4a**, 57%,  $\log P$  6.35); **3** (**4b**, 81%,  $\log P$  6.62); **4** (**4c**, 64%,  $\log P$  6.89);  
**5** (**4d**, 44%,  $\log P$  7.39); **6** (**4e**, 67%,  $\log P$  7.90); **7** (**4f**, 27%,  $\log P$  8.34);  
**8** (**4g**, 28%,  $\log P$  8.65); **9** (**4h**, 53%,  $\log P$  8.88); **10** (**4i**, 84%,  $\log P$  9.07).

эфир в присутствии эквимолярного количества триэтиламина при комнатной температуре в течение 8 ч.

После перемешивания эфир упаривали. К остатку прибавляли 0.1 н HCl и перемешивали в течение 30 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили в вакууме.

Структуру полученных соединений подтверждали методом ЯМР-спектроскопии  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  (соединение **4e**). В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **4a-i** присутствует 2 характерных сигнала протонов NH мочевиной группы. Сигнал в области 7.25–7.42 м.д. соответствует протону NH-группы, ближней к алмагантильному фрагменту. Сигнал в области 7.53–7.65 м.д. соответствует протону NH-группы, связанной с метиленовым мостиком. С увеличением длины мостика оба сигнала незначительно смещаются в более сильное поле.

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

Рассчитанный коэффициент липофильности  $\log P$  для соединений **4a-i** находится в пределах 6.35–9.07. По сравнению с аналогичными соединениями, содержащими уреидную группу, коэффициент липофильности полученных соединений выше на 1.32 единицы. Таким образом, замена ато-

ма кислорода халькогена на атом селена способствует повышению липофильности ( $\log P$ ).

Зависимость температуры плавления диселеномочевин от числа  $n$  представлена на рис. 2.

Температура плавления диселеномочевин **4a-i** находится в пределах 105–164°C с зигзагообразной тенденцией к снижению температуры с ростом метиленового спейсера, соединяющего 2 селеноуреидные группы. Подобное явление ранее наблюдалось в серии O- и S-димочевин аналогичного строения. Температура плавления соединения **4c** на 88°C ниже, чем O-аналога [16], и на 56°C выше, чем S-аналога [17].

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные триэтиламин (BioUltra  $\geq 99.5\%$ , CAS 121-44-8), 1,2-диаминоэтан ( $\geq 99\%$ , CAS 107-15-3), 1,3-диаминопропан ( $\geq 99\%$ , CAS 109-76-2), 1,4-диаминобутан (99%, CAS 110-60-1), 1,5-диаминопентан ( $\geq 97\%$ , CAS 462-94-2), 1,6-диаминогексан (98%, CAS 124-09-4), 1,7-диаминогептан (98%, CAS 646-19-5), 1,8-диаминооктан (98%, CAS 373-44-4), 1,10-диаминодекан (97%, CAS 646-25-3) производства фирмы «Sigma-Aldrich»; 1,9-диаминононан (98%, CAS 646-24-2) производства фирмы «Alfa Aesar» использовали без очистки.

Синтез всей серии диселеномочевин проводили одновременно на шейкере Heidolph Multi Reax,

Химические сдвиги протонов NH в зависимости от атома халькогена в группе NH–C(X)–NH

Связь	Химический сдвиг $^1\text{H}$ , м.д.		
	Атом халькогена X		
	O [16]	S [17]	Se
H–N <sup>1</sup>	5.42	5.95	7.27
H–N <sup>2</sup>	5.61	6.04	7.56

снабженном насадкой для установки 26 пробирок, в полипропиленовых пробирках (типа Фалькон) объемом 10 мл.

Коэффициент липофильности ( $\log P$ ) рассчитан с помощью программы Molinspiration (<http://www.molinspiration.com>) © Molinspiration Cheminformatics.

Строение полученных соединений подтверждали с помощью ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и элементного анализа. Масс-спектры регистрировали на хромато-масс-спектрометре «Agilent GC 7820A/MSD 5975» (Agilent Technologies, США). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  выполнены на Bruker Avance 600 (Bruker Corporation, США) в растворителе ДМСО- $d_6$ ; химические сдвиги  $^1\text{H}$  приведены относительно  $\text{SiMe}_4$ . Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400» (Perkin-Elmer, США). Температуры плавления определены на приборе OptiMelt MPA100 (Stanford Research Systems, США).

**1,1'-(Этан-1,2-диил)бис[3-(адамantan-1-ил)-селеномочевина] (4a).** К 0.2 г (0.83 ммоль) адимантилизоселеноцианата (**2**) в 5 мл безводного диэтилового эфира прибавляли 0.025 г (0.416 ммоль) 1,2-диаминоэтана (**3a**) и 0.1 мл триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали на шейкере в течение 8 ч, после чего эфир упаривали. К остатку прибавляли 10 мл 0.1 н  $\text{HCl}$  и перемешивали в течение 30 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили в вакууме. Выход 0.127 г (57%), т.пл. 147–148°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.59–1.65 м (12H, Ad), 1.99–2.09 м (12H, Ad), 2.16 с (6H, Ad), 3.60 уш.с (4H, 2NH–CH<sub>2</sub>), 7.42 уш.с (2H, 2NH), 7.65 уш.с (2H, 2NH). Найдено, %: C 53.35; H 7.10; N 10.40.  $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{Se}_2$ . Вычислено, %: C 53.33; H 7.09; N 10.37. *M* 540.52.

**1,1'-(Пропан-1,3-диил)бис[3-(адамantan-1-ил)-селеномочевина] (4b).** Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г соединения **2** и 0.0308 г 1,3-диаминопропана (**3b**). Выход 0.186 г (81%), т.пл. 158–159°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.56–1.66 м (12H, Ad), 1.67–1.74 м (2H, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>), 2.03 с (6H, Ad), 2.13 с (12H, Ad), 3.51 уш.с (4H, 2NH–CH<sub>2</sub>), 7.28 уш.с (2H, 2NH), 7.58 уш.с (2H, 2NH). Найдено, %: C 54.18; H 7.30; N

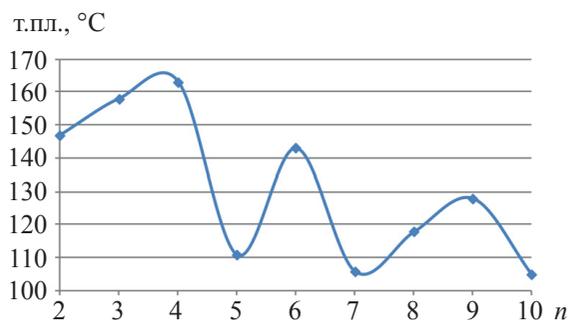


Рис. 2. Зависимость температуры плавления т.пл. ди-селеномочевин от числа метиленовых групп  $n$

10.07.  $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{Se}_2$ . Вычислено, %: C 54.15; H 7.27; N 10.10. *M* 554.54.

**1,1'-(Бутан-1,4-диил)бис[3-(адамantan-1-ил)-селеномочевина] (4c).** Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г соединения **2** и 0.036 г 1,4-диаминобутана (**3c**). Выход 0.1503 г (64%), т.пл. 163–164°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.47–1.63 м (4H, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>), 1.56–1.66 м (12H, Ad), 2.03 с (6H, Ad), 2.13 с (12H, Ad), 3.50 уш.с (4H, 2NH–CH<sub>2</sub>), 7.27 уш.с (2H, 2NH), 7.56 уш.с (2H, 2NH). Найдено, %: C 54.90; H 7.48; N 9.90.  $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{Se}_2$ . Вычислено, %: C 54.92; H 7.45; N 9.85. *M* 568.57.

**1,1'-(Пентан-1,5-диил)бис[3-(адамantan-1-ил)-селеномочевина] (4d).** Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г соединения **2** и 0.0425 г 1,5-диаминопентана (**3d**). Выход 0.105 г (44%), т.пл. 111–112°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.30 с (2H, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>), 1.47–1.63 м (4H, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>), 1.56–1.66 м (12H, Ad), 2.03 с (6H, Ad), 2.13 с (12H, Ad), 3.50 уш.с (4H, 2NH–CH<sub>2</sub>), 7.26 уш.с (2H, 2NH), 7.54 уш.с (2H, 2NH). Найдено, %: C 55.70; H 7.57; N 9.60.  $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{Se}_2$ . Вычислено, %: C 55.66; H 7.61; N 9.62. *M* 582.60.

**1,1'-(Гексан-1,6-диил)бис[3-(адамantan-1-ил)-селеномочевина] (4e).** Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г соединения **2** и 0.0483 г 1,6-диаминогексана (**3e**). Выход 0.167 г (67%), т.пл. 143–144°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.26 с (4H, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>), 1.47–1.63 м (4H, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>), 1.56–1.66 м (12H, Ad), 2.01 с (6H, Ad), 2.12 с (12H, Ad), 3.50 уш.с (4H, 2NH–CH<sub>2</sub>), 7.22 уш.с (2H, 2NH), 7.50 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$

(ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 15.62 (2C, 2CH<sub>2</sub>), 29.52 с (2C, Ad), 26.62 (2C, 2CH<sub>2</sub>), 29.67 с (Ad), 31.29 с (2C, Ad), 36.61 с (2C, Ad), 41.60 с (2C, Ad), 44.88 с (Ad), 46.36 (2C, 2CH<sub>2</sub>). Найдено, %: С 56.35; Н 7.80; N 9.35. C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>Se<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 56.37; Н 7.77; N 9.39. *M* 596.62.

**1,1'-(Гептан-1,7-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)селеномочевина] (4f)**. Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г соединения **2** и 0.0542 г 1,7-диаминогептана (**3f**). Выход 0.069 г (27%), т.пл. 106–107°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.30 с (6H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.47–1.63 м (4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.56–1.66 м (12H, Ad), 2.03 с (6H, Ad), 2.13 с (12H, Ad), 3.50 уш.с (4H, 2NH-CH<sub>2</sub>), 7.24 уш.с (2H, 2NH), 7.51 уш.с (2H, 2NH). Найдено, %: С 57.00; Н 7.92; N 9.15. C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>N<sub>4</sub>Se<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 57.04; Н 7.92; N 9.18. *M* 610.65.

**1,1'-(Октан-1,8-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)селеномочевина] (4g)**. Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г соединения **2** и 0.06 г 1,8-диаминооктана (**3g**). Выход 0.073 г (28%), т.пл. 118–119°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.27 с (8H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.47–1.63 м (4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.56–1.66 м (12H, Ad), 2.03 с (6H, Ad), 2.13 с (12H, Ad), 3.50 уш.с (4H, 2NH-CH<sub>2</sub>), 7.22 уш.с (2H, 2NH), 7.49 уш.с (2H, 2NH). Найдено, %: С 57.65; Н 8.10; N 9.00. C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>Se<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 57.68; Н 8.07; N 8.97. *M* 624.68.

**1,1'-(Нонан-1,9-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)селеномочевина] (4h)**. Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г соединения **2** и 0.0658 г 1,9-диаминононана (**3h**). Выход 0.139 г (53%), т.пл. 128–129°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.25 с (10H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.47–1.63 м (4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.56–1.66 м (12H, Ad), 2.03 с (6H, Ad), 2.13 с (12H, Ad), 3.50 уш.с (4H, 2NH-CH<sub>2</sub>), 7.23 уш.с (2H, 2NH), 7.50 уш.с (2H, 2NH). Найдено, %: С 58.33; Н 8.25; N 8.75. C<sub>31</sub>H<sub>52</sub>N<sub>4</sub>Se<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 58.30; Н 8.21; N 8.77. *M* 638.71.

**1,1'-(Декан-1,10-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)селеномочевина] (4i)**. Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г соединения **2** и 0.0716 г

1,10-диаминодекана (**3i**). Выход 0.229 г (84%), т.пл. 105–106°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.26 с (12H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.47–1.63 м (4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.56–1.66 м (12H, Ad), 2.03 с (6H, Ad), 2.13 с (12H, Ad), 3.50 уш.с (4H, 2NH-CH<sub>2</sub>), 7.25 уш.с (2H, 2NH), 7.53 уш.с (2H, 2NH). Найдено, %: С 58.90; Н 8.30; N 8.55. C<sub>32</sub>H<sub>54</sub>N<sub>4</sub>Se<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 58.88; Н 8.34; N 8.58. *M* 652.73.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В мягких условиях получена серия 1,1'-(алкил-1,*n*-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)селеномочевин]. Температура плавления синтезированных соединений находится ниже уровня температуры плавления их изостерических аналогов с уреидной группой на ~80°C. Полученные соединения будут исследованы в качестве ингибиторов эпексидгидролазного и фосфатазного доменов растворимой эпексидгидролазы человека.

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ярослав Петрович Кузнецов, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1933-2684>

Дмитрий Андреевич Питушкин, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5441-9291>

Владимир Владимирович Бурмистров, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8547-9166>

Геннадий Михайлович Бутов, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0839-4513>

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бурмистров В.В., Мохов В.М., Данилов Д.В., Файзуллин Р.Р., Бутов Г.М. *ЖОрХ*. **2022**, *58*, 235–247. [Burmistrov V.V., Mokhov V.M., Danilov D.V., Fayzullin R.R., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 259–267.] doi 10.1134/S1070428022030022

2. Angeli A., Ferraroni M., Da'dara A.A., Selleri S., Pinteala M., Carta F., Skelly P.J., Supuran C.T. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 10418–10428. doi 10.1021/acs.jmedchem.1c00840
3. Ciccone V., Filippelli A., Angeli A., Supuran C.T., Morbidelli L. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 2983. doi 10.3390/ijms21082983
4. Genah S., Angeli A., Supuran C.T., Morbidelli L. *Pharmacol. Res.* **2020**, *159*, 104964. doi 10.1016/j.phrs.2020.104964
5. Al-Tamimia A.M.S., Etxebeste-Mitxeltoarena M., Sanmartín C., Jiménez-Ruiz A., Syrjänen L., Parkkila S., Selleri S., Carta F., Angeli A., Supuran C.T. *Bioorg. Chem.* **2019**, *86*, 339–345. doi 10.1016/j.bioorg.2019.01.069
6. Díaz M., Palop J.A., Sanmartín C., Lizarraga E. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2017**, *127*, 1663–1674. doi 10.1007/s10973-016-5645-x
7. Díaz M., de Lucio H., Moreno E., Espuelas S., Aydillo C., Jiménez-Ruiz A., Toro M.Á., Gutiérrez K.J., Martínez-Merino V., Cornejo A., Palop J.A., Sanmartín C., Plano D. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2019**, *63*. doi 10.1128/AAC.02200-18
8. Musthafa M., Konakanchi R., Ganguly R., Balachandran C., Aoki S., Sreekanth A. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2021**, *39*, 4346–4361. doi 10.1080/07391102.2020.1778531
9. Hussain R.A., Badshah A., Tahir M.N., Lal B., Khan I.A. *Austral. J. Chem.* **2013**, *66*, 626–634. doi 10.1071/CH12570
10. Hussain R.A., Badshah A., Pezzuto J.M., Ahmed N., Kondratyuk T.P., Park E.J. *J. Photochem. Photobiol. B.* **2015**, *148*, 197–208. doi 10.1016/j.jphotobiol.2015.04.024
11. Bian G., Yang S., Huang H., Zong H., Song L., Fan H., Sun X. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 932–938. doi 10.1039/C5SC03780H
12. Hwang S.H., Wecksler A.T., Zhang G., Morisseau C., Nguyen L.V., Fu S.H., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 3732–3737. doi 10.1016/j.bmcl.2013.05.011
13. Wagner K.M., McReynolds C.B., Schmidt W.K., Hammock B.D. *Pharmacol. Ther.* **2017**, *180*, 62–76. doi 10.1016/j.pharmthera.2017.06.006
14. Inceoglu B., Jinks S.L., Ulu A., Hegedus C.M., Georgi K., Schmelzer K.R., Wagner K., Jones P.D., Morisseau C., Hammock B.D. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2008**, *105*, 18901–18906. doi 10.1073/pnas.0809765105
15. Fleming I., Rueben A., Popp R., Fisslthaler B., Schrodter S., Sander A., Haendeler J., Falck J.R., Morisseau C., Hammock B.D., Busse R. *Arterioscler. Thromb Vasc. Biol.* **2007**, *27*, 2612–2618. doi 10.1161/ATVBAHA.107.152074
16. 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
17. 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
18. Zakrzewski J., Huras B., Kiekweska A. *Synthesis.* **2016**, *48*, 85–96. doi 10.1055/s-0035-1560481

**Synthesis and Properties of 1,3-Disubstituted Ureas  
and its Isosteric Analogs Containing Polycyclic Fragments:  
XV. Synthesis and Properties  
of 1,1'-(Alkyl-1,*n*-diyl)bis(3-(adamantan-1-yl)selenoureas**

**Y. P. Kuznetsov<sup>a</sup>, D. A. Pitushkin<sup>b</sup>, V. V. Burmistrov<sup>a</sup>, and G. M. Butov<sup>a, b, \*</sup>**

<sup>a</sup> *Volgograd state technical university (VSTU), prosp. Lenina, 28, Volgograd, 400005 Russia*

<sup>b</sup> *Volzhsky polytechnic institute (branch) VSTU, ul. Engelsa, 42a, Volzhsky, 404121 Russia*

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

Received December 7, 2021; revised December 18, 2021; accepted December 27, 2021

The reaction of (adamantan-1-yl) isoselenocyanate with aliphatic diamines led to a series of 1,1'-(alkyl-1,*n*-diyl)-bis[3-(adamantan-1-yl)] selenoureas in 27–84% yield. Compounds mp are 105–164°C, which is ~ 80°C lower than the mp of their isosteric analogs with a urea group. 1,1'-(Alkyl-1,*n*-diyl)bis[3-(adamantan-1-yl)] selenoureas are promising soluble human epoxide hydrolase (sEH) inhibitors.

**Keywords:** isoselenocyanate, selenourea, selenium, soluble epoxide hydrolase, sEH

# СИНТЕЗ СПИРОСОЧЛЕНЕННЫХ *N*-ТОЗИЛ-2-ИМИНО[ЦИКЛОАЛКАН-3,1-БЕНЗОКСАЗИНОВ]

©2022 г. И. З. Мусабилов, Р. Р. Гатауллин\*

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение  
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,  
\*e-mail: gataullin@anrb.ru

Поступила в редакцию 19.11.2021 г.

После доработки 20.12.2021 г.

Принята к публикации 31.12.2021 г.

Описан синтез новых спиросочлененных с циклоалканами бензоксазинов из *N*-тозил-*N*-(2-циклоалк-1-ен-1-илфенил)-*N'*-фенилмочевин. При взаимодействии этих карбамидов с йодом при комнатной температуре образуются *N*-тозилаты 2'-иодзамещенных 2-имино-спиро[бензоксазинциклоалканов].

**Ключевые слова:** бензоксазин, спироциклы, иодциклизация, мочевины, фенилизоцианат

**DOI:** 10.31857/S0514749222100032, **EDN:** JVFTAC

## ВВЕДЕНИЕ

Синтез и изучение свойств арилконденсированных гетероциклов [1–4], в том числе шестичленных 3,1-бензоксазогетероциклов, является привлекательным направлением исследований в органической химии [5–7]. Интерес к соединениям этого ряда обусловлен их распространением в природе [8, 9], а также биологической значимостью (антиоксидантная [10], противоопухолевая [11], противовирусная (ВИЧ-1, эфавиренз, *Efavirenz*) [12], анксиолитическая активность (этифоксин, *Etifoxine*) [13, 14]). Производные 3,1-бензоксазина находят применение также при получении других биологически активных соединений [15–29].

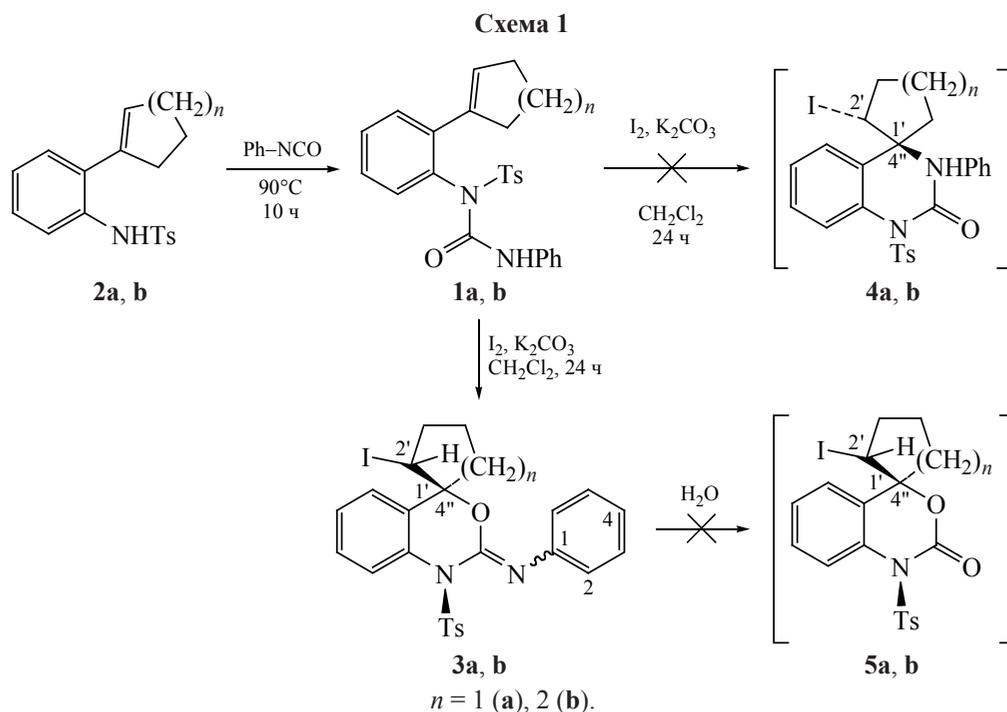
В области синтеза арилконденсированных гетероциклов достигнуты значительные успехи. Получены соединения с экзоциклической двойной связью при атоме C<sup>4</sup> [30], 4-оксо- [31, 32], 4-монозамещенные, 4*H*- и 4,4-диалкилзамещенные [33–36], в том числе спиросочлененные [37]. Известны примеры образования бензоксазинов при скелетных трансформациях азотсодержащих гетероциклов [38]. Бензоксазины привлекают внимание в составе комплексных соединений [39, 40].

В синтезе 4-алкилзамещенных 3,1-бензоксазинов, наряду с производными 2-аминобензилового спирта [41–43], используются также производные 2-аминостирола [44], из которых синтезированы и спиро[4-циклоалкил-4*H*-3,1-бензоксазины], их нитро- [45], а также [2-гидрокси-4- или 2-галоген-4-циклоалкильные] производные [46–54].

В качестве биологически активных субстанций интерес представляют 4-имино- [55, 56] и 2-иминобензоксазины [57, 58]. В представленной работе приводятся результаты исследований по синтезу спиросочлененных 4*H*-2-иминобензоксазинов. С этой целью были синтезированы *N*-тозил-*N*-циклоалкенилфенилмочевины **1a**, **b** из циклоалкенилсульфонамидов **2a** [59] и **2b** [60–62] реакцией с фенилизоцианатом.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для получения бензоксазинов из мочевины **1a**, **b** нами была использована широко применяемая в синтезе различных гетероциклов методика галогенциклизации [63–65]. Реакция мочевины **1a**, **b** с молекулярным йодом легко протекает с образованием продуктов 6-экзо-циклизации **3a**, **b** с неопределенной геометрией расположения заместителей при двойной связи N=C<sup>2</sup>". Альтернативное



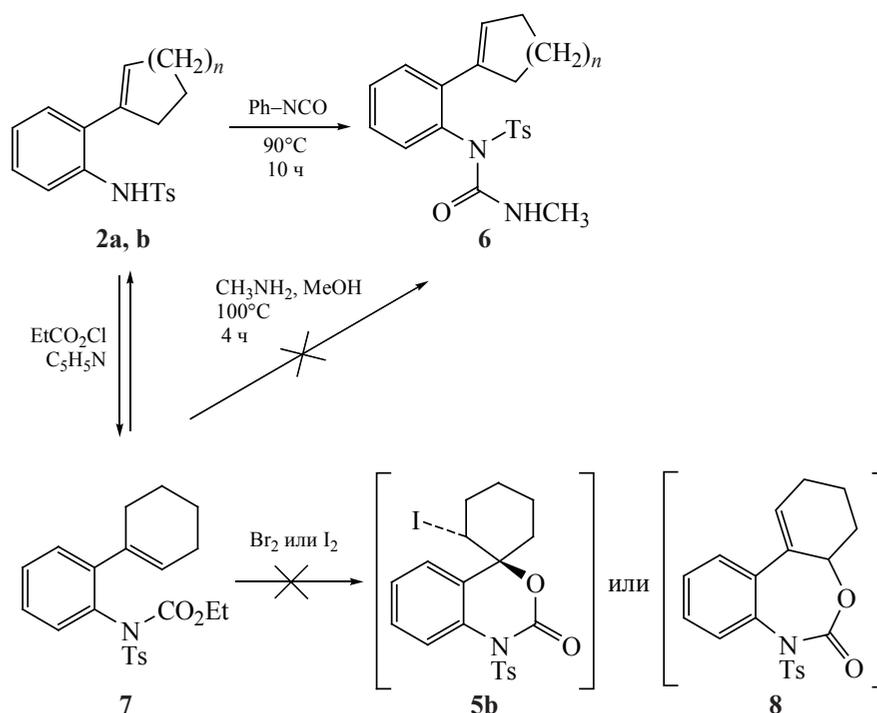
направление циклизации с образованием новой N–C-связи, приводящее к спироциклическому хиначолину **4a, b**, не реализуется (схема 1). Это предположение сделано на основании ЯМР НМВС  $^1\text{H}$ – $^{15}\text{N}$  экспериментов, в спектрах которых кросс-пик сигналов атома азота  $\text{N}^{3'}$  с протоном  $\text{H}^{2'}$  предполагаемого хиначолина **4a, b** отсутствует. В то же время кросс-пик сигнала анилинового атома азота N ( $\delta$  213.876 м.д.) с протонами  $\text{H}^2$  и  $\text{H}^6$  ( $\delta$  6.98 м.д.) анилинового фрагмента в этом НМВС  $^1\text{H}$ – $^{15}\text{N}$  спектре ЯМР достаточно интенсивен.

Особый интерес вызывает стереохимия синтезированных анилинобензоксазинов **3**. Вероятно, тозилльная группа и группа  $\text{H}-\text{C}^2-\text{I}$ , спироочлененного с гетероциклическим ядром углеводородного кольца, располагаются на одной стороне плоскости бензоксазина. Возможно, при данных условиях этот продукт реакции существует в виде такого единственного стереоизомера. Поскольку в NOESY спектре бензоксазина **3b** обнаружен довольно интенсивный и единственный кросс-пик пространственного взаимодействия протона  $\text{H}^{2'}$  с протонами  $\text{H}^{2''}, 6''$  тозилного звена. В то же время кросс-пики возможного пространственного взаимодействия метиленовых протонов циклоалканового фрагмента, расположенных на противоположной стороне, отсутствуют.

Попытка получения *N*-метилированного аналога метиламмонолизом этоксикарбонилированного имида **7** нагреванием с метиламином в метаноле в запаянной ампуле оказалась безуспешной. В этом случае происходит ретро-деэтоксикарбонилирование этого сульфилкарбамата до исходного тозилата **2b** (схема 2). Попытка использовать этоксикарбамат **7** в реакции иодциклизации также не увенчалась успехом. Сульфилкарбамат **7** не взаимодействует с молекулярным йодом в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , следов бензоксазина **5b** или бензоксазепинона **8** в реакционной смеси не обнаружено. После обработки реакционной смеси карбамат **7** остается в неизменном виде.

В условиях масс-спектрометрии (APCI) протонированные молекулярные ионы  $[\text{M} + \text{H}]^+$  обоих бензоксазинов с  $m/z$  559 и 573 а.е. ( $I_{\text{отн}}$  100%) достаточно стабильны. Уменьшение размера спиро-конденсированного углеводородного кольца бензоксазина способствует значительному сдвигу сигнала спироуглеродного атома в слабое поле. Разница в химических сдвигах циклогексенильного **3b** ( $\delta$  82.66 м.д.) и циклопентанового **3a** ( $\delta$  93.84 м.д.) гомологов значительна, и этот сдвиг характерен для структуры, в которой четвертичный углеродный атом связан с атомом кислорода. Ранее [66] было показано, что в случае замены атома кислорода на

Схема 2



атом азота в циклопентенильном гомотеле химический сдвиг спироуглеродного атома существенно смещается в область сильного поля ( $\delta$  71.5 м.д.,  $\Delta\delta$  при сравнении химических сдвигов бензоксазина **3a** и хиначолина превышает 20 м.д.). В то же время размеры спироочлененных с гетероциклом углеводородных колец на химические сдвиги иодзамещенных атомов углерода  $C^{2'}$  влияют незначительно. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  спирогетероциклов **3a, b** дублетные сигналы этих атомов представлены в довольно узком диапазоне 32.99–34.25 м.д.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Реагенты и растворители были использованы без дополнительной очистки. Препаративное хроматографическое разделение продуктов реакции проводили на силикагеле МН 60 (35–75 мкм) с последующим анализом методом ТСХ на пластинках Сорбфил, ЗАО «Сорбполимер» (Краснодар, Россия), проявление парами йода. Температуры плавления определены на столике Voetius и не исправлены. ИК спектры записаны на спектрофотометре с преобразователем Фурье IRPrestige-21 Shimadzu. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны в  $\text{CDCl}_3$  на приборе Bruker Avance III при 500.13 и

125.13 МГц соответственно. Для корректного отнесения сигналов в спектрах ЯМР использовали спектральные методы гомо- и гетероядерной корреляции COSY, HMBC, HSQC. Химический сдвиг в м.д. указан относительно сигналов растворителя, откалиброванных для  $\text{CDCl}_3$  следующим образом:  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CHCl}_3$ ) 7.26 м.д.,  $\delta_{\text{C}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 77.2 м.д. Масс-спектры получены на приборе Shimadzu LCMS-2010EV, колонка Luna 5 $\mu\text{C}$  (18) 150 $\times$ 4.6 мм, сорбент октадецилсилан, подвижная фаза  $\text{MeCN-H}_2\text{O}$ , 95:5, или  $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ , 95:5. Элементный анализ выполнен на приборе CHNS Elemental Analyzer EURO EA-3000. Содержание галогена определяли колбовым методом Шенигера с последующим потенциометрическим титрованием.

***N*-(Анилинокарбонил)-*N*-(2-циклоалк-1-ен-1-илфенил)-4-метилбензолсульфонамиды **1a, b** (общая методика).** К раствору 1 ммоль тозилата **2a** (0.313 г) или **2b** (0.327 г) в 3 мл бензола добавляли 0.12 г (1 ммоль) фенилизотиоцианата и реакционную смесь нагревали при кипении 5 ч в круглодонной колбе с обратным холодильником, снабженной трубкой с хлоридом кальция. После этого часть бензола упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (7 г, элюент  $\text{C}_6\text{H}_6$ ).

***N*-(Анилинокарбонил)-*N*-(2-циклопент-1-ен-1-илфенил)-4-метилбензолсульфонамид (1а).**

Выход 0.19 г (45%), бесцветные кристаллы из EtOH, т.пл. 140–141°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup> (KBr): 3406, 1699, 1505, 1437, 1350, 1162. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 2.43 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.85–1.95, 2.53–2.62, 2.72–2.80 м (6H, 3CH<sub>2</sub>), 6.98 д (2H, H<sup>2''</sup>,<sup>6''</sup>, *J* 7.3 Гц), 6.07 с (1H, H<sup>2''</sup>), 7.25–7.32 м (5H<sub>аром</sub>), 7.35 д (2H, H<sup>2,6</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.41–7.48 м (2H<sub>аром</sub>), 7.83 с (1H, NH), 7.85 д (2H, H<sup>3,5</sup>, *J* 8.0 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 21.72 (CH<sub>3</sub>), 23.56, 33.78, 35.77 (C<sup>3''</sup>, C<sup>4''</sup>, C<sup>5''</sup>), 124.50, 127.87, 130.15, 130.17, 131.04, 132.14 (C<sup>3'</sup>, C<sup>4'</sup>, C<sup>5'</sup>, C<sup>6'</sup>, C<sup>2''</sup>, C<sup>4''</sup>), 129.52, 129.07, 128.82, 120.19 (C<sup>2,6</sup>, C<sup>3,5</sup>, C<sup>2''</sup>,<sup>6''</sup>, C<sup>3''</sup>,<sup>5''</sup>), 23.56, 33.78, 35.77 (C<sup>3''</sup>, C<sup>4''</sup>, C<sup>5''</sup>), 132.30, 136.44, 137.14, 139.76, 139.84, 144.92 (C<sup>1</sup>, C<sup>4</sup>, C<sup>1'</sup>, C<sup>2'</sup>, C<sup>1''</sup>, C<sup>1'''</sup>), 150.50 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 433.2 (100) [*M* + H]<sup>+</sup>, 312.2 (100) [*M* – OCNPh]<sup>-</sup>. C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.

***N*-(Анилинокарбонил)-*N*-(2-циклогекс-1-ен-1-илфенил)-4-метилбензолсульфонамид (1б).**

Выход 0.21 г (47%), аморфный порошок. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.61–1.69 м, 1.70–1.74 м, 2.12–2.17 м, 2.29–2.34 м (8H, 4CH<sub>2</sub>), 2.45 с (3H, CH<sub>3</sub>), 5.77 с (1H, H<sup>2''</sup>), 7.11–7.07 м (2H<sub>аром</sub>), 7.26–7.37 м (8H<sub>аром</sub>), 7.44 т (1H<sub>аром</sub>, *J* 7.5 Гц), 7.88 д (2H, H<sup>3,5''</sup>, *J* 8.5 Гц), 7.89 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 21.61 (CH<sub>3</sub>), 21.74, 22.94, 25.58, 29.39 (C<sup>3''</sup>, C<sup>4''</sup>, C<sup>5''</sup>, C<sup>6''</sup>), 120.04, 124.40, 127.57, 128.50, 129.02, 129.59, 130.02, 130.17, 130.44 (C<sup>2,6</sup>, C<sup>3,5</sup>, C<sup>3'</sup>, C<sup>4'</sup>, C<sup>5'</sup>, C<sup>6'</sup>, C<sup>2''</sup>,<sup>6''</sup>, C<sup>3''</sup>,<sup>5''</sup>, C<sup>4''</sup>), 132.61, 135.37, 136.84, 137.11, 144.76, 146.26 (C<sup>1</sup>, C<sup>4</sup>, C<sup>1'</sup>, C<sup>2'</sup>, C<sup>1''</sup>, C<sup>1'''</sup>), 150.59 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 447 (100) [*M* + H]<sup>+</sup>, 326 (100) [*M* – OCNPh]<sup>-</sup>. C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.

**Спиро[3,1-бензоксазинциклоалканы] 3а, б** (общая методика). Суспензию 0.3 ммоль мочевины **1а** (0.13 г) или **1б** (0.134 г), I<sub>2</sub> (0.55 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.28 г, 2 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) перемешивали на магнитной мешалке в течение 24 ч, контролировали ход реакции с помощью ТСХ (элюент C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>). *R<sub>f</sub>* менее полярного гетероцикла **3а** или **3б** выше, чем *R<sub>f</sub>* исходной мочевины. После исчезновения карбамата **1а** или **1б** к реакционной смеси добавляли раствор тиосульфата натрия (10 мл, 5%) и перемешивали в течение 5 мин, продукт экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 мл). Органический слой промывали водой (10 мл), сушили MgSO<sub>4</sub>. Растворитель упаривали в вакууме, остаток хро-

матографировали на колонке с силикагелем (2 г, элюент C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>).

***N*-(2'*R*\*,4'*S*\*)-{2'-Иод-1-[(4'''-метилфенил)-сульфонил]спиро[3'',1''-бензоксазин-4'',1'-циклопентан]-2''(1*H*)-илиден}анилин (3а).** Выход 0.13 г (80%), бесцветные кристаллы из MeOH, т.пл. 153–154°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup> (KBr): 1683, 1457, 1362, 1183, 1172, 761, 580. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 2.51 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.62–1.71, 1.95–2.05, 2.24–2.31, 2.38–2.47, 2.83–2.92 м (6H, 3CH<sub>2</sub>), 4.73 д (1H, H<sup>2'</sup>, *J* 6.2 Гц), 6.86 д (2H, H<sup>2,6</sup>, *J* 7.7 Гц), 7.04 т (1H, H<sup>4</sup>, *J* 7.4 Гц), 7.22–7.26 м (4H<sub>аром</sub>), 7.28 т (1H<sub>аром</sub>, *J* 7.2 Гц), 7.37 д (1H<sub>аром</sub>, *J* 7.0 Гц), 7.38–7.45 м (3H<sub>аром</sub>), 7.55 д (1H, H<sup>8''</sup>, *J* 8.0 Гц), 8.22 д (2H, H<sup>3''</sup>,<sup>5''</sup>, *J* 8.3 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 21.80 (CH<sub>3</sub>), 20.57, 32.48, 37.15 (C<sup>3'</sup>, C<sup>4'</sup>, C<sup>5'</sup>), 32.99 (C<sup>2'</sup>), 93.84 (C<sup>4',1'</sup>), 122.29 (C<sup>2,6</sup>), 122.97 (C<sup>8''</sup>), 123.57 (C<sup>4'</sup>), 125.25, 126.14, 129.21 (C<sup>5''</sup>, C<sup>6''</sup>, C<sup>7''</sup>), 128.48 (C<sup>3,5</sup>), 129.40 (C<sup>3''</sup>,<sup>5''</sup>), 129.47 (C<sup>2''</sup>,<sup>6''</sup>), 131.63 (C<sup>4a''</sup>), 133.62 (C<sup>8a''</sup>), 136.84 (C<sup>1''</sup>), 141.43 (C<sup>2''</sup>), 145.00 (C<sup>4''</sup>), 145.33 (C<sup>1</sup>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 559.2 (100) [*M* + H]<sup>+</sup>, 312.2 (5) [*M* – I – OCNPh]<sup>+</sup>, 312 (100) [*M* – I – OCNPh]<sup>-</sup>, 417 (60), 344.3 (25), 328.2 (80). C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.

***N*-(2'*R*\*,4'*S*\*)-{2'-Иод-1-[(4'''-метилфенил)-сульфонил]спиро[3'',1''-бензоксазин-4'',1'-циклогексан]-2''(1*H*)-илиден}анилин (3б).** Выход 0.14 г (82%), бесцветные кристаллы из MeOH, т.пл. 154–156°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.37–1.78 м (6H, 3CH<sub>2</sub>), 1.85 д.д (1H, H<sup>3'</sup><sub>eq</sub>, *J* 3.0, 13.5 Гц), 2.47 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.77 д.т (1H, H<sup>3'</sup><sub>ax</sub>, *J* 5.0, 13.5 Гц), 4.87 с (1H, H<sup>2'</sup>), 6.98 д (2H, H<sup>2,6</sup>, *J* 7.7 Гц), 7.04 т (1H, H<sup>4</sup>, *J* 7.4 Гц), 7.23–7.28 м (4H<sub>аром</sub>), 7.40 д (3H<sub>аром</sub>, *J* 8.1 Гц), 7.53 д (1H, H<sup>8''</sup>, *J* 8.1 Гц), 8.22 д (2H, H<sup>3''</sup>,<sup>5''</sup>, *J* 8.1 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 20.35, 20.76, 30.18, 31.51 (C<sup>3'</sup>, C<sup>4'</sup>, C<sup>5'</sup>, C<sup>6'</sup>), 21.76 (CH<sub>3</sub>), 34.25 (C<sup>2'</sup>), 82.66 (C<sup>4',1'</sup>), 122.58 (C<sup>2,6</sup>), 122.87 (C<sup>8''</sup>), 123.58 (C<sup>4'</sup>), 125.27, 126.62, 128.81 (C<sup>5''</sup>, C<sup>6''</sup>, C<sup>7''</sup>), 128.36 (C<sup>3,5</sup>), 129.25 (C<sup>3''</sup>,<sup>5''</sup>), 129.42 (C<sup>2''</sup>,<sup>6''</sup>), 132.79 (C<sup>4a''</sup>), 133.59 (C<sup>8a''</sup>), 136.81 (C<sup>1''</sup>), 140.98 (C<sup>2''</sup>), 144.94 (C<sup>4''</sup>), 145.19 (C<sup>1</sup>). Спектр ЯМР <sup>15</sup>N,  $\delta$ , м.д.: 144.72, 213.88. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 573.1 (100) [*M* + H]<sup>+</sup>, 326 (40) [*M* – I – O=C=NPh]<sup>+</sup>, 417 (14) [*M* – H<sub>3</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>]<sup>-</sup>, 326 (100) [*M* – I – OCNPh]<sup>-</sup>. C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.

**Этил(2-циклогекс-1-ен-1-илфенил)[(4-метилфенил)сульфонил]карбамат (7).** К раствору

соединения **2b** (0.65 г, 2 ммоль) в пиридине (3 мл) при перемешивании добавляли этилхлорформиат (0.26 г, 2.6 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь выдерживали 24 ч, добавляли воду (10 мл), перемешивали, растворитель упаривали в вакууме. К остатку добавляли воду (10 мл) и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 мл), органическую фазу отделяли, промывали водой (10 мл), сушили MgSO<sub>4</sub>. Растворитель упаривали в вакууме. Остаток (0.76 г) очищали на колонке с силикагелем (4 г, элюент C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>). Выход 0.6 г (75%). Белые кристаллы из MeOH, т.пл. 138–139°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup> (KBr): 1727, 1360, 1278, 1236, 1177, 581. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.13 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.2 Гц), 1.56–1.63, 1.66–1.75, 2.15–2.18, 2.26–2.28 м (8H, 4CH<sub>2</sub>), 2.46 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.17–4.05 м (2H, H<sup>2A</sup>, H<sup>2B</sup>), 5.78 с (1H, H<sup>1''</sup>), 7.12 д (1H<sub>аром</sub>, *J* 7.6 Гц), 7.26–7.31 м (2H<sub>аром</sub>), 7.35 д (2H, H<sup>2',6'</sup>, *J* 8.2 Гц), 7.39 т (1H<sub>аром</sub>, *J* 7.6 Гц), 7.96 д (2H, H<sup>3',5'</sup>, *J* 8.2 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 14.13, 21.70 (2CH<sub>3</sub>), 21.79, 22.96, 25.54, 29.23 (C<sup>3'''</sup>, C<sup>4'''</sup>, C<sup>5'''</sup>, C<sup>6'''</sup>), 63.27 (C<sup>2</sup>), 127.27, 128.19, 129.24, 129.27, 129.45, 129.53, 129.82 (C<sup>2',6'</sup>, C<sup>3',5'</sup>, C<sup>3''</sup>, C<sup>4''</sup>, C<sup>5''</sup>, C<sup>6''</sup>, C<sup>2'''</sup>), 133.30, 135.58, 136.80, 144.62, 145.44 (C<sup>1'</sup>, C<sup>4'</sup>, C<sup>1''</sup>, C<sup>2''</sup>, C<sup>1'''</sup>), 152.57 (NCO<sub>2</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 400 (100) [*M* + H]<sup>+</sup>. C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>S.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен способ получения спиросочлененных *N*-тозилзамещенных 2-имино-3,1-бензоксазинов через последовательные реакции *N*-тозилатов 2-(1-циклоалкен-1-ил)анилинов с фенилизоцианатом и циклизацию полученного аддукта под действием молекулярного йода.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Спектральный анализ выполнен на оборудовании Центра коллективного пользования Уфимского института химии РАН.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено в рамках программы «Новые подходы и усовершенствование известных стратегий направленного синтеза поли-, би- и моноциклических N,N-, N,O-, S,O-содержащих гетероциклов с выявлением их биологической, антикоррозионной активностей и разработкой технологии практической реализации полученных соединений с соответствующими свойствами». государственное задание (номер госрегистрации темы в ЕГИСУ 122031400274-4).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Козлов Н.Г., Терешко А.Б. *ЖОрХ*. **2016**, *52*, 707–712. [Kozlov N.G., Tereshko A.B. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 694–700.] doi 10.1134/S1070428016050134
2. Степаков А.В., Бойцов В.М., Ларина А.Г., Молчанов А.П. *ЖОрХ*. **2014**, *50*, 400–404. [Stepakov A.V., Boitsov V.M., Larina A.G., Molchanov A.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 389–393.] doi 10.1134/S1070428014030154
3. Тарантин А.В., Глушков В.А., Супоницкий К.Ю., Кудряшов А.А., Майорова О.А., Толстиков А.Г. *ЖОрХ*. **2010**, *46*, 1474–1484. [Tarantin A.V., Glushkov V.A., Suponitskii K.Yu., Kudryashov A.A., Maiorova O.A., Tolstikov A.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 1479–1489.] doi 10.1134/S1070428010100076
4. Петров А.А., Касаточкин А.Н., Емелина Е.Е., Нелюбина Ю.В., Антипин М. Ю. *ЖОрХ*. **2009**, *45*, 1403–1414. [Petrov A.A., Kasatochkin A.N., Emelina E.E., Nelyubina Yu.V., Antipin M.Yu. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 1390–1401.] doi 10.1134/S1070428009090139
5. Финашина Е.Д., Ткаченко О.П., Старцева А.Ю., Красовский В.Г., Кустов Л.М., Белецкая И.П. *Изв. АН. Сер. хим.* **2015**, *64*, 2796–2801. [Finashina E.D., Tkachenko O.P., Startseva A.Y., Krasovsky V.G., Kustov L.M., Beletskaya I.P. *Russ. Chem. Bull.* **2015**, *64*, 2796–2801.] doi 10.1007/s11172-015-1228-4
6. Pavlidis V.H., Perry P.J. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 533–548. doi 10.1080/00397919408011504
7. Lang M., Wang J. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 1367–1371. doi 10.1039/c9qo00094a
8. Gala F., D'Auria M.V., De Marino S., Sepe V., Zollo F., Smith C.D., Keller S.N., Zampella A. *Tetrahedron*. **2009**, *65*, 51–56. doi 10.1016/j.tet.2008.10.076
9. Wu P.-L., Hsu Y.-L., Jao C.-W. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1467–1470. doi 10.1021/np060395l
10. Haneen D.S.A., Gouhar R.S., Hashem H.E., Youssef A.S.A. *Synth. Commun.* **2019**, *49*, 2840–2855. doi 10.1080/00397911.2019.1646288
11. Hekal M.H., Abu El-Azm F.S.M. *Synth. Commun.* **2018**, *48*, 2391–2402. doi 10.1080/00397911.2018.1490433
12. Radesca L.A., Lo Y.S., Moore J.R., Pierce M.E. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 4373–4384. doi 10.1080/00397919708005064
13. Poisbeau P., Gazzo G., Calvel L. *World J. Biol. Psychiatry.* **2018**, *19*, 36–45. doi 10.1080/15622975.2018.1468030

14. Gazzo G, Salgado Ferrer M, Poisbeau P. *PLoS ONE*. **2021**, *16*, e0248092. doi 10.1371/journal.pone.0248092
15. Ramadan S.K., El-Ziaty A.K., El-Helw E.A.E. *Synth. Commun.* **2021**, *51*, 1272–1283. doi 10.1080/00397911.2021.1879152.
16. Abd-Alaziz A.M., Sallam H.A., Youssef A.S.A., El-Naggar A.M. *Synth. Commun.* **2020**, *50*, 879–892. doi 10.1080/00397911.2020.1725574
17. Арутюнян А.А., Гукасян Г.Т., Паносян А.А., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Данагулян Г.Г. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 1453–1460. [Harutyunyan A.A., Gukasyan G.T., Panosyan H.A., Tamazyan R.A., Ayvazyan A.G., Danagulyan G.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1363–1369.] doi 10.1134/S107042801909015X
18. El-hashash A., El-Naggar A.M., El-Bordany E.A., Marzouk M.I., Nawar T.M.S. *Synth. Commun.* **2016**, *46*, 1230–1241. doi 10.1080/00397911.2016.1194998
19. El-Hashash M.A., Elshahawi M.M., Ragab E.A., Nagdy S. *Synth. Commun.* **2015**, *45*, 2240–2250. doi 10.1080/00397911.2015.1074697
20. Mahmoud M.R., Derbala H.A.Y. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 1516–1529. doi 10.1080/00397910903098722
21. Лаева А.А., Носова Е.В., Липунова Г.Н., Головченко А.В., Адонин Н.Ю., Пармон В.Н., Чарушин В.Н. *ЖОрХ*. **2009**, *45*, 925–932. [Laeva A.A., Nosova E.V., Lipunova G.N., Golovchenko A.V., Adonin N.Yu., Parmon V.N., Charushin V.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 913–920.] doi 10.1134/S1070428009060190
22. Mahmoud M.R., El-Bordany E.A., Azab M.E., Soliman E.A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2007**, *182*, 1275–1289. doi 10.1080/10426500601160785
23. Alexandre F.-R., Berecibar A., Wrigglesworth R., Perreux L., Guillon J., Léger J.-M., Thiéry V., Besson T. *Tetrahedron*. **2005**, *61*, 8288–8294. doi 10.1016/j.tet.2005.06.023
24. Kawai K., Uno H., Fujimoto D., Shibata N. *Helv. Chim. Acta*. **2021**, *104*, e2000217. doi 10.1002/hlca.202000217
25. Wang Q., Li T.-R., Lu L.-Q., Li M.-M., Zhang K., Xiao W.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8360–8363. doi 10.1021/jacs.6b04414
26. Li T.-R., Tan F., Lu L.-Q., Wei Y., Wang Y.-N., Liu Y.-Y., Yang Q.-Q., Chen J.-R., Shi D.-Q., Xiao W.-J. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 5500. doi 10.1038/ncomms6500
27. Punna N., Das P., Gouverneur V., Shibata N. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1526–1529. doi 10.1021/acs.orglett.8b00237
28. Das P., Gondo S., Nagender P., Uno H., Tokunaga E., Shibata N. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 3276–3281. doi 10.1039/C7SC05447E
29. Dehbandi B., Hossaini Z., Mirjafari Z., Zardoost M.R. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, *57*, 4200–4209. doi 10.1002/jhet.4127
30. Лихачева Н.А., Гатауллин Р.Р. *ХГС*. **2019**, *55*, 710–703. [Likhacheva N.A., Gataullin R.R. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 701–703.] doi 10.1007/s10593-019-02524-3
31. Ma S., Li J., Sun Y., Zhao J., Zhao X., Yang X., Zhang L., Wang L., Zhou Z. *Tetrahedron*. **2006**, *62*, 7999–8005. doi 10.1016/j.tet.2006.06.033
32. Bahmani A., Sharafi-Kolkeshvandi M., Nikpour F. *Chin. Chem. Lett.* **2012**, *23*, 434–437. doi 10.1016/j.ccllet.2012.01.028
33. Sheng J., Su X., Cao C., Chen C. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 501–504. doi 10.1039/c6qo00012f
34. Kobayashi, K., Fukamachi, S., Kobayashi, A., Gotoh, A. *Helv. Chim. Acta*. **2012**, *95*, 1561–1565. doi 10.1002/hlca.201200096
35. Kobayashi K., Yokoi Y., Komatsu T., Konishi H. *Tetrahedron*. **2010**, *66*, 9336–9339. doi 10.1016/j.tet.2010.10.010
36. He P., Wu J., Nie Y.-B., Ding M.-W. *Tetrahedron*. **2009**, *65*, 8563–8570. doi 10.1016/j.tet.2009.08.022
37. Попов Ю.В., Мохов В.М., Танкабекян Н.А. *ЖОХ*. **2013**, *83*, 2067–2068. [Popov Y.V., Mokhov V.M., Tankabekyan N.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2013**, *83*, 2350–2351.] doi 10.1134/s1070363213120268
38. Klásek A., Kořístek K., Polis J., Košmrlj J. *Tetrahedron*. **2000**, *56*, 1551–1560. doi 10.1016/s0040-4020(00)00057-0
39. Апеньшева Т.Е., Пушкарева К.С., Болотин С.Н., Фролов В.Ю., Колоколов Ф.А., Громачевская Е.В., Бородавко А.А., Косулина Т.П. *ЖОрХ*. **2006**, *76*, 675–679. [Apenysheva T.E., Pushkareva K.S., Bolotin S.N., Frolov V.Y., Kolokolov F.A., Gromachevskaya E.V., Borodavko A.A., Kosulina T.P. *Russ. J. Gen. Chem.* **2006**, *76*, 641–644.] doi 10.1134/s1070363206040244
40. Сазонова Е.В., Артемов А.Н., Фаерман В.И., Аксенова Н.А., Тимофеева А.А., Зайцева Ю.А., Сомов Н.В., Гришина Н.Ю. *Изв. АН. Сер. хим.* **2021**, *70*, 171–178. [Sazonova E.V., Artemov A.N., Faerman V.I., Aksenova N.A., Timofeeva A.A., Zaytseva Yu.A., Somov N.V., Grishina N.Yu. *Russ. Chem. Bull.* **2021**, *70*, 171–178.] doi 10.1007/s11172-021-3073-y
41. Nishiyama Y., Naitoh Y., Sonoda N. *Synlett*. **2004**, 886–888. doi 10.1055/s-2004-820018
42. Громачевская Е.В., Пушкарева К.С., Беспалов А.В., Стрелков В.Д. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 1211–1214. [Gromachevskaya E.V., Pushkareva K.S., Bepalov A.V., Strelkov V.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1225–1227.] doi 10.1134/S1070428018080171

43. Громачевская Е.В., Квитковский Ф.В., Косулина Т.П., Кульневич В.Г. *ХГС*. **2003**, *39*, 163–183. [Gromachevskaya E.V., Kvitkovskii F.V., Kosulina T.P., Kul'nevich V.G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, *39*, 137–155.] doi 10.1023/A:1023731120551
44. Chu X.-Q., Xu X.-P., Meng H., Ji S.-J. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 67829–67832. doi 10.1039/C5RA14729H
45. Андриянова О.А., Складчиков Д.А., Гагауллин Р.Р. *ЖОрХ*. **2013**, *49*, 904–908. [Andriyanova O.A., Skladchikov D.A., Gataullin R.R. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 890–894.] doi 10.1134/S1070428013060158
46. Wang Y.-M., Wu J., Hoong C., Rauniyar V., Toste F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12928–12931. doi 10.1021/ja305795x
47. Гагауллин Р.Р., Насыров М.Ф., Дьяченко Д.И., Фатыхов А.А., Шитикова О.В., Спирихин Л.В., Абдрахманов И.Б. *Изв. АН. Сер. хим.* **2002**, *51*, 118–121. [Gataullin R.R., Nasyrov M.F., Dyachenko D.I., Fatykhov A.A., Shitikova O.V., Spirikhin L.V., Abdrakhmanov I.B. *Russ. Chem. Bull.* **2002**, *51*, 124–127.] doi 10.1023/A:1015074016576
48. Гагауллин Р.Р., Насыров М.Ф., Абдрахманов И.Б., Толстиков Г.А. *ЖОрХ*. **2002**, *38*, 1577–1584. [Gataullin R.R., Nasyrov M.F., Abdrakhmanov I.B., Tolstikov G.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 1525–1533.] doi 10.1023/A:1022572909355
49. Гагауллин Р.Р., Афонькин И.С., Фатыхов А.А., Абдрахманов И.Б. *ХГС*. **2002**, *38*, 367–371. [Gataullin R.R., Afon'kin I.S., Fatykhov A.A., Abdrakhmanov I.B. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, *38*, 331–335.] doi 10.1023/A:1015643505772
50. Гагауллин Р.Р., Насыров М.Ф., Иванова Е.В., Кабальнова Н.Н., Абдрахманов И.Б. *ЖОрХ*. **2002**, *38*, 799–800. [Gataullin R.R., Nasyrov M.F., Ivanova E.V., Kabal'nova N.N., Abdrakhmanov I.B. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 763–764.] doi 10.1023/A:1019696030069
51. Гагауллин Р.Р., Афонькин И.С., Фатыхов А.А., Спирихин Л.В., Тальвинский Е.В., Абдрахманов И.Б. *Изв. АН. Сер. хим.* **2001**, *50*, 633–638. [Gataullin R.R., Afon'kin I.S., Fatykhov A.A., Spirikhin L.V., Tal'vinskii E.V., Abdrakhmanov I.B. *Russ. Chem. Bull.* **2001**, *50*, 659–664.] doi 10.1023/A:1011312912357
52. Гагауллин Р.Р., Афонькин И.С., Фатыхов А.А., Спирихин Л.В., Абдрахманов И.Б. *Изв. АН. Сер. хим.* **2001**, *50*, 2355–2356. [Gataullin R.R., Afon'kin I.S., Fatykhov A.A., Spirikhin L.V., Abdrakhmanov I.B. *Russ. Chem. Bull.* **2001**, *50*, 2466–2467.] doi 10.1023/A:1015020604764
53. Гагауллин Р.Р., Афонькин И.С., Фатыхов А.А., Спирихин Л.В., Абдрахманов И.Б. *Изв. АН. Сер. хим.* **2000**, *49*, 118–120. [Gataullin R.R., Afon'kin I.S., Fatykhov A.A., Spirikhin L.V., Abdrakhmanov I.B. *Mendeleev Commun.* **2001**, *11*, 201–203. doi 10.1070/MC2001v011n05ABEH001490
54. Гагауллин Р.Р., Афонькин И.С., Павлова И.В., Абдрахманов И.Б., Толстиков Г.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **1999**, *48*, 398–400. [Gataullin R.R., Afon'kin I.S., Pavlova I.V., Abdrakhmanov I.B., Tolstikov G.A. *Russ. Chem. Bull.* **1999**, *48*, 396–397.] doi 10.1007/BF02494577
55. Kobayashi K., Hashimoto H., Matsumoto M., Inouchi H. *Tetrahedron*. **2014**, *70*, 6398–6401. doi 10.1016/j.tet.2014.07.043
56. Aradi K., Novák Z. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 371–376. doi 10.1002/adsc.201400763
57. Beutner G., Wertjes W., Ayers S., Gao Q., Simmons E. *Synthesis*. **2018**, *50*, 4453–4461. doi 10.1055/s-0037-1610140
58. Shen G., Chen D., Zhang Y., Sun M., Chen K., Jin C., Li K., Bao W. *Tetrahedron*. **2012**, *68*, 166–172. doi 10.1016/j.tet.2011.10.075
59. Гагауллин Р.Р., Насыров М.Ф., Абдрахманов И.Б., Толстиков Г.А. *ЖОрХ*. **2002**, *38*, 1577–1585. [Gataullin R.R., Nasyrov M.F., Abdrakhmanov I.B., Tolstikov G.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 1525–1533.] doi 10.1023/A:1022572909355
60. Li Y.-L., Li J., Ma A.-L., Huang Y.-N., Deng J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3841–3851. doi 10.1021/acs.joc.5b00090
61. Ortgies S., Breder A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2748–2751. doi 10.1021/acs.orglett.5b0115
62. Гагауллин Р.Р., Сотников А.М., Спирихин Л.В., Абдрахманов И.Б. *ЖОрХ*. **2005**, *41*, 730–737. [Gataullin R.R., Sotnikov A.M., Spirikhin L.V., Abdrakhmanov I.B. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 715–722.] doi 10.1007/s11178-005-0231-x
63. Giofrè S., Sala R., Beccalli E.M., Presti L.L., Brogginì G. *Helv. Chim. Acta*. **2019**, *102*, e1900088. doi 10.1002/hlca.201900088
64. Ким Д.Г., Петрова К.Ю., Фролова Т.В., Шарутин В.В., Овчинникова И.Г., Ежикова М.А., Кодесс М.И. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 1420–1425. [Kim D.G., Petrova K.Yu., Frolova T.V., Sharutin V.V., Ovchinnikova I.G., Ezhikova M.A., Kodess M.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1333–1337.] doi 10.1134/S1070428019090112
65. Ким Д.Г., Фролова Т.В., Петрова К.Ю., Шарутин В.В. *ЖОХ*. **2019**, *89*, 707–711. [Kim D.G., Frolova T.V., Petrova K.Y., Sharutin V.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, *89*, 901–905.] doi 10.1134/S1070363219050074
66. Gataullin R.R., Afon'kin I.S., Fatykhov A.A., Spirikhin L.V., Abdrakhmanov I.B. *Mendeleev Commun.* **2001**, *11*, 201–203. doi 10.1070/MC2001v011n05ABEH001490

# Synthesis of Spiro-linked *N*-Tosyl-2-imino[cycloalkane-3,1-benzoxazines]

I. Z. Musabirov and R. R. Gataullin\*

*Ufa Institute of Chemistry of Russian Academy of Sciences, prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia*  
\*e-mail: gataullin@anrb.ru

Received November 19, 2021; revised December 20, 2021; accepted December 31, 2021

The article describes the synthesis of new spiro-fused [benzoxazine-cycloalkanes] from *N*-tosyl-*N*-(2-cycloalk-1-en-1-ylphenyl)-*N'*-phenylureas. Upon interaction of these carbamides with iodine at room temperature, *N*-tosylates of 2'-iodo-substituted 2-imino-spiro[benzoxazine-cycloalkanes] are formed.

**Keywords:** benzoxazine, spirocycles, iodocyclization, ureas, phenyl isocyanate, imine

# СИНТЕЗ И АНТИМОНОАМИНОКСИДАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4,4-ДИМЕТИЛ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНА

© 2022 г. А. А. Агемян\*, Ж. С. Арустамян, Р. Э. Маркарян, Г. А. Паносян, А. С. Григорян, Г. В. Гаспарян

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

Поступила в редакцию 28.12.2021 г.  
После доработки 25.03.2022 г.  
Принята к публикации 26.03.2022 г.

Действием на *N*-бензил-2-метилпроп-2-ен-1-амин смесью концентрированной серной и 85%-ной фосфорной кислот синтезирован 4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин. Взаимодействием последнего с хлорангидридами ароматических кислот и последующим восстановлением амидов получены *N*-арилалкилзамещенные тетрагидроизохинолины. Реакцией присоединения 4,4-диметилтетрагидроизохинолина по двойной связи акрилонитрила и акриламида выделены производные тетрагидроизохинолин-2-илпропионовой кислоты. *N*-Метилаллилпроизводные 3-(бензиламино)пропанамида и 1-бензил-3-фенилтиомочевины действием смеси кислот переведены в соответствующие 2-функционально замещенные тетрагидроизохинолины.

**Ключевые слова:** бензиламин, 3-хлор-2-метилпроп-1-ен, тетрагидроизохинолин, пропионовая кислота, дигидроизохинолинкарботиоамид

**DOI:** 10.31857/S0514749222100044, **EDN:** JVPRRS

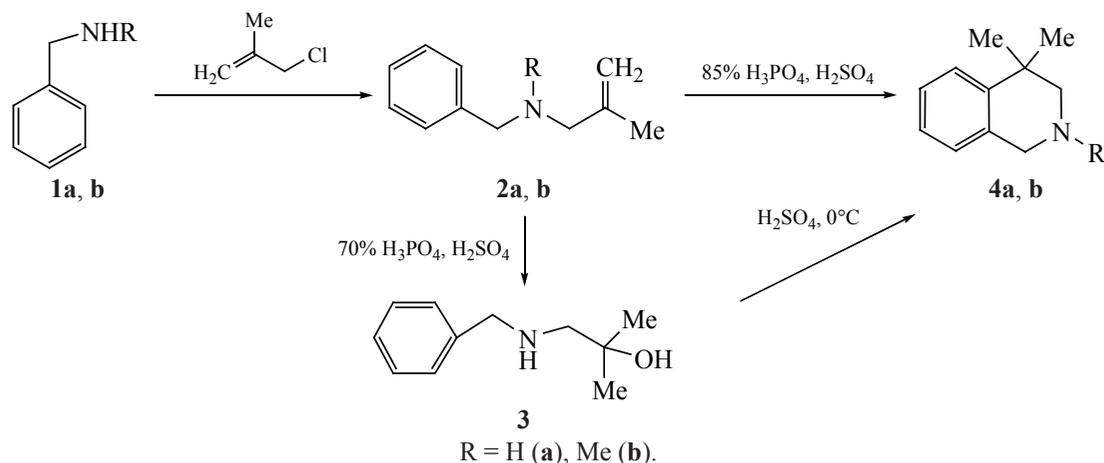
## ВВЕДЕНИЕ

Большой интерес к медицинской химии изохинолиновых алкалоидов и их производных в первую очередь обусловлен высокой биологической активностью этого класса гетероциклов и их повсеместным распространением в природе [1, 2]. Структура тетрагидроизохинолина составляет основу многих биологически активных соединений и синтетических лекарственных препаратов, обладающих спазмолитическими, анальгетическими, противовоспалительными, противосудорожными, антибактериальными, противогрибковыми, противоопухолевыми и другими свойствами [3–7]. Поэтому интерес к подобным структурам продолжает оставаться в сфере внимания и по сей день [8, 9].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящая работа относится к синтезу новых замещенных по атому азота производных тетрагидроизохинолина, содержащих 2 метильные группы в положении 4. Классический путь построения структуры тетрагидроизохинолина основан на использовании арилэтиламинов, содержащих электронодонорные заместители, – это реакции Померанца–Фрича, Пикте–Шпенглера, Бишлера–Напиральского [10]. В литературе описаны методы синтеза 4,4-диметилтетрагидроизохинолина восстановлением либо 4,4-диметилдигидроизохинолина, либо 4,4-диметилизохинолин-3-она, полученных на основе 2-метил-2-фенилпропионитрила [11–13]. Нами для синтеза 4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина в качестве исходного использован бензиламин **1a**,

Схема 1



конденсацией которого с 3-хлор-2-метилпроп-1-еном (металлилхлоридом) получен металлилзамещенный бензиламин **2a**. Наряду с монозамещенным производным, в результате реакции алкилирования образуется также диаллилзамещенный продукт, присутствие которого обнаружено в спектре ЯМР. Трехкратная перегонка реакционной смеси позволяет получить целевое соединение **2a** с выходом 60%. При использовании в качестве исходного амина *N*-метилбензиламина (**1b**) выход алкилированного производного **2b** достигает 90%.

Далее определены оптимальные условия реакции внутримолекулярной циклизации аминов **2a**, **b** под действием смеси серной и фосфорной кислот. При изучении продуктов реакции оказалось, что лишь использование смеси концентрированной серной и 85%-ной фосфорной кислот приводит к тетрагидроизохинолинам **4a**, **b** с высокими выходами. На примере соединения **2a** было показано, что при применении в смеси кислот более разбавленной фосфорной кислоты (65–70%) основным продуктом реакции является 1-(бензиламино)-2-метилпропан-2-ол (**3**), который в свою

очередь при обработке концентрированной серной кислотой при 0°C также образует тетрагидроизохинолин **4a** (схема 1).

Изучены реакции метилирования и ацилирования соединения **4a**. Метилированием в условиях реакции Эшвейлера–Кларка получено *N*-метильное производное, охарактеризованное в виде гидрохлорида **5**, а взаимодействием с хлорангидридами карбоновых кислот (бензойной, *n*-фторбензойной, фенилуксусной) выделены маслообразные амиды **6**, которые без дополнительной очистки были восстановлены алюмогидридом лития до соответствующих аминов, переведенных в гидрохлориды **7a–c** (схема 2).

С целью синтеза новых производных тетрагидроизохинолина, содержащих фармакофорные группы в положении 2 гетероциклического кольца, реакцией присоединения тетрагидроизохинолина **4a** по двойной связи акрилонитрила и акриламида выделены нитрил и амид 4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-илпропиононовой кислоты **8a**, **b**, причем аминоксид **8b** удалось получить только при внесении в реакционную

Схема 2

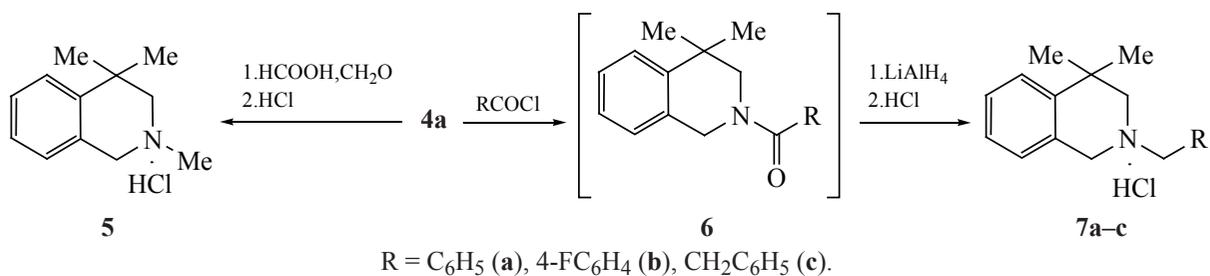
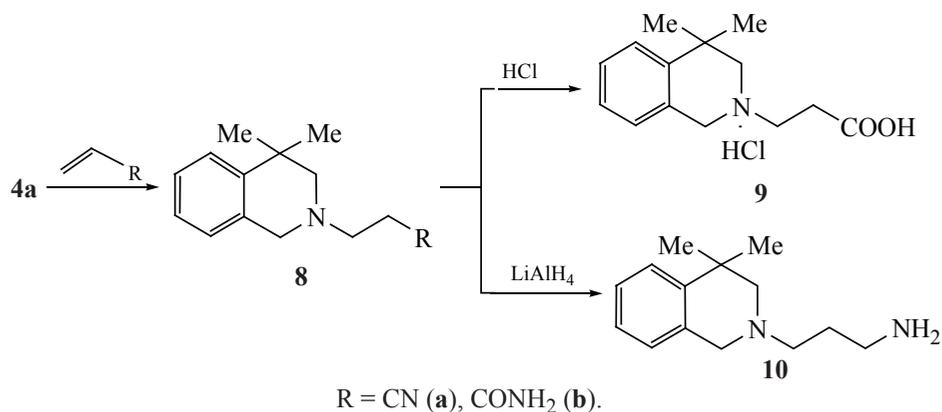


Схема 3



смесь нескольких кристаллов гидрохлорида исходного амина **4a**. Амид **8b** – белое кристаллическое вещество, тогда как аминонитрил **8a** – маслообразное соединение, которое было очищено на колонке с окисью алюминия. Далее гидролизом в соляной кислоте соединений **8a** и **b** получен гидрохлорид 4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-ил-пропионовой кислоты (**9**), а восстановлением нитрила **8a** алюмогидридом лития – диамин **10** (схема 3).

Нами изучен также путь синтеза *N*-замещенного тетрагидроизохиолина на основе металлilзамещенного бензиламина, уже содержащего фармакофорную группу. С этой целью взаимодействием амида 3-(бензиламино)пропионовой кислоты (**11**), полученного присоединением бензиламина по двойной связи акриламида, с металлilхлоридом синтезировано *N*-металлilпроизводное **12**. При действии на него вышеуказанной смесью кислот при температуре 40°C в результате внутримолекулярной циклизации также был выделен тетрагидроизохиолин **8b** (схема 4).

С целью исследования возможности синтеза новых 2-замещенных производных тетрагидроизохиолина проведена реакция *N*-аллилбензиламина

**2a** с фенилизотиоцианатом. Циклизацией полученного 1,1,3-тризамещенного производного тиомочевины **13** выделен 4,4-диметил-*N*-фенил-3,4-дигидроизохиолин-2(1*H*)-карботиоамид (**14**), структура которого доказана как спектром ЯМР <sup>1</sup>H, так и встречным синтезом – взаимодействием тетрагидроизохиолина **4a** с фенилизотиоцианатом (схема 5).

Строение и чистота полученных веществ подтверждены физико-химическими методами и ТСХ.

Исследовано влияние синтезированных соединений на дезаминирование серотонина (5-окситриптамина) под действием моноаминоксидазы (MAO) бычьего мозга *in vitro*. В качестве контроля использован ингибитор MAO – индопан, активность которого составляет 86% [14]. Вещества были испытаны в 3 дозах – 0,5, 1 и 5 мкмоль/мл. Исследования показали, что все соединения в той или иной мере влияют на дезаминирование серотонина. Наиболее активные из них **4a**, **5a**, **c** и **6b** в концентрации 1 мкмоль/мл по сравнению с контролем проявляют значительную активность, угнетая MAO на 70, 72, 87, 86%. Почти аналогичная картина наблюдается в концентрации 5 мкмоль/мл – указанные соединения проявляют антимоноами-

Схема 4

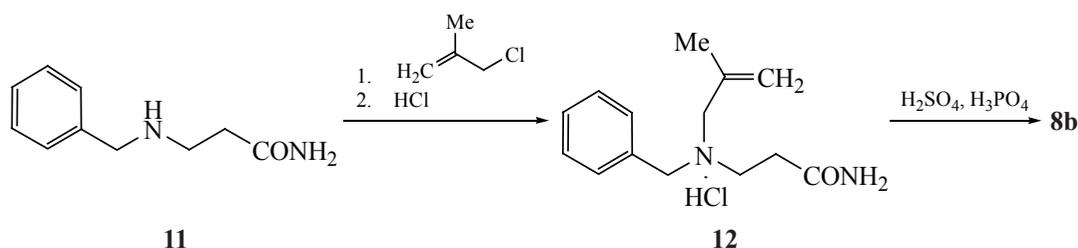
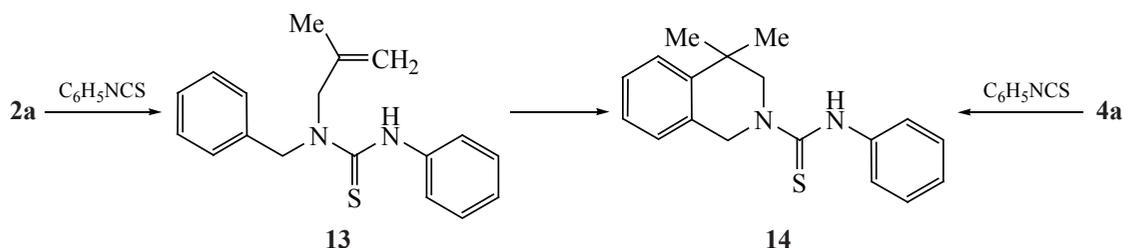


Схема 5



ноксидазную активность на 85, 86, 84 и 94% соответственно.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре Nicolet Avatar 330 FT-IR (США) в вазелиновом масле, спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C – на спектрометре Varian Mercury-300 (США) в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике «Воëtius» (Германия). ТСХ проведена на пластинах Silufol UV-254, подвижная фаза для гидрохлоридов бутанол–уксусная кислота–вода (10:1:3), проявитель – пары иода. Все использованные реактивы соответствуют стандарту «х.ч.».

**N-Бензил-2-метилпроп-2-ен-1-амин (2a).** К смеси 21.5 г (0.2 моль) бензиламина **1a** и 20.0 г (0.14 моль) карбоната калия в 50 мл ДМФА при температуре 20°C по каплям прибавляли 18.1 г (0.2 моль) металилхлорида с такой скоростью, чтобы температура смеси не превышала 26–28°C. Оставляли на ночь, отфильтровывали и осадок промывали ДМФА. Фильтрат выливали в воду, выделившееся масло экстрагировали бензолом (3×100 мл), бензольный экстракт промывали водой, сушили, отгоняли растворитель и маслообразный остаток трижды перегоняли в вакууме. Выход 20 г (62%), т.кип. 130–137°C (20 мм рт.ст.), *R*<sub>f</sub> 0.51 (метанол). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.56 уш.с (1H, NH), 1.78 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.08 с (2H, CH<sub>2</sub>), 3.68 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.78–4.81 м (1H, =CH<sub>2</sub>), 4.84–4.89 м (1H, =CH<sub>2</sub>), 7.21–7.30 м (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Найдено, %: С 81.67; Н 9.56; N 8.78. С<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N. Вычислено, %: С 81.94; Н 9.38; N 8.69.

**N-Бензил-N,2-диметилпроп-2-ен-1-амин (2b).** Получали аналогично из 4.8 г (0.04 моль) N-метилбензиламина **1b** и 3.6 г (0.04 моль) металилхлорида. Выход 6.2 г (90%), т.кип. 145–148°C

(20 мм рт.ст.), *R*<sub>f</sub> 0.56 (метанол). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.74 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.08 с (2H, CH<sub>2</sub>), 3.24 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.66 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.76–4.79 м (1H, =CH<sub>2</sub>), 4.83–4.86 м (1H, =CH<sub>2</sub>), 7.36–7.45 м (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Найдено, %: С 82.56; Н 9.69; N 7.78. С<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N. Вычислено, %: С 82.23; Н 9.78; N 7.99.

**1-(Бензиламино)-2-метилпропан-2-ол (3).** К 60 мл смеси концентрированной серной и 70%-ной фосфорной кислот (1:1) при температуре 20–25°C порциями прибавляли 8.0 г (0.05 моль) амина **1a**, оставляли при этой температуре в течение 2 ч. Выливали на лед, нейтрализовали 10%-ным раствором едкого натра и экстрагировали бензолом (3×50 мл). Бензольный экстракт промывали водой, сушили, отгоняли растворитель и остаток кристаллизовали в гексане. Выход 8.1 г (67.1%), т.пл. 42–43°C, *R*<sub>f</sub> 0.48 (метанол). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3300–3600 (NH, OH ассоц.), 1594, 1572 (аром.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.23 с (6H, CH<sub>3</sub>), 1.77 уш.с (1H, NH), 2.76 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.16 с (2H, CH<sub>2</sub>), 5.04 уш.с (1H, OH), 7.31–7.42 м (3H) и 7.61–7.70 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 27.4 (Me<sub>2</sub>), 50.5 (CH<sub>2</sub>), 55.8 (CH<sub>2</sub>), 67.1 (C–OH), 128.0 (2CH), 128.3 (CH), 130.2 (2CH), 131.1. Найдено, %: С 73.47; Н 9.72; N 7.98. С<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO. Вычислено, %: С 73.70; Н 9.56; N 7.81. Т.пл. гидрохлорида 167–168°C (изопропиловый спирт).

**4,4-Диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (4a).** *a.* К 200 мл смеси концентрированной серной и 85%-ной фосфорной кислот (1:1) при температуре 20–25°C порциями прибавляли 24.2 г (0.15 моль) амина **2a**, оставляли при этой температуре в течение 2 ч. Выливали на лед, нейтрализовали 10%-ным раствором едкого натра и экстрагировали бензолом (3×100 мл). Бензольный экстракт промывали водой, сушили, отгоняли растворитель и остаток перегоняли. Выход 18.0 г (74%), т.кип. 134–137°C (3 мм рт.ст.), *R*<sub>f</sub> 0.53 (метанол).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.24 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.66 уш.с (1H, NH), 2.74 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.88 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.88 уш.д (1H,  $J$  7.5 Гц), 6.98 т.д (1H,  $J$  7.4, 1.6 Гц), 7.06 т.д (1H,  $J$  7.4, 1.4 Гц) и 7.23 д.д (1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  7.5, 1.4 Гц). Найдено, %: С 81.70; Н 9.51; N 8.79.  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}$ . Вычислено, %: С 81.94; Н 9.38; N 8.69. Т.пл. гидрохлорида 184–185°C (спирт) (182–183°C [15]).

*b.* К 15 мл охлажденной до 0°C концентрированной серной кислоты небольшими порциями прибавляли 4.5 г (0.025 моль) аминок спирта **3** так, чтобы температура сохранялась на уровне 0–2°C. Перемешивали при этой температуре еще 2 ч и оставляли на ночь при комнатной температуре. Смесь выливали на лед, кислый раствор при охлаждении подщелачивали 10%-ным раствором едкого натра и экстрагировали бензолом (3×50 мл). Бензольный экстракт промывали водой, сушили, отгоняли растворитель и маслообразный остаток перегоняли. Выход 2.6 г (65.0%), т.кип. 134–137°C (3 мм рт.ст.),  $R_f$  0.53 (метанол).

**2,4,4-Триметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (4b)**. Получен аналогично соединению **4a** по методу *a* из 7.0 г (0.04 моль) амина **2b**. Выход 5.0 г (71.4%), т.кип. 155–160°C (3 мм рт.ст.),  $R_f$  0.56 (метанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.26 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.76 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.81 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.90 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.91 уш.д (1H,  $J$  7.5 Гц), 7.01 т.д (1H,  $J$  7.4, 1.6 Гц), 7.09 т.д (1H,  $J$  7.4, 1.4 Гц) и 7.26 д.д (1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  7.5, 1.4 Гц). Найдено, %: С 82.51; Н 9.63; N 7.82.  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}$ . Вычислено, %: С 82.23; Н 9.78; N 7.99.

**Гидрохлорид 2,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (5)**. Смесь 1.6 г (0.01 моль) амина **4a**, 5 мл 30%-ного формалина и 5 мл 85%-ной муравьиной кислоты нагревали на масляной бане (140°C) 2 ч. После охлаждения добавляли 20 мл воды и экстрагировали бензолом, экстракт промывали водой, сушили сернокислым магнием и отгоняли растворитель. Остаток растворяли в абсолютном эфире, действием эфирного раствора хлористого водорода получали гидрохлорид, отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетона. Выход 1.3 г (62%), т.пл. 189–191°C,  $R_f$  0.55. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.39 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.61 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.92 д (3H,  $\text{NCH}_3$ ,  $J$  4.2 Гц), 3.22 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  12.4, 10.2 Гц), 3.43 уш.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  12.4 Гц), 4.18 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  15.0, 9.0 Гц), 4.44 уш.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$

15.0 Гц), 7.13 уш.д (1H,  $J$  7.7 Гц), 7.19–7.33 м (2H) и 7.39 д.д (1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  7.9, 1.2 Гц), 12.01 уш.с (1H, HCl). Найдено, %: С 68.35; Н 8.68; Cl 16.57; N 6.79.  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}\cdot\text{HCl}$ . Вычислено, %: С 68.07; Н 8.57; Cl 16.74; N 6.62.

**Гидрохлориды аминов 7a–c (общая методика)**. К раствору 1.6 г (0.01 моль) тетрагидроизохинолина **4a** и 1.0 г (0.01 моль) триэтиламина в 50 мл абсолютного бензола прибавляли по каплям при перемешивании раствор 0.01 моль хлорангидрида соответствующей кислоты в 30 мл абсолютного бензола и кипятили 5 ч. После охлаждения реакционную смесь подкисляли разбавленной соляной кислотой до pH 2.0. Слои отделяли, бензольный слой промывали водой, 5%-ным раствором NaOH, водой, сушили сульфатом магния. Растворитель отгоняли, остаток растворяли в 50 мл абсолютного бензола и по каплям прибавляли к суспензии 1.9 г (0.05 моль) алюмогидрида лития в 100 мл абсолютного эфира. Реакционную смесь кипятили 20 ч, комплекс разлагали водой, отфильтровывали, фильтрат сушили, отгоняли растворитель. Маслообразный остаток растворяли в абсолютном эфире, действием эфирного раствора хлористого водорода получали гидрохлориды **7a–c** и перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

**Гидрохлорид 2-бензил-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (7a)**. Получен из амина **4a** и 1.4 г хлорангидрида бензойной кислоты. Выход 1.4 г (49%), т.пл. 185–187°C,  $R_f$  0.52. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.36 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.60 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.15 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.20–4.44 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.47–4.68 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.15–7.39 м (3H) и 7.30–7.34 м (6H<sub>аром</sub>), 12.11 уш.с (1H, HCl). Найдено, %: С 75.34; Н 7.58; Cl 12.49; N 4.68.  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}\cdot\text{HCl}$ . Вычислено, %: С 75.11; Н 7.70; Cl 12.32; N 4.87.

**Гидрохлорид 4,4-диметил-2-(4-фторбензил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (7b)**. Получен из амина **4a** и 1.6 г хлорангидрида фторбензойной кислоты. Выход 1.5 г (49.5%) т.пл. 172–173°C,  $R_f$  0.50. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.32 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.51 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.11 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.18–4.42 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.45–4.65 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.11–7.38 м (6H) и 7.86–7.95 м (2H<sub>аром</sub>), 11.96 уш.с (1H, HCl). Найдено, %: С 70.87; Н 6.75; Cl 11.72; N 4.39.  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}\cdot\text{HCl}$ . Вычислено, %: С 70.69; Н 6.92; Cl 11.59; N 4.58.

**Гидрохлорид 4,4-диметил-2-фенэтил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (7с).** Получен из амина **4а** и 1.54 г хлорангидрида фенилуксусной кислоты. Выход 1.4 г (46.7%), т.пл. 190–192°C,  $R_f$  0.49. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.41 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.65 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.14–3.24 м (1H), 3.28–3.46 м (4H) и 3.52 уш.д [1H, ( $\text{CH}_2$ )<sub>3</sub>,  $J$  12.4 Гц], 4.25 д.д (1H,  $J$  14.8, 8.9 Гц) и 4.56 уш.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.8 Гц), 7.14–7.25 м (3H) и 7.28–7.42 м (6H<sub>аром</sub>), 12.13 уш.с (1H, HCl). Найдено, %: С 75.81; Н 8.17; Cl 11.61; N 4.49.  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}\cdot\text{HCl}$ . Вычислено, %: С 75.60; Н 8.01; Cl 11.75; N 4.64.

**3-(4,4-Диметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-пропионитрил (8а).** Смесь 4.8 г (0.03 моль) изохинолина **4а** и 1.7 г (0.032 моль) акрилонитрила выдерживали 48 ч при температуре 30–35°C. Затем смесь хроматографировали на колонке с окисью алюминия II степени активности (элюент бензол–этилацетат, 5:1). Выход 3.6 г (56.4%),  $R_f$  0.50. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2230 (CN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.26 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.30–2.35 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.42 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.68 т (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  6.9 Гц), 3.57 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.93 д.д (1H,  $J$  7.5, 1.3 Гц), 7.02 д.д.д (1H,  $J$  7.5, 7.3, 1.3 Гц), 7.09 д.д.д (1H,  $J$  7.8, 7.3, 1.5 Гц) и 7.22 д.д (1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  7.8, 1.5 Гц). Найдено, %: С 78.28; Н 8.32; N 13.25.  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2$ . Вычислено, %: С 78.46; Н 8.47; N 13.07. Т.пл. гидрохлорида 201–202°C (спирт).

**3-[4,4-Диметил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]пропанамид (8б).** а. Смесь 3.2 г (0.02 моль) изохинолина **4а**, нескольких кристаллов гидрохлорида **4а** и 1.6 г (0.022 моль) акриламида выдерживали 72 ч при температуре 35–40°C, прибавляли пентан, образовавшиеся кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из гексана. Выход 2.7 г (65.8%), т.пл. 93–94°C,  $R_f$  0.47 (бензол–ацетон, 2:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3380, 3320, ( $\text{NH}_2$ ), 1640 (CO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.28 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.32 т (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  6.9 Гц), 2.44 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.70 т (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  6.9 Гц), 3.59 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.41 уш.с (1H) и 7.19 уш.с (1H,  $\text{NH}_2$ ), 6.94 д.д (1H,  $J$  7.5, 1.3 Гц), 7.01 д.д.д (1H,  $J$  7.5, 7.3, 1.3 Гц), 7.08 д.д.д (1H,  $J$  7.8, 7.3, 1.5 Гц), 7.22 д.д (1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  7.8, 1.5 Гц). Найдено, %: С 72.51; Н 8.49; N 12.18.  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2$ . Вычислено, %: С 72.38; Н 8.68; N 12.06. Т.пл. гидрохлорида 230–231°C (спирт).

б. К 20 мл смеси (1:1) концентрированной серной и 85%-ной фосфорной кислот прибавляли

1.6 г (0.006 моль) гидрохлорида 3-[бензил(2-метилаллил)амино]пропионамида (**12**), нагревали при 40°C до прозрачности (20–25 мин.) и оставляли при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь выливали на лед, кислый раствор при охлаждении подщелачивали 10%-ным раствором едкого натра и экстрагировали бензолом (3×50 мл). Бензольный экстракт промывали водой, сушили, отгоняли растворитель, маслообразный остаток кристаллизовали и перекристаллизовывали из гексана. Выход 0.8 г (57%), т.пл. 93–94°C,  $R_f$  0.47 (бензол–ацетон, 2:1).

**Гидрохлорид 3-[4,4-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]пропионовой кислоты (9).** а. Смесь 1.0 г (0.005 моль) нитрила **8а** и 10 мл концентрированной соляной кислоты кипятили 10 ч. Растворитель отгоняли, кристаллический остаток промывали ацетоном и перекристаллизовывали из спирта. Выход 0.9 г (71%), т.пл. 220–222°C,  $R_f$  0.46. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.39 уш.с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.98 уш.с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.27–3.36 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.44 уш.т (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  7.6 Гц), 4.37 уш.с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.16 д.д (1H,  $J$  7.8, 1.3 Гц), 7.25 д.д.д (1H,  $J$  7.8, 7.5, 1.2 Гц), 7.34 д.д.д (1H,  $J$  7.8, 7.5, 1.3 Гц) и 7.49 уш.д (1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  7.8 Гц), 10.31 уш.с (1H, COOH), 12.69 уш.с (1H, HCl). Найдено, %: С 62.58; Н 7.34; Cl 13.28; N 5.31.  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2\cdot\text{HCl}$ . Вычислено, %: С 62.33; Н 7.47; Cl 13.14; N 5.19.

б. Получали аналогично из 1.3 г (0.005 моль) амида **8б**. Выход 1.0 г (66.7%), т.пл. 220–222°C.

**3-[4,4-Диметил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]пропан-1-амин (10).** К суспензии 0.6 г (0.016 моль) алюмогидрида лития в 50 мл абсолютного эфира по каплям прибавляли 1.7 г (0.008 моль) нитрила **8а** в 50 мл абсолютного бензола и реакционную смесь кипятили 10 ч. Комплекс разлагали водой, отфильтровывали, фильтрат сушили, отгоняли растворитель и остаток хроматографировали на колонке с окисью алюминия II степени активности (элюент – бензол–этилацетат–метанол, 5:1:1). Выход 1.0 г (60%),  $R_f$  0.45. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.32 уш.с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.60–1.79 м (4H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{NH}_2$ ), 2.57–2.65 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.82 уш.с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.90 т (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  7.3 Гц), 3.63 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.98–7.10 м (4H<sub>аром</sub>). Найдено, %: С 77.34; Н 10.28; N 12.65.  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2$ . Вычислено, %: С 77.01; Н 10.16; N 12.83. Т.пл. дигидрохлорида 165–167°C (ацетон).

**Гидрохлорид 3-[бензил(2-метилаллил)амино]пропанамида (12).** Получали аналогично амину **2a** из 3.5 г (0.02 моль) 3-(бензиламино)-пропанамида (**11**). После отгонки растворителя маслообразный остаток растворяли в абсолютном эфире и действием эфирного раствора хлористого водорода получали гидрохлорид. Выход 3.2 г (60%), т.пл. 166–167°C (изопропиловый спирт),  $R_f$  0.51. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3360, 3300 ( $\text{NH}_2$ ), 1635 ( $\text{CO}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.96 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.86 уш.с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.24 уш.с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.52 уш.с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.16–4.40 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.20 уш.с (1H, = $\text{CH}_2$ ), 5.29 уш.с (1H, = $\text{CH}_2$ ), 6.73 уш.с (1H) и 7.59 уш.с (1H,  $\text{CONH}_2$ ), 7.36–7.45 м (3H) и 7.71–7.78 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 11.84 уш.с (1H,  $\text{HCl}$ ). Найдено, %: C 62.78; H 7.69; Cl 13.32; N 10.29.  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}\cdot\text{HCl}$ . Вычислено, %: C 62.56; H 7.88; Cl 13.19; N 10.42.

**1-Бензил-1-(2-метилаллил)-3-фенилтиомочевина (13).** Смесь 2.8 г (0.016 моль) амина **2a** и 2.2 г (0.016 моль) фенилизотиоцианата в толуоле нагревали 4 ч. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из спирта. Выход 4.0 г (77.7%), т.пл. 112–114°C,  $R_f$  0.54 (бензол–ацетон, 4:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3445, 3300 ( $\text{NH}$ ), 1250 ( $\text{C}=\text{S}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.80 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.25 уш.с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.89 уш.с (1H, = $\text{CH}_2$ ), 4.98 уш.с (1H, = $\text{CH}_2$ ), 5.28 уш.с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.29–7.34 м (1H) и 7.36–7.41 м (9H<sub>аром</sub>), 8.95 с (1H,  $\text{NH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 19.6 (Me), 52.9 ( $\text{CH}_2$ ), 53.9 ( $\text{CH}_2$ ), 110.6, 124.3 ( $\text{CH}$ ), 126.2 (2 $\text{CH}$ ), 126.6 (2 $\text{CH}$ ), 126.9 (2 $\text{CH}$ ), 127.2 (2 $\text{CH}$ ), 127.9 ( $\text{CH}$ ), 136.9 ( $\text{CH}$ ), 139.4 ( $\text{CH}$ ), 140.6 ( $\text{CH}$ ), 182.1. Найдено, %: C 72.77; H 6.69; N 9.68.  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}$ . Вычислено, %: C 72.93; H 6.80; N 9.45.

**4,4-Диметил-N-фенил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карботиоамид (14).** а. К 20 мл смеси концентрированной серной и 85%-ной фосфорной кислот (1:1) при температуре 25–30°C порциями прибавляли 1.8 г (0.005 моль) замещенной тиомочевины **13**, оставляли при этой температуре в течение 4 ч. Выливали на лед, образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, перекристаллизовывали из метанола. Выход 1.1 г (61%), т.пл. 166–168°C,  $R_f$  0.52 (бензол–ацетон, 2:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.36 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 3.98 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.10 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.07–7.21 м (4H) и 7.25–7.36 м (5H<sub>аром</sub>), 9.10 уш.с (1H,  $\text{NH}$ ). Найдено, %: C 72.72; H 6.62;

N 9.70.  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}$ . Вычислено, %: C 72.93; H 6.80; N 9.45.

б. Смесь 1.3 г (0.008 моль) тетрагидроизохинолина **4a** и 1.0 г (0.008 моль) фенилизотиоцианата в 30 мл этилового спирта нагревали в течение 4 ч. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали спиртом и перекристаллизовывали из метанола. Выход 1.9 г (79%), т.пл. 166–168°C.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны оптимальные условия синтеза производных 4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, не содержащих электронодонорные заместители в бензольном кольце. Изучены реакции присоединения тетрагидроизохинолина по двойной связи амида и нитрила акриловой кислоты и возможности синтеза производных тетрагидроизохинолина с фармакофорными заместителями у атома азота из функциональноразмещенных N-бензил-2-метилпроп-2-ен-1-аминов.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Агемян Ася Агековна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6151-4951>

Арустамян Жасмина Саркисовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0541-5315>

Маркарян Рузанна Эдуардовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5066-0870>

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

Григорян Анаит Суреновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3834-3338>

Гаспарян Грачик Ваграмович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8555-3733>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shamma M., Moniot J.L. *The isoquinoline alkaloids, Chemistry and Pharmacology*. New York and London: Academic Press, 1972.
2. Wu L., Ling H., Li L., Jiang L., He M. *J. Pharm. Pharmacol.* 2007, 59, 695–701. doi 10.1211/jpp.59.5.0010

3. Pingaew R., Worachartcheewan A., Nantasenamat C., Prachayasittikul S., Ruchirawat S., Prachayasittikul V. *Arch. Pharm. Res.* **2013**, *36*, 1066–1077. doi 10.1007/s12272-013-0111-9
4. Akinboye E.S., Rosen M.D., Bakare O., Denmeade S.R. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 6707–6717. doi 10.1016/j.bmc.2017.11.01
5. Fang X., Yin Y., Chen Y.T., Yao L., Wang B., Cameron M.D., Lin L., Khan S., Ruiz C., Schröter T., Grant W., Weiser A., Pocas J., Pachori A., Schürer S., Lograsso P., Feng Y. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5727–5737. doi 10.1021/jm100579r
6. Kairuki M., Qiu Q., Pan M., Li Q., Zhou J., Ghaleb H., Jiang C. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 3347–3357. doi 10.1016/j.bmc.2019.06.013
7. Scott J.D., Williams R.M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669–1730. doi 10.1021/cr010212u
8. Земцова М.Н., Головки Ю.А., Грузд Ю.А., Кулемина С.В., Баймуратов М.Р., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2021**, *57*, 728–736. [Zemtsova M.N., Golovko Yu.A., Gruzd Yu.A., Kulemina S.V., Baimuratov M.R., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 793–800.] doi 10.1134/S1070428021050055
9. Glas C., Wirawan R., Bracher F. *Synthesis.* **2021**, *53*, 1943–1954. doi 10.1055/s-0040-1706002
10. Horváth D., Domonyi F., Palky R., Lomoschitz A., Soys T. *Synthesis.* **2018**, *50*, 2181–2190. doi 10.1055/s-0037-1609153
11. Johnson Ch.N., Stemp G. Пат. US 6358974, B1 (**2002**). США.
12. Govindan C.K., Taylor G. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5348–5354. doi 10.1021/jo00174a036
13. Caron S., Vasquez E., Wojcik J.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 712–713. doi 10.1021/ja9933846
14. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М.: Новая волна, **2010**.
15. Bailey D., DeGrazia C.G., Lape H.E., Frering R., Fort D., Skulan T. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 151–156. doi 10.1021/jm0026a015

# Synthesis and Antimonoaminoxidase Activity of 2-Substituted Derivatives of 4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

A. A. Aghekyan\*, Zh. S. Arustamyan, R. E. Margaryan, H. A. Panosyan,  
A. S. Grigoryan, and H. V. Gasparyan

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

Received December 28, 2021; revised March 25, 2022; accepted March 26, 2022

By the action on *N*-benzyl-2-methylprop-2-en-1-amine with a mixture of concentrated sulfuric and 85% phosphoric acids was synthesized 4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline. By interaction of the latter with aromatic acid chlorides and the subsequent reduction of the amides *N*-arylalkylsubstituted tetrahydroisoquinolines were obtained. By addition of tetrahydroisoquinoline at the double bond of acrylonitrile and acrylamide the derivatives of tetrahydroisoquinoline-2-yl-propionic acid were isolated. *N*-Methylallyl derivatives of 3-(benzylamino)propanamide and 1-benzyl-3-phenylthiourea by the action of a mixture of acids were converted into corresponding 2-functionallysubstituted tetrahydroisoquinolines.

**Keywords:** benzylamine, 3-chloro-2-methylprop-1-ene, tetrahydroisoquinoline, propionic acide, dihydroisoquinolinecarbothioamide

# МОДИФИЦИРОВАННЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА 1-(4-R<sup>1</sup>-ФЕНИЛ)-3-(4-R<sup>2</sup>-ФЕНИЛ)-5-ФЕНИЛВЕРДАЗИЛОВ

© 2022 г. С. Г. Кострюков\*, А. Ш. Козлов, И. А. Конушкин, Д. А. Краснов, Н. В. Янцен

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

\*e-mail: kostryukov\_sg@mail.ru

Поступила в редакцию 22.12.2021 г.

После доработки 28.12.2021 г.

Принята к публикации 30.12.2021 г.

Разработан модифицированный метод синтеза вердазильных радикалов Куна, заключающийся в получении из 1-(4-R<sup>1</sup>-фенил)-3-(4-R<sup>2</sup>-фенил)-5-фенилформазапов тетрафторборатов 1-(4-R<sup>1</sup>-фенил)-3-(4-R<sup>2</sup>-фенил)-5-фенилвердазия с последующим их восстановлением с помощью D-глюкозы в слабощелочной среде до 1-(4-R<sup>1</sup>-фенил)-3-(4-R<sup>2</sup>-фенил)-5-фениллейковердазилов, которые окисляются кислородом воздуха до 1-(4-R<sup>1</sup>-фенил)-3-(4-R<sup>2</sup>-фенил)-5-фенилвердазилов. Образование вердазильных радикалов подтверждено методом ЭПР спектроскопии.

**Ключевые слова:** формазан, вердазий, лейковердазил, вердазильный радикал, ЭПР спектроскопия

**DOI:** 10.31857/S0514749222100056, **EDN:** JVSНВU

## ВВЕДЕНИЕ

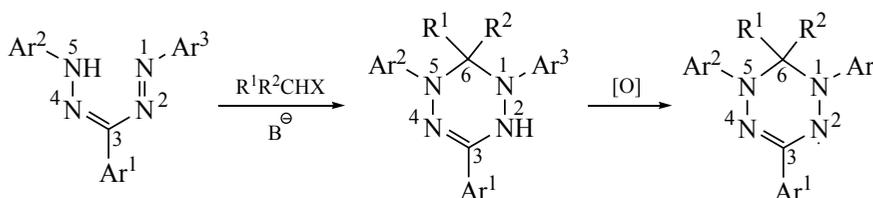
Вердазильные (тетразинильные) радикалы впервые были описаны в 1964 г. [1]. За прошедшее время появились многочисленные исследования, посвященные синтезу, свойствам и применению вердазилов. Данные радикалы привлекают внимание своей высокой химической стабильностью, структурным разнообразием, магнитными свойствами, способностью образовывать комплексы с металлами и возможностью получения редокс-активных радикальных полимеров [2–7].

Основным методом получения вердазильных радикалов, имеющих *sp*<sup>3</sup>-гибридизованный атом

углерода в положении 6, является алкилирование формазапов, образующиеся при этом алкилпроизводные легко циклизуются в лейковердазии, которые при действии окислителей (кислорода воздуха, диоксида свинца, хлорного железа или гексацианоферрата(III) калия) превращаются в соответствующие свободные радикалы (схема 1) [8].

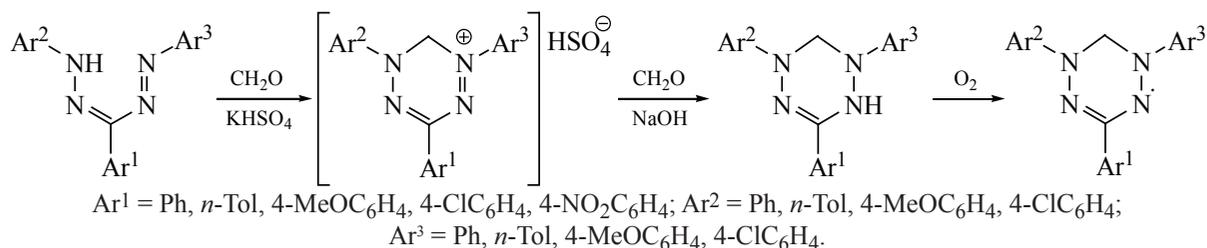
Другим удобным способом получения 1,3,5-триарилвердазилов является взаимодействие соответствующих формазапов с формальдегидом в основной среде (схема 2). При этом способе первоначально образуются соли 1,3,5-триарилвердазия, которые при действии основания в присутствии формальдегида как восстановителя превращаются

Схема 1



Ar<sup>1</sup> = Ph, *n*-Tol, C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>; Ar<sup>2</sup> = Ph, *n*-Tol, C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>; Ar<sup>3</sup> = Ph, *n*-Tol; R<sup>1</sup> = H, Me, Ph; R<sup>2</sup> = H, Ph.

Схема 2



в нейтральные лейкооснования, которые окисляются до радикалов (схема 2) [1, 9, 10].

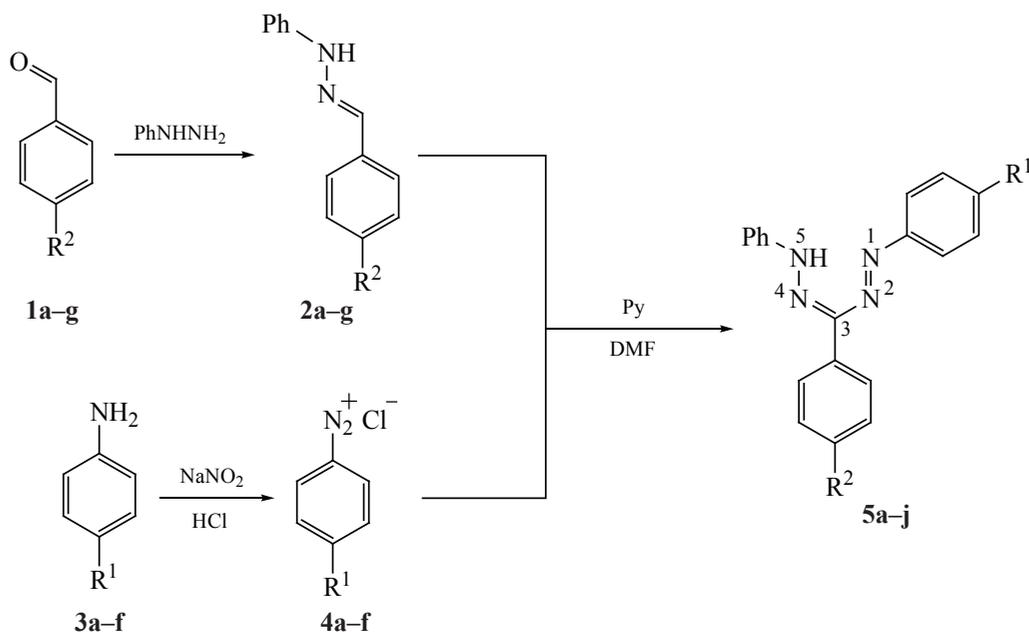
Предложен [11] способ получения триарилвердазильных радикалов восстановлением перхлоратов вердазилия аскорбиновой кислотой в присутствии NH<sub>4</sub>OH. Аналогичный подход был применен для синтеза открытоцепных подандов с концевыми вердазильными фрагментами [12]. Однако данные методы не всегда оказываются эффективными. Отмечено [9], что вердазильные радикалы не получаются при наличии в положении 1 и 3 арильных заместителей, содержащих акцепторные группы (NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> и CN). По методу Катрицкого [11] не удалось получить радикал с 4-метоксифенильным заместителем в положении 3. В связи с этим мы модифицировали способ Катрицкого, заменив

хлорную кислоту на тетрафторборную, а L-аскорбиновую кислоту – на D-глюкозу. Предполагалось, что использование HBF<sub>4</sub> более целесообразно ввиду отсутствия у аниона свойств окислителя. Замена L-аскорбиновой кислоты на D-глюкозу преследовала цель исключить наличие кислоты, а более мягкий восстановитель (глюкоза) не может в отличие от аскорбиновой кислоты реагировать с образующимися вердазильными радикалами.

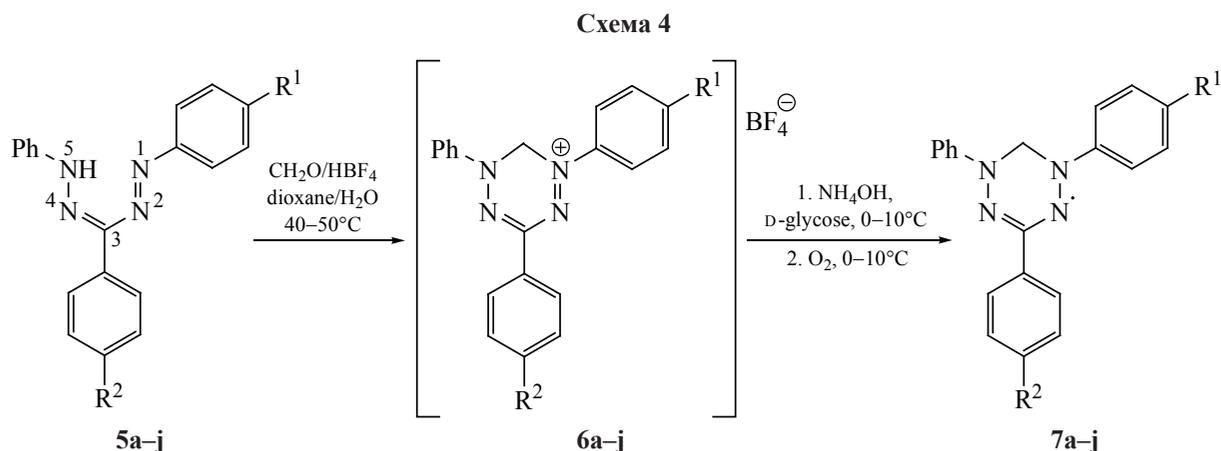
### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фенилгидразоны **2a–g** получены по литературным методикам из соответствующих бензальдегидов **1a–g**. Формазаны **5a–h** получены реакцией фенилгидразонов **2a–g** с солями арилдиазония **4a–f**, синтезированными из соответствующих анилинов **3a–f** (схема 3).

Схема 3



**1, 2**, R<sup>2</sup> = H (**a**), Me (**b**), NO<sub>2</sub> (**c**), Br (**d**), Cl (**e**), MeO (**f**), Me<sub>2</sub>N (**g**); **3, 4**, R<sup>1</sup> = H (**a**), Me (**b**), NO<sub>2</sub> (**c**), Br (**d**), Cl (**e**), OMe (**f**); **5**, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H (**a**), Me (**b**), NO<sub>2</sub> (**c**), Br (**d**), Cl (**e**), OMe (**f**), R<sup>1</sup> = Me (**g, i**), Br (**h, j**), R<sup>2</sup> = MeO (**g, h**), Me<sub>2</sub>N (**i, j**).



Формазаны **5a-j** циклизовали с формальдегидом в диоксане в присутствии  $\text{HBF}_4$  в соответствующие тетрафторбораты вердазилия **6a-j**. Реакции образования соединений **6a-j** сопровождаются изменением окраски реакционной смеси от темно-вишневой до сине-фиолетовой, исключением является динитропроизводное **6с**, имеющее коричневый цвет. Тетрафторбораты вердазилия **6a-j** экстрагировали этилацетом, экстракт промывали водой для удаления избытка  $\text{HBF}_4$ , а затем обрабатывали  $\text{NH}_4\text{OH}$  и D-глюкозой (схема 4).

Фенилгидразоны **2a-g** получены конденсацией альдегидов **1a-g** с гидрохлоридом фенилгидразина с выходом 60–90% по литературным методикам, их константы соответствуют литературным данным. Формазаны **5a-j** получали по стандартной методике, описанной ранее [10]. Формазаны **5a-j** охарактеризованы УФ, ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектрами и данными элементного анализа. Тетрафторбораты вердазилия **6a-j** получали по способу [12] и вводили на следующую стадию без выделения в индивидуальном виде. Для этого соли вердазилия **6a-j** обрабатывали водным раствором D-глюкозы в присутствии  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Данная реакция сопровождалась постепенным изменением цвета в большинстве случаев от сине-фиолетового до изумрудно-зеленого. Все вердазилы **7a-j** были выделены в индивидуальном виде с помощью флеш-хроматографии, охарактеризованы с использованием ИК, УФ и ЭПР-спектроскопии. Соединения **7a-j** представляют собой мелкокристаллические вещества темно-зеленого цвета, кроме нитропроизводного **7с**, имеющего темно-коричневую окраску. В ИК спектрах всех вердазилов **7a-j** присутствует полоса колебаний в области  $\sim 1150\text{--}1160$  нм, характер-

ная для тетразинильного фрагмента. Бензольные растворы радикалов **7a-j** дают устойчивые во времени спектры ЭПР, содержащие 9 широких линий, обусловленных взаимодействием неспаренного электрона с 4 атомами азота тетразинового кольца.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  растворов соединений в  $\text{CDCl}_3$  записаны на спектрометре JEOL JNM-ECX400 (JEOL Ltd., Япония) (400 и 100 МГц соответственно). В качестве реперных точек при обработке спектров использованы сигналы остаточных протонов ( $\delta$  7.26 м.д.) и углеродных атомов ( $\delta$  77.16 м.д.) дейтерохлороформа. ИК спектры получены в таблетках KBr на Фурье-спектрометре ИнфраЛИОМ ФТ-08 (ООО «Люмэкс», Россия). УФ спектры получены для метанольных растворов на двухлучевом УФ-ВИД спектрофотометре UV-2600 (Shimadzu), ЭПР спектры регистрировали для бензольных растворов на ЭПР-спектрометре ESP 100.X при комнатной температуре на частоте 9.3 ГГц. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе Vario MICRO (Elementar, Германия). Условия аналитической ТСХ: адсорбент – Sorbfil, элюент – гексан–этилацетат, 3:1, проявление в иодной камере или УФ светом. Флеш-хроматографию проводили на сухой колонке с силикагелем Merck 60 ( $0.040\text{--}0.063$  мм $^{-1}$ ), элюент – гексан–этилацетат, (10–6):1. Температуру плавления соединений определяли в запаянных стеклянных капиллярах с использованием анализатора точки плавления MP-50 (Mettler-Toledo, Швейцария).

В работе использовали коммерчески доступные реагенты: бензальдегид **1a** (99%, CAS 100-52-7), *n*-толуиловый альдегид **1b** (99%, CAS 104-87-

0), *n*-нитробензальдегид **1c** (99%, CAS 555-16-8), *n*-бромбензальдегид **1d** (99%, CAS 1122-91-4), *n*-хлорбензальдегид **1e** (99%, CAS 104-88-1), *n*-метоксибензальдегид **1f** (99%, CAS 123-11-5), *n*-диметиламинобензальдегид **1g** (99%, CAS 100-10-7), анилин **3a** (99%, CAS 62-53-3), *n*-толуидин **3b** (99%, CAS 106-49-0), *n*-нитроанилин **3c** (99%, CAS 100-01-6), *n*-броманилин **3d** (99%, CAS 106-40-1), *n*-хлоранилин **3e** (99%, CAS 106-47-8), *n*-анизидин **3f** (99%, CAS 104-94-9), гидрохлорид фенилгидразина (99%, CAS 59-88-1) производства «Sigma-Aldrich», а также водные растворы формалина (35%) и тетрафторборной кислоты (50%). Растворители предварительно очищали перегонкой.

1-(4-*R*<sup>1</sup>-Бензилиден)-2-фенилгидразины **2a–c** и **2e–g** [13], **2d** [10], 1,3,5-трифенилформазан **5a** [10] получены по литературным методикам.

**Формазаны 5b–j** (общая методика). Раствор 0.004 моль одного из фенилгидразонов **2b–g** в смеси 7 мл пиридина и 7 мл ДМФА охлаждали до 0–5°C. Отдельно готовили соль арендиазония **4b–e**: к 0.004 моль анилина **3b–e** добавляли 4 мл конц. HCl и охлаждали до 0–5°C, затем прикапывали раствор 0.005 моль NaNO<sub>2</sub> в 3 мл H<sub>2</sub>O, поддерживая температуру в интервале 0–5°C. Полученную суспензию соли арендиазония **4b–e** небольшими порциями добавляли к перемешиваемому раствору одного из фенилгидразонов **2b–g**, не допуская повышения температуры выше 5°C. При этом реакционная смесь приобретала интенсивную темно-вишневую окраску и выпадал мелкокристаллический осадок формазана. Реакционную смесь выдерживали в течение 3 ч при температуре 5–10°C и 12 ч при комнатной температуре. Полученное соединение отфильтровывали и промывали водой.

**1,3-Ди-*n*-толил-5-фенилформазан (5b)**. Получен из 0.84 г соединения **2b**. Выход 0.82 г (62.5%), т.пл. 162–163°C (ДМФА–пиридин–H<sub>2</sub>O), вещество темно-красного цвета. УФ спектр,  $\lambda_{\max}$ , нм: 235, 265, 270, 304, 489. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3322 (N–H), 3042 (N–H), 2960, 1596 с (C=N), 1451 (N=N), 1232, 1009, 711, 687. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 2.31 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.37 с (3H, CH<sub>3</sub>), 6.84 т (1H<sub>аром</sub>, *J* 7.1 Гц), 7.24 т (2H<sub>аром</sub>, *J* 6.8 Гц), 7.38–7.57 м (6H<sub>аром</sub>), 7.67 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 7.4 Гц), 7.96 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 7.2 Гц), 14.65 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 21.1 (CH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 114.5 (2C<sub>аром</sub>),

121.5 (C<sub>аром</sub>), 123.0 (2C<sub>аром</sub>), 125.5 (2C<sub>аром</sub>), 128.9 (2C<sub>аром</sub>), 129.9 (2C<sub>аром</sub>), 130.3 (2C<sub>аром</sub>), 130.8 (C<sub>аром</sub>), 137.4 (C<sub>аром</sub>), 140.9 (C<sub>аром</sub>), 143.1 (C<sub>аром</sub>), 148.7 (C<sub>аром</sub>), 159.5 (N–C=N). Найдено, %: С 76.88; Н 6.17; N 17.11. C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 76.80; Н 6.14; N 17.06.

**1,3-Бис(4-нитрофенил)-5-фенилформазан (5c)**. Получен из 0.86 г соединения **2c**. Выход 1.12 г (71.8%), т.пл. 221–224°C (ДМФА–пиридин–H<sub>2</sub>O), вещество красно-коричневого цвета. УФ спектр,  $\lambda_{\max}$ , нм: 230, 384, 478. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1665 (C=C), 1592 (C=N), 1506 о.с (асимм. NO<sub>2</sub>), 1458 (N=N), 1335 о.с (симм. NO<sub>2</sub>), 1231, 1108, 854. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 6.84 т (1H<sub>аром</sub>, *J* 6.8 Гц), 7.24 т (2H<sub>аром</sub>, *J* 7.1 Гц), 7.91–8.01 м (6H<sub>аром</sub>), 8.27 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.1 Гц), 8.34 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.1 Гц), 14.76 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 113.7 (2C<sub>аром</sub>), 117.8 (C<sub>аром</sub>), 121.9 (2C<sub>аром</sub>), 127.7 (2C<sub>аром</sub>), 128.4 (2C<sub>аром</sub>), 129.4 (2C<sub>аром</sub>), 130.0 (2C<sub>аром</sub>), 136.1 (C<sub>аром</sub>), 138.2 (C<sub>аром</sub>), 134.0 (2C<sub>аром</sub>), 147.8 (C<sub>аром</sub>), 148.9 (C<sub>аром</sub>), 152.5 (C<sub>аром</sub>), 159.1 (N–C=N). Найдено, %: С 58.41; Н 3.67; N 21.51. C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 58.46; Н 3.62; N 21.53.

**1,3-Бис(4-бромфенил)-5-фенилформазан (5d)**. Получен из 1.10 г соединения **2d**. Выход 1.25 г (68.1%), т.пл. 200–202°C (ДМФА–пиридин–H<sub>2</sub>O), вещество темно-красного цвета. УФ спектр,  $\lambda_{\max}$ , нм: 235, 395, 492. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2991 (N–H), 1655 (C=C), 1601 (C=N), 1454 (N=N), 1242, 1065, 677 (C–Br). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 6.83 т (1H<sub>аром</sub>, *J* 6.9 Гц), 7.23 т (2H<sub>аром</sub>, *J* 7.1 Гц), 7.72–7.99 м (10H<sub>аром</sub>), 14.91 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 115.1 (2C<sub>аром</sub>), 120.6 (C<sub>аром</sub>), 124.2 (3C<sub>аром</sub>), 125.2 (C<sub>аром</sub>), 127.8 (2C<sub>аром</sub>), 129.0 (4C<sub>аром</sub>), 131.9 (C<sub>аром</sub>), 132.2 (2C<sub>аром</sub>), 132.6 (2C<sub>аром</sub>), 139.3 (C<sub>аром</sub>), 145.8 (C<sub>аром</sub>), 152.3 (N–C=N). Найдено, %: С 49.84; Н 3.11; N 12.26. C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 49.81; Н 3.08; N 12.23.

**1,3-Бис(4-хлорфенил)-5-фенилформазан (5e)**. Получен из 0.92 г соединения **2e**. Выход 0.97 г (65.9%), т.пл. 197–199°C (ДМФА–пиридин–H<sub>2</sub>O), вещество темно-красного цвета. УФ спектр,  $\lambda_{\max}$ , нм: 263, 274, 305, 487. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3028 (N–H), 1641 (C=C), 1519 с (C=N), 1454 (N=N), 1236, 1095 с, 794, 628 (C–Cl). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 6.84 т (1H<sub>аром</sub>, *J* 6.9 Гц), 7.24 т (2H<sub>аром</sub>, *J*

7.1 Гц), 7.42 д ( $2H_{\text{аром}}$ ,  $J$  6.6 Гц), 7.58 д ( $2H_{\text{аром}}$ ,  $J$  6.6 Гц), 7.69–7.79 м ( $4H_{\text{аром}}$ ), 7.96 д ( $2H_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.4 Гц), 14.95 с (H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 114.8 ( $2C_{\text{аром}}$ ), 121.6 ( $C_{\text{аром}}$ ), 123.4 ( $2C_{\text{аром}}$ ), 127.5 ( $2C_{\text{аром}}$ ), 129.0 ( $4C_{\text{аром}}$ ), 129.5 ( $2C_{\text{аром}}$ ), 131.7 ( $C_{\text{аром}}$ ), 134.5 ( $C_{\text{аром}}$ ), 136.1 ( $C_{\text{аром}}$ ), 140.2 ( $C_{\text{аром}}$ ), 147.8 ( $C_{\text{аром}}$ ), 153.7 (N–C=N). Найдено, %: C 61.79; H 3.86; N 15.20.  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4$ . Вычислено, %: C 61.80; H 3.82; N 15.17.

**1,3-Бис(4-метоксифенил)-5-фенилформазан (5f).** Получен из 0.90 г соединения **2f**. Выход 0.84 г (58.1%), т.пл. 185–187°C (ДМФА–пиридин– $\text{H}_2\text{O}$ ), вещество темно-фиолетового цвета. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм: 267, 282, 340, 508. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2925 (N–H), 1603 (C=C), 1502 с (C=N), 1461 (N=N), 1259, 1024 с. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.88 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.91 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.91 т ( $1H_{\text{аром}}$ ,  $J$  6.9 Гц), 7.04 д ( $2H_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.1 Гц), 7.19–7.31 м ( $4H_{\text{аром}}$ ), 7.62–7.77 м ( $4H_{\text{аром}}$ ), 7.96 д ( $2H_{\text{аром}}$ ,  $J$  6.9 Гц), 14.96 с (H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 54.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 113.8 ( $2C_{\text{аром}}$ ), 115.1 ( $4C_{\text{аром}}$ ), 121.6 ( $C_{\text{аром}}$ ), 123.9 ( $2C_{\text{аром}}$ ), 126.8 ( $C_{\text{аром}}$ ), 127.0 ( $2C_{\text{аром}}$ ), 129.0 ( $2C_{\text{аром}}$ ), 137.1 ( $C_{\text{аром}}$ ), 148.2 ( $C_{\text{аром}}$ ), 150.8 ( $C_{\text{аром}}$ ), 157.7 (N–C=N). Найдено, %: C 61.79; H 3.86; N 15.20.  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 61.80; H 3.82; N 15.17.

**3-(4-Метоксифенил)-1-(*n*-толил)-5-фенилформазан (5g).** Получен из 0.90 г соединения **2f**. Выход 0.95 г (68.9%), т.пл. 239–241°C (ДМФА–пиридин– $\text{H}_2\text{O}$ ), вещество темно-фиолетового цвета. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм: 255, 270, 320, 501. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2923 (N–H), 2894, 1600 (C=C), 1505 с (C=N), 1456 (N=N), 1245, 1027. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.44 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.88 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.84 т ( $1H_{\text{аром}}$ ,  $J$  6.9 Гц), 7.02 д ( $2H_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.7 Гц), 7.23 т ( $2H_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.1 Гц), 7.46–7.57 м ( $4H_{\text{аром}}$ ), 7.72 д ( $2H_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.3 Гц), 7.96 д ( $2H_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.4 Гц), 15.22 с (1H, N–H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 114.9 ( $4C_{\text{аром}}$ ), 121.6 ( $C_{\text{аром}}$ ), 123.0 ( $2C_{\text{аром}}$ ), 126.8 ( $C_{\text{аром}}$ ), 127.0 ( $2C_{\text{аром}}$ ), 129.0 ( $2C_{\text{аром}}$ ), 129.9 ( $2C_{\text{аром}}$ ), 137.8 ( $C_{\text{аром}}$ ), 140.8 ( $C_{\text{аром}}$ ), 144.1 ( $C_{\text{аром}}$ ), 155.7 ( $C_{\text{аром}}$ ), 159.7 (N–C=N). Найдено, %: C 73.29; H 5.87; N 16.29.  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$ . Вычислено, %: C 73.23; H 5.85; N 16.27.

**1-(4-Бромфенил)-3-(4-метоксифенил)-5-фенилформазан (5h).** Получен из 0.90 г соединения

**2f**. Выход 0.98 г (71.0%), т.пл. 191–192°C (ДМФА–пиридин– $\text{H}_2\text{O}$ ), вещество фиолетового цвета. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм: 270, 341, 505. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2963 (N–H), 2905, 1635 (C=C), 1512 с (C=N), 1459 (N=N), 1250 (C–O), 1033, 794, 677 (C–Br). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.80 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.83 т ( $1H_{\text{аром}}$ ,  $J$  6.9 Гц), 7.03 д ( $2H_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.7 Гц), 7.24 т ( $2H_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.1 Гц), 7.69–7.84 м ( $6H_{\text{аром}}$ ), 7.95 д ( $2H_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.4 Гц), 15.11 с (1H, N–H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 115.0 ( $4C_{\text{аром}}$ ), 121.6 ( $C_{\text{аром}}$ ), 124.1 ( $3C_{\text{аром}}$ ), 126.8 ( $C_{\text{аром}}$ ), 127.0 ( $2C_{\text{аром}}$ ), 128.9 ( $2C_{\text{аром}}$ ), 132.2 ( $2C_{\text{аром}}$ ), 138.5 ( $C_{\text{аром}}$ ), 144.3 ( $C_{\text{аром}}$ ), 154.3 ( $C_{\text{аром}}$ ), 159.7 (N–C=N). Найдено, %: C 58.71; H 4.16; N 13.70.  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}$ . Вычислено, %: C 58.69; H 4.19; N 13.69.

**3-(4-(Диметиламино)фенил)-1-(*n*-толил)-5-фенилформазан (5i).** Получен из 0.96 г соединения **2g**. Выход 0.86 г (60.1%), т.пл. 188–190°C (ДМФА–пиридин– $\text{H}_2\text{O}$ ), вещество темно-вишневого цвета. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм: 285, 360, 535. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2950 (N–H), 2895, 1635 (C=C), 1512 с (C=N), 1459 (N=N), 1250 (C–O), 1045. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.41 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.95 с [ $6\text{H}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 6.85 т ( $1H_{\text{аром}}$ ,  $J$  6.9 Гц), 7.08 д ( $2H_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.7 Гц), 7.23 т ( $2H_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.1 Гц), 7.41–7.56 м ( $4H_{\text{аром}}$ ), 7.70 д ( $2H_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.6 Гц), 7.96 д ( $2H_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.4 Гц), 15.05 с (1H, N–H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 21.25 ( $\text{CH}_3$ ), 40.30 [ $2\text{C}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 112.2 ( $2C_{\text{аром}}$ ), 115.0 ( $2C_{\text{аром}}$ ), 121.6 ( $C_{\text{аром}}$ ), 123.0 ( $C_{\text{аром}}$ ), 124.9 ( $C_{\text{аром}}$ ), 126.8 ( $2C_{\text{аром}}$ ), 129.0 ( $2C_{\text{аром}}$ ), 129.9 ( $2C_{\text{аром}}$ ), 138.1 ( $C_{\text{аром}}$ ), 144.1 ( $C_{\text{аром}}$ ), 149.3 ( $C_{\text{аром}}$ ), 151.9 ( $C_{\text{аром}}$ ), 159.7 (N–C=N). Найдено, %: C 73.96; H 6.51; N 19.57.  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5$ . Вычислено, %: C 73.92; H 6.49; N 19.59.

**1-(4-Бромфенил)-3-[4-(диметиламино)фенил]-5-фенилформазан (5j).** Получен из 0.96 г соединения **2g**. Выход 1.16 г (68.7%), т.пл. 213–215°C (ДМФА–пиридин– $\text{H}_2\text{O}$ ), вещество темно-вишневого цвета. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм: 290, 352, 541. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2943 (N–H), 2899, 1635 (C=C), 1499 с (C=N), 1460 (N=N), 1220 (C–N), 1053, 677 (C–Br). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.92 с [ $6\text{H}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 6.84 т ( $1H_{\text{аром}}$ ,  $J$  6.9 Гц), 7.08 д ( $2H_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.1 Гц), 7.23 т ( $2H_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.1 Гц), 7.67–7.86 м ( $6H_{\text{аром}}$ ), 7.96 д ( $2H_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.4 Гц), 15.19 с (1H, N–H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 40.31 [ $2\text{C}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 112.3 ( $2C_{\text{аром}}$ ), 114.9 ( $2C_{\text{аром}}$ ), 121.6

( $C_{\text{аром}}$ ), 124.1 ( $3C_{\text{аром}}$ ), 124.9 ( $C_{\text{аром}}$ ), 126.8 ( $2C_{\text{аром}}$ ), 129.0 ( $2C_{\text{аром}}$ ), 132.2 ( $2C_{\text{аром}}$ ), 138.7 ( $C_{\text{аром}}$ ), 147.2 ( $C_{\text{аром}}$ ), 149.8 ( $C_{\text{аром}}$ ), 159.7 (N=C=N). Найдено, %: C 59.75; H 4.76; N 16.56.  $C_{21}H_{20}BrN_5$ . Вычислено, %: C 59.72; H 4.77; N 16.58.

**Вердазилы 7a–j** (общая методика). При перемешивании к раствору 0.001 моль одного из формазанов **5a–j** в 40 мл диоксана прибавляли 6 мл формальдегида (37%), затем нагревали до 60°C. По достижении температуры 60°C нагрев отключали и при перемешивании добавляли по каплям 2 мл 50%-ного раствора  $NBF_4$ . Реакционную смесь перемешивали при температуре 40–45°C ч до полного исчезновения исходного формазана (контроль ТСХ). При этом реакционная смесь приобретала цвет от темно-синего до темно-фиолетового. По окончании реакции в реакционную смесь добавляли 60 мл этилацетата и промывали ледяной водой ( $3 \times 20$  мл). Затем к органической фазе при перемешивании при 0°C добавляли одной порцией раствор 0.9 г (0.005 моль) D-глюкозы в 20 мл  $H_2O$  и сразу после этого 3 мл 25%-ного раствора аммиака по каплям в течение 1 мин. Постепенно реакционная смесь приобретала темно-зеленый цвет. Перемешивание продолжали от 15 мин до 2 ч, контролировали по ТСХ исчезновение тетрафторбората 5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния. По окончании реакции органический слой отделяли, промывали ледяной водой ( $3 \times 20$  мл) и сушили над безводным  $Na_2SO_4$ . После удаления растворителя темно-зеленое масло очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле.

**1,3,5-Трифенилвердазил (7a)**. Получен из 0.298 г соединения **5a**. Выход 0.187 г (59.8%), т.пл. 139–140°C (гексан–этилацетат), вещество темно-зеленого цвета. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм: 273, 405, 716. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1585, 1489, 1323, 1207, 1145, 752. ЭПР спектр: g 2.0033,  $a_{N-4} = a_{N-5} = 6.00$ ,  $a_{N-1} = a_{N-2} = 5.80$  Г. Найдено, %: C 76.92; H 5.51; N 17.74.  $C_{20}H_{17}N_4$ . Вычислено, %: C 76.65; H 5.47; N 17.88.

**3,5-Ди(*n*-толил)-1-фенилвердазил (7b)**. Получен из 0.328 г соединения **5b**. Выход 0.178 г (52.8%), т.пл. 125–126°C (гексан–этилацетат), вещество темно-зеленого цвета. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм: 289, 325, 403, 726. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2896, 1512, 1397, 1267, 1143, 824, 752. ЭПР спектр: g 2.0035,  $a_{N-4} = 6.14$ ,  $a_{N-5} = 6.40$ ,  $a_{N-1} = 5.50$ ,  $a_{N-2} = 5.70$  Г.

Найдено, %: C 77.42; H 6.21; N 16.43.  $C_{22}H_{21}N_4$ . Вычислено, %: C 77.39; H 6.20; N 16.41.

**3,5-Ди(4-нитрофенил)-1-фенилвердазил (7c)**. Получен из 0.390 г соединения **5c**. Выход 0.250 г (62.0%), т.пл. 142–144°C (гексан–этилацетат), вещество темно-коричневого цвета. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм: 265, 410, 740. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1590, 1512 о.с (асимм.  $NO_2$ ), 1497, 1340 о.с (симм.  $NO_2$ ), 1207, 1153. ЭПР спектр: g 2.0034,  $a_{N-4} = 6.47$ ,  $a_{N-5} = 6.48$ ,  $a_{N-1} = 5.29$ ,  $a_{N-2} = 5.80$  Г. Найдено, %: C 59.58; H 3.73; N 20.81.  $C_{20}H_{15}N_6O_4$ . Вычислено, %: C 59.55; H 3.75; N 20.83.

**3,5-Ди(4-бромфенил)-1-фенилвердазил (7d)**. Получен из 0.458 г соединения **5d**. Выход 0.268 г (56.9%), т.пл. 159–160°C (гексан–этилацетат), вещество темно-зеленого цвета. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм: 271, 334, 580. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1592, 1490, 1319, 1217, 1147, 769, 676 (C–Br). ЭПР спектр: g 2.0037,  $a_{N-4} = 6.27$ ,  $a_{N-5} = 6.30$ ,  $a_{N-1} = 5.20$ ,  $a_{N-2} = 5.80$  Г. Найдено, %: C 50.95; H 3.23; N 11.91.  $C_{20}H_{15}Br_2N_4$ . Вычислено, %: C 50.98; H 3.21; N 11.89.

**3,5-Ди(4-хлорфенил)-1-фенилвердазил (7e)**. Получен из 0.369 г соединения **5e**. Выход 0.202 г (52.8%), т.пл. 123–125°C (гексан–этилацетат), вещество темно-зеленого цвета. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм: 259, 435, 742. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1599, 1564, 1089, 1150, 780, 639 (C–Cl). ЭПР спектр: g 2.0038,  $a_{N-4} = 6.20$ ,  $a_{N-5} = 6.30$ ,  $a_{N-1} = 5.25$ ,  $a_{N-2} = 5.75$  Г. Найдено, %: C 62.86; H 3.98; N 14.69.  $C_{20}H_{15}Cl_2N_4$ . Вычислено, %: C 62.84; H 3.96; N 14.66.

**3,5-Ди(4-метоксифенил)-1-фенилвердазил (7f)**. Получен из 0.360 г соединения **5f**. Выход 0.173 г (46.8%), т.пл. 96–97°C (гексан–этилацетат), вещество темно-зеленого цвета. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм: 286, 323, 403, 741. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2962, 1610, 1508, 1251, 1142, 1042. ЭПР спектр: g 2.0034,  $a_{N-4} = 6.05$ ,  $a_{N-5} = 6.17$ ,  $a_{N-1} = 5.58$ ,  $a_{N-2} = 5.78$  Г. Найдено, %: C 70.73; H 5.65; N 14.97.  $C_{22}H_{21}N_4O_2$ . Вычислено, %: C 70.76; H 5.67; N 15.00.

**3-(4-Метоксифенил)-5-(*n*-толил)-1-фенилвердазил (7g)**. Получен из 0.344 г соединения **5g**. Выход 0.196 г (54.8%), т.пл. 134–135°C (гексан–этилацетат), вещество темно-зеленого цвета. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм: 249, 336, 410, 725. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2964, 1599, 1504, 1323, 1262, 1151, 1063. ЭПР спектр: g 2.0029,  $a_{N-4} = 6.04$ ,  $a_{N-5} = 6.15$ ,  $a_{N-1} =$

5.60,  $a_{N-2} = 5.75$  Г. Найдено, %: С 73.89; Н 5.90; N 15.65.  $C_{22}H_{21}N_4O$ . Вычислено, %: С 73.93; Н 5.92; N 15.67.

**3-(4-Метоксифенил)-5-(4-бромфенил)-1-фенилвердазил (7h).** Получен из 0.344 г соединения **5h**. Выход 0.250 г (59.1%), т.пл. 145–147°C (гексан–этилацетат), вещество темно-зеленого цвета. УФ спектр,  $\lambda_{max}$ , нм: 263, 445, 738. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1599, 1508, 1489, 1323, 1207, 1145, 1088, 672 (C–Br). ЭПР спектр:  $g$  2.0031,  $a_{N-4} = 6.10$ ,  $a_{N-5} = 6.25$ ,  $a_{N-1} = 5.40$ ,  $a_{N-2} = 5.90$  Г. Найдено, %: С 59.76; Н 4.32; N 13.23.  $C_{21}H_{18}BrN_4O$ . Вычислено, %: С 59.73; Н 4.30; N 13.27.

**3-(4-Диметиламинофенил)-5-(*n*-толил)-1-фенилвердазил (7i).** Получен из 0.357 г соединения **5i**. Выход 0.181 г (48.8%), т.пл. 139–140°C (гексан–этилацетат), вещество темно-зеленого цвета. УФ спектр,  $\lambda_{max}$ , нм: 265, 343, 405, 716. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2971, 1590, 1487, 1395, 1217, 1167, 759. ЭПР спектр:  $g$  2.0035,  $a_{N-4} = 6.08$ ,  $a_{N-5} = 6.24$ ,  $a_{N-1} = 5.40$ ,  $a_{N-2} = 5.85$  Г. Найдено, %: С 74.59; Н 6.52; N 18.92.  $C_{23}H_{24}N_5$ . Вычислено, %: С 74.57; Н 6.53; N 18.90.

**3-(4-Диметиламинофенил)-5-(4-бромфенил)-1-фенилвердазил (7j).** Получен из 0.357 г соединения **5j**. Выход 0.226 г (51.9%), т.пл. 158–159°C (гексан–этилацетат), вещество темно-зеленого цвета. УФ спектр,  $\lambda_{max}$ , нм: 273, 387, 415, 722. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2975, 1595, 1495, 1212, 1172, 760, 674 (C–Br). ЭПР спектр:  $g$  2.0035,  $a_{N-4} = 6.20$ ,  $a_{N-5} = 6.40$ ,  $a_{N-1} = 5.40$ ,  $a_{N-2} = 5.90$  Г. Найдено, %: С 60.68; Н 4.84; N 16.07.  $C_{22}H_{21}BrN_5$ . Вычислено, %: С 60.70; Н 4.86; N 16.09.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реакция 1,3,5-триарилформазанов с формальдегидом в присутствии  $NBF_4$  приводит к образованию тетрафторборатов вердазилия, которые могут быть превращены в соответствующие вердазильные радикалы действием D-глюкозы в присутствии  $NH_4OH$ . Это превращение можно рассматривать как общий модифицированный метод синтеза 1,3,5-триарилвердазильных радикалов.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № 121111000064-5)

в рамках государственного задания Мордовского национального исследовательского университета им. Н.П. Огарева (создание новых молодежных лабораторий).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кострюков Сергей Геннадьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1774-0836>

Козлов Артур Шамилевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6245-2414>

Конушкин Иван Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0440-3400>

Краснов Дмитрий Аркадьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6169-8217>

Янцен Никита Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1443-8295>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kuhn R., Trischman H. *Monatsh. Chem.* **1964**, *95*, 457–479. doi 10.1007/BF00901311
- Lipunova G.N., Fedorchenko T.G., Chupakhin O.N. *Russ. Chem. Rev.* **2013**, *82*, 701–734. doi 10.1070/RC2013v082n08ABEH004341
- Lipunova G.N., Fedorchenko T.G., Tsmokalyuk A.N., Chupakhin O.N. *Russ. Chem. Bull.* **2020**, *69*, 1203–1222. doi 10.1007/s11172-020-2892-6
- Miyamoto S., Iwasaki Y., Uemoto N., Hosokoshi Y., Fujiwara H., Shimono S., Yamaguchi H. *Phys. Rev. Mat.* **2019**, *3*, № 064410. doi 10.1103/PhysRevMaterials.3.064410
- Brook D.J.R., Fleming C., Chung D., Richardson C., Ponce S., Das R., Srikanth H., Heindl R., Noll B.C. *Dalton Transactions.* **2018**, *47*, 6351–6360. doi 10.1039/c8dt00805a
- Brook D.J.R. *Comments Inorg. Chem.* **2015**, *35*, 1–17. doi 10.1080/02603594.2014.974805.
- Magnan F., Dhindsa J.S., Anghel M., Bazylewski P., Fanchini G., Gilroy J.B. *Polymer Chem.* **2021**, *12*, 2786–2797. doi 10.1039/d1py00217a
- Полумбрик О.М. *Химия вердазильных радикалов*. Киев: Наукова думка, **1984**.
- Gilroy J.B., McKinnon S.D.J., Koivisto B.D., Hicks R.G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4837–4840. doi 10.1021/ol702163a

10. Кострюков С.Г., Баландина А.В., Козлов А.Ш., Крайнов Е.В., Пряничникова М.К., Черняева О.Ю., Ахматова А.А., Люкшина Ю.И. *ЖОХ*. **2020**, *90*, 353–364. [Kostryukov S.G., Balandina A.V., Kozlov A.S., Kraynov E.V., Pryanichnikova M.K., Chernyaeva O.Y., Akhmatova A.A., Lukshina Y.I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2020**, *90*, 341–351.] doi 10.1134/S1070363220030044
11. Katritzky A.R., Belyakov S.A. *Synthesis*. **1997**, *1*, 17–19. doi 10.1055/s-1997-1516
12. Katritzky A.R., Belyakov S.A., Denisko O.V., Maran U., Dalal N.S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*. **1998**, *3*, 611–615. doi 10.1039/a707561h
13. Кострюков С.Г., Тезикова В.С., Козлов А.Ш., Мастерова Ю.Ю., Идрис Т.Д.И., Алалван Д.Х.К. *ЖОрХ*. **2021**, *57*, 1403–1412. [Kostryukov S.G., Tezikova V.S., Kozlov A.S., Masterova Y.Y., Jassim T., Alalwan D.H.K. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 1600–1607.] doi 10.1134/S1070428021100055

## Modified method for Synthesis of 1-(4-R<sup>1</sup>-Phenyl)-3-(4-R<sup>2</sup>-phenyl)-5-phenylverdazyls

S. G. Kostryukov\*, A. Sh. Kozlov, I. A. Konushkin, D. A. Krasnov, and N. V. Yantsen

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

*\*e-mail: kostryukov\_sg@mail.ru*

Received December 22, 2021; revised December 28, 2021; accepted December 30, 2021

A modification of the synthesis of Kuhn verdazyl radicals has been developed. It consists in the preparation of tetrafluoroborates 1-(4-R<sup>1</sup>-phenyl)-3-(4-R<sup>2</sup>-phenyl)-5-phenylverdazyl, followed by their reduction with D-glucose in a weakly alkaline medium to 1-(4-R<sup>1</sup>-phenyl)-3-(4-R<sup>2</sup>-phenyl)-5-phenylleuoverdazyls which are spontaneously oxidized by oxygen air to 1-(4-R<sup>1</sup>-phenyl)-3-(4-R<sup>2</sup>-phenyl)-5-phenylverdazyls. The formation of verdazyl radicals was confirmed by EPR spectroscopy.

**Keywords:** formazan, verdazylum, leukoverdazyl, verdazyl radical, EPR spectroscopy

# СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ЦИКЛОГЕКСАНСОДЕРЖАЩИХ ОСНОВАНИЙ МАННИХА НА ОСНОВЕ ВТОРИЧНЫХ АМИНОВ

©2022 г. Э. Г. Мамедбейли<sup>a, \*</sup>, С. В. Исмайлова<sup>a</sup>, Г. Э. Гаджиева<sup>a</sup>,  
Н. А. Джафарова<sup>b</sup>, Э. И. Сулейманова<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Институт нефтехимических процессов НАН Азербайджана, Азербайджан, 1025 Баку, просп. Ходжалы, 30

<sup>b</sup> Азербайджанский государственный университет нефти и промышленности,

Азербайджан, 1010 Баку, просп. Азадлыг, 20

\*e-mail: eldar\_tamedbeyli@mail.ru

Поступила в редакцию 24.12.2021 г.

После доработки 30.12.2021 г.

Принята к публикации 31.12.2021 г.

На основе циклогексанола, вторичных аминов (пиперидина, морфолина, гексаметиленмина, диэтиламина, дипропиламина, дибутиламина, дигексиламина) и формальдегида синтезированы новые основания Манниха. Реакцию проводили при температуре 78–80°C в течение 4–5 ч в растворе бензола при эквимольном соотношении исходных компонентов. Выход составил 63–80%. Определены физико-химические характеристики синтезированных соединений. Состав и строение целевых продуктов подтверждены методами элементного анализа, ИК, <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР спектроскопии, а также масс-спектрометрии. Для исследования противомикробной активности полученных соединений использовали грамположительные и грамотрицательные бактерии (*S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*), а также дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Методом серийных разведений изучена антибактериальная активность синтезированных соединений в сравнении с этанолом, риванолом, фурацилином, карболовой кислотой (фенолом), хлорамином. Результаты исследований позволяют нам рекомендовать синтезированные соединения для разработки новых противомикробных средств.

**Ключевые слова:** циклогексанол, вторичные амины, основания Манниха, биологическая активность

**DOI:** 10.31857/S0514749222100068, **EDN:** JWVWHN

## ВВЕДЕНИЕ

Органические соединения, содержащие различные функциональные группы и гетероатомы, такие как сера и азот, играют огромную роль, как для развития синтетической органической химии, так и для исследований прикладного характера. Гетероатомные органические соединения широко применяются в качестве антиокислительных, противокоррозионных и антимикробных присадок к маслам и топливам [1–4]. Среди биологически активных соединений ряда циклогексана выделяются их аминоксодержащие производные, ценность которых связывают с присутствием в их молекулах 2 фармакофорных фрагментов – азот-

содержащей группы и циклогексанового кольца.

Аминометильные производные различных классов органических соединений проявляют противоопухолевую активность, влияют на сердечнососудистую систему, вызывают снижение артериального давления, используются в качестве лекарственных препаратов в терапии болезни Паркинсона, входят в состав противомаларийных средств, проявляют антидепрессантные свойства, а также оказывают спазмолитическое, анестезирующее и диуретическое действие [5–7].

Одним из удобных методов синтеза новых поколений функциональнозамещенных аминоме-

токсипроизводных является трехкомпонентная реакция Манниха, поскольку использование различных исходных соединений с активным атомом водорода, а также аминных и альдегидных компонентов позволяет получать широкий круг полифункциональных производных данного класса соединений [8–10]. Основания Манниха, обладающие широким спектром свойств, также проявляют бактерицидные и фунгицидные свойства [11].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью синтеза и исследования свойств аминометоксипроизводных циклогексанола осуществлена реакция конденсации по Манниху циклогексанола (**1**), формальдегида (**2**) и вторичных аминов: диэтиламина (**3**), дипропиламина (**4**), дибутиламина (**5**), дигексиламина (**6**), пиперидина (**7**), морфолина (**8**), гексаметиленмина (**9**). Реакция протекает в соответствии со схемой 1.

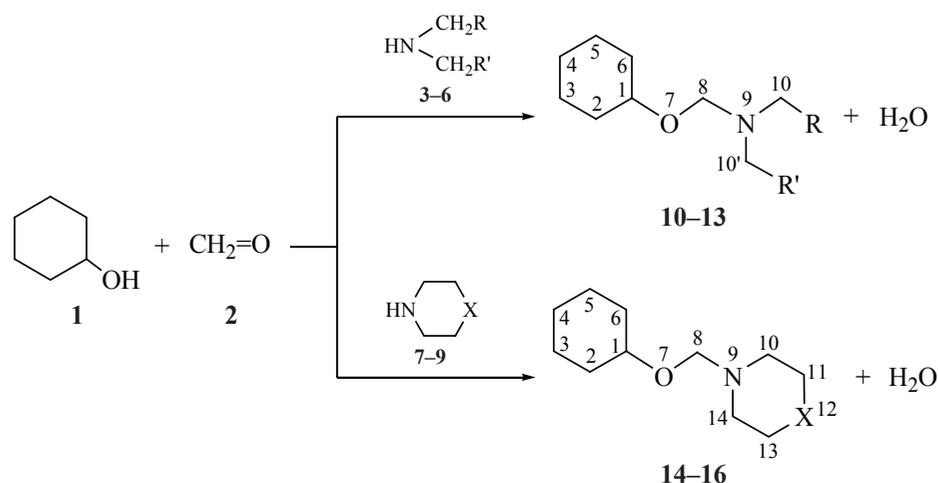
Реакцию проводили при температуре 78–80°C в течение 4–5 ч в растворе бензола при эквимольном соотношении исходных компонентов. Выход соединений составил 63–80%, при этом максимальный выход получен при использовании диэтиламина. Целевые соединения представляют собой жидкости с характерным запахом, нерастворимые в воде, хорошо растворимые в органических растворителях. Состав и строение соединений **10–16** установлены на основании данных элементного анализа, ИК,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии, а также масс-спектрометрии.

Так, в ИК спектрах всех синтезированных производных циклогексанола **10–16** отсутствует полоса поглощения в области  $3334\text{ см}^{-1}$ , характерная для гидроксильной группы, и наблюдаются полосы поглощения в областях  $1232$  и  $1024\text{ см}^{-1}$ , относящиеся к валентным колебаниям  $\text{R}_3\text{N}$  группы, полосы поглощения в областях  $1150$ ,  $1134$  и  $1070\text{ см}^{-1}$  относятся к валентным колебаниям простой эфирной связи (C–O–C).

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединений **10–16** также подтверждают строение синтезированных соединений. Протоны метильной группы в положении аминного фрагмента дают сигнал приблизительно при  $\delta 0.86$  м.д. в виде триплета. Протоны метиленовых групп дают сигналы в областях  $\delta 1.2$ – $1.86$  м.д. в виде мультиплета, а протоны группы  $\text{CH}_2\text{--N--CH}_2$  – в областях  $\delta 2.4$ – $2.78$  м.д. Протон  $\text{C}^1\text{HO}$  группы циклогексанового кольца дает сигналы в области  $\delta 4.07$  м.д. в виде дублета дублетов. Протоны  $\text{OC}^8\text{H}_2\text{N}$  группы дают сигналы в области  $\delta 4.4$  м.д. в виде дублета дублетов ( $J 2.5, 6.5$  Гц).

Антибактериальную активность соединений **10–16** исследовали в сравнении с лекарственными препаратами, применяемыми в медицинской практике: риванолом, фурацилином, карболовой кислотой (фенолом), хлорамином. Для изучения противомикробной активности синтезированных соединений использовали метод серийных разведений. Для этого 1%-ный спиртовой раствор исследуемого вещества разводили в физиологиче-

Схема 1



$\text{R} = \text{R}' = \text{C}^{11}\text{H}_3$  (**3**, **10**),  $\text{C}^{11}\text{H}_2\text{C}^{12}\text{H}_3$  (**4**, **11**),  $\text{C}^{11}\text{H}_2\text{C}^{12}\text{H}_2\text{C}^{13}\text{H}_3$  (**5**, **12**),  $\text{C}^{11}\text{H}_2\text{C}^{12}\text{H}_2\text{C}^{13}\text{H}_2\text{C}^{14}\text{H}_2\text{C}^{15}\text{H}_3$  (**6**, **13**);  $\text{X} = \text{C}^{12}\text{H}_2$  (**7**, **14**),  $\text{O}$  (**8**, **15**),  $\text{C}^{12}\text{H}_2\text{--C}^{12}\text{H}_2$  (**9**, **16**).

ском растворе до различных концентраций (1:100; 1:200; 1:400; 1:800). Затем в каждую пробирку с испытуемым веществом высевали 0.1 мл тест-культуры. В качестве тест-культур использовали грамположительные и грамотрицательные бактерии – *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, а также дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Результаты испытаний противомикробной активности синтезированных соединений представлены в табл. 1. Соединения **10–16** характеризуются высокой антибактериальной и антифунгальной активностью в отношении вышеуказанных микроорганизмов. Все соединения **10–16** проявили в 100% случаев губительное воздействие на бактерии *C. albicans*. Соединения **13, 14 и 16** в 100% случаев приостанавливают рост бактерий *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* уже при экспозиции в течение 10 мин. Соединения **10–12** в отношении бактерии *P. aeruginosa* и соединения **16** в отношении *E. coli* в низких концентрациях приостанавливают рост бактерий после 20 мин воздействия. Соединения **10–12** в отношении бактерии *K. pneumoniae*, соединения **10, 11, 16** в отношении *S. aureus* и соединение **14** в отношении *E. coli* в низких концентрациях приостанавливают рост бактерий после 40 мин воздействия.

Сравнение противомикробной активности синтезированных соединений **10–16** и контроля (риванол, фурацилин, карболовая кислота, хлорамин) показало, что противомикробная активность полученных соединений выше, чем активность препаратов сравнения в отношении исследуемых микроорганизмов.

Были определены минимальная ингибирующая концентрация (МИК) и минимальная бактерицидная концентрация (МБК) соединений **10–16** в отношении некоторых вышеуказанных микроорганизмов (золотистый стафилококк, синегнойная палочка, грибы *Candida*). Полученные результаты представлены в табл. 2. Как видно из табл. 2, соединение **11** в концентрации 0.00125% полностью останавливает развитие бактерий *E. coli* и *C. albicans*, а для полного приостановления развития бактерии *S. aureus* требуется концентрация вещества 0.0025%. Соединение **15** полностью останавливает развитие бактерий *S. aureus* в концентрации 0.005%, *E. coli* – в концентрации 0.0025% и *C. albicans* – в концентрации 0.00625%.

Установлено, что в очень низких концентрациях эти соединения останавливают развитие бактерий и грибов. Результаты исследований позволяют рекомендовать синтезированные соединения **10–16** к использованию в качестве потенциальных противомикробных препаратов.

Таким образом, в результате проведенного исследования по реакции Манниха синтезированы и охарактеризованы новые аминотоксипроизводные циклогексанола, обладающие высокой противомикробной активностью.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры синтезированных соединений сняты на приборах «SPEKTRUM BX» и «Bruker» фирмы «Alpha IR Furey» (Германия) в областях 4000–400 см<sup>-1</sup>. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C записаны на спектрометре «Bruker» AM-300 (Германия) при частоте 300 МГц в растворителе C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, внутренний стандарт – ГМДС. Чистоту продуктов реакции определяли по температуре кипения, данным элементного анализа и газо-жидкостной хроматографии (ГЖХ). Элементный анализ осуществлен на приборе фирмы «CARLOERBA» модель – EA 1108 (Италия). ГЖХ анализ осуществляли на хроматографе ЛХМ-8 МД (Россия), стальная колонка (300×3 мм) с 5%-ным ПЭГС на динохроме П, газ-носитель – гелий (40 см<sup>3</sup>/мин), детектор – катарометр, температура колонки 150°C, испарителя – 230°C. Показатель преломления ( $n_D^{20}$ ) измеряли на рефрактометре марки «АВВЕМАТ» 350/500 (Германия), относительную плотность ( $d_4^{20}$ ) определяли пикнометром [12]. Масс-спектры получены на масс-спектрометре VG-7070E (ионизирующее напряжение 70 эВ, Великобритания).

В качестве исходного соединения был использован циклогексанол с температурой кипения 161°C. Вторичные амины (х.ч.) перегоняли перед использованием. Параформ – продукт полимеризации формальдегида, который при нагревании в ходе реакции деполимеризуется до формальдегида, использовали в виде реактивного порошка. В качестве растворителя использовали бензол, который очищали и сушили по методу [13]. Аммиачную воду, являющуюся медицинским препаратом, применяли в виде 10%-ного раствора.

Противомикробную активность синтезированных веществ **10–16** изучали методом серийных



Таблица 2. МИК и МБК полученных оснований Манниха **11** и **15**<sup>a</sup>

Соединение	Концентрация, %	Микроорганизм		
		<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>
<b>11</b>	0.005	–	–	–
	0.0025	–	–	–
	0.00125	+	–	–
	0.000625	+	+	+
<b>15</b>	0.005	–	–	–
	0.0025	+	–	–
	0.00125	+	+	–
	0.000625	+	+	+

<sup>a</sup> (+) – рост, (–) – отсутствие роста

разведений в отношении различных микроорганизмов. В качестве питательной среды использовали мясопептонный агар, рН 7.2–7.4, для бактерий и среду Сабуро для грибов. Длительность инкубации в термостате для бактерий была 18–24 ч при 37°C, для грибов 1–10 дней при 28°C. Степень разведения соединений составляла 1:100, 1:200, 1:400 и 1:800 соответственно. Высевы делали через 5, 15, 30, 45, 60 мин (время экспозиции). Для сравнения были исследованы в тех же разведениях контрольный препарат (этанол) и препараты сравнения (риванол, фурацилин, карболовая кислота, хлорамин).

Определены МИК и МБК синтезированных аминотоксипроизводных циклогексанола в отношении бактерий и грибов (*S. aureus*, *E. coli*, *C. albicans*). В качестве питательной среды для бактерий использовали мясопептонный бульон, а для грибов – сладкий бульон. Был применен метод разведений, время инкубации составило 24 ч.

**Аминотоксипроизводные циклогексанола 10–16 (общая методика).** К смеси 0.1 моль формальдегида (**2**) и 0.1 моль циклогексанола (**1**) в бензоле по каплям при 20–22°C и перемешивании добавляли 0.1 моль вторичного амина **3–9**. Перемешивание продолжали 4–5 ч при 78–80°C. После охлаждения смесь промывали 10%-ным раствором аммиака, затем дистиллированной водой до нейтральной реакции и сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>. Отгоняли бензол, остаток перегоняли в вакууме.

**N,N-Диэтиламинометоксициклогексан (10)** получали из 10 г (0.1 моль) циклогексанола (**1**), 3.0 г (0.1 моль) формальдегида (**2**) и 7.3 г (0.1 моль) диэтиламина (**3**). Выход 14.82 г (80%), т.кип. 111°C (3 мм рт.ст.),  $n_D^{20}$  1.4531,  $d_4^{20}$  0.8861. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2951, 2868, 1369, 1341 ( $\delta$  C–H, CH, CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 1293, 1221 (C–N), 1093, 1073, 1041 (C–O–C), 769 (математические колебания C–H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 0.80 т (6H, C<sup>11,11</sup>H<sub>3</sub>,  $J$  7.2 Гц), 1.20–1.51 м (10H, C<sup>2–6</sup>H<sub>2</sub>), 1.90–2.38 м (4H, CH<sub>2</sub>–N–CH<sub>2</sub>), 4.07 д.д (1H, ОС<sup>1</sup>H), 4.40 д.д (2H, ОСН<sub>2</sub>N,  $J$  2.5, 6.5 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 17.02, 22.04, 23.01, 24.03, 32.15, 41.31, 50.24 (2C), 71.41, 80.21. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 186 (10) [ $M + H$ ]<sup>+</sup>, 185 (49) [ $M$ ]<sup>+</sup>, 167 (18) [ $M - H_2O$ ]<sup>+</sup>, 154 (7) [ $M - H_2O - CH_2$ ]<sup>+</sup>, 114 (13) [ $M - C_4H_{10}N$ ]<sup>+</sup>, 101 (100) [ $M - C_5H_{11}N$ ]<sup>+</sup>, 70 (5), 56 (3), 42 (7). Найдено, %: C 72.03; H 11.85; N 7.80. C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>NO. Вычислено, %: C 71.30; H 12.51; N 7.56.  $M$  185.17.

**N,N-Дипропиламинометоксициклогексан (11)** получали из 10 г (0.1 моль) циклогексанола (**1**), 3.0 г (0.1 моль) формальдегида (**2**) и 10.1 г (0.1 моль) дипропиламина (**4**). Выход 15.12 г (71%), т.кип. 121°C (4 мм рт.ст.),  $n_D^{20}$  1.4551,  $d_4^{20}$  0.8717. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2955, 2868, 1369, 1340 ( $\delta$  C–H, CH, CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 1269, 1202, 1027 (C–N), 1102, 1046 (C–O–C), 752 (математические колебания C–H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 0.80 т (6H, C<sup>12,12</sup>H<sub>3</sub>,  $J$  7.1 Гц), 1.20–1.60 м (14H, C<sup>2–6,11,11</sup>H<sub>2</sub>), 2.64–2.38 м (4H, CH<sub>2</sub>–N–CH<sub>2</sub>), 4.07 д.д (1H, ОС<sup>1</sup>H), 4.11 д.д (2H, ОСН<sub>2</sub>N,  $J$  2.5, 6.5 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 17.02, 22.06, 23.04, 24.06, 32.16, 41.32, 67.3

(2С), 74.41, 87.21. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 214 (12)  $[M + H]^+$ , 213 (9)  $[M]^+$ , 196 (8)  $[M - H_2O]^+$ , 181 (11)  $[M - H_2O - CH_2]^+$ , 113 (27)  $[M - C_7H_{15}N]^+$ , 116 (13)  $[M - C_6H_{11}N]^+$ , 100 (100)  $[C_6H_{14}N]^+$ , 81 (5), 70 (21), 42 (6). Найдено, %: С 72.93; Н 13.05; N 7.08.  $C_{13}H_{27}NO$ . Вычислено, %: С 73.18; Н 12.76; N 6.56.  $M$  213.21.

***N,N*-Дибутиламинометоксициклогексан (12)** получали из 10 г (0.1 моль) циклогексанола (1), 3.0 г (0.1 моль) формальдегида (2) и 12.9 г (0.1 моль) дибутиламина (5). Выход 17.5 г (63%), т.кип. 121–122°C (4 мм рт.ст.),  $n_D^{20}$  1.454,  $d_4^{20}$  0.8607. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2954, 2928, 2856, 1452, 1375, 1361 ( $\delta$  С–Н, СН,  $CH_2$ ,  $CH_3$ ), 1239, 1184, 1024 (С–N), 1072, 1045 (С–O–С), 732 (математические колебания С–Н,  $CH_2$ ). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.92 т (6H,  $C^{14,14}H_3$ ,  $J$  7.2 Гц), 1.32–1.86 м (18H,  $C^{2-6,11,11,12,12}H_2$ ), 2.61–2.66 м (4H,  $CH_2-N-CH_2$ ), 4.2 д.д (1H, ОСН), 4.74 д.д (2H,  $OCH_2N$ ,  $J$  2.5, 6.5 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 14.08, 20.62, 24.2, 24.32, 25.85, 30.33, 32.60, 35.57, 51.60, 53.2, 74.87, 76.73 (2С), 77.36, 82.91. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 242 (8)  $[M + H]^+$ , 241 (10)  $[M]^+$ , 223 (7)  $[M - H_2O]^+$ , 209 (13)  $[M - H_2O - CH_2]^+$ , 198 (11)  $[M - C_3H_7]^+$ , 183 (18)  $[M - C_2H_4NO]^+$ , 143 (12)  $[C_8H_{17}NO]^+$ , 142 (100)  $[C_9H_{20}N]^+$ , 128 (31), 107 (7)  $[C_8H_{11}]^+$ , 100 (99)  $[C_6H_{15}N]^+$ , 58 (76)  $[C_2H_4NO]^+$ , 44 (18)  $[C_2H_4O]^+$ . Найдено, %: С 74.63; Н 12.94; N 5.80.  $C_{15}H_{31}NO$ . Вычислено, %: С 75.10; Н 13.11; N 4.90.  $M$  241.24.

***N,N*-Дигексиламинометоксициклогексан (13)** получали из 10 г (0.1 моль) циклогексанола (1), 3.0 г (0.1 моль) формальдегида (2) и 18.5 г (0.1 моль) дигексиламина (6). Выход 19.5 г (65%), т.кип. 189–192°C (2 мм рт.ст.),  $n_D^{20}$  1.455,  $d_4^{20}$  0.8177. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2954, 2928, 2856, 1451, 1375, 1361, 1307 ( $\delta$  С–Н, СН,  $CH_2$ ,  $CH_3$ ), 1240, 1184, 1135, 1024 (С–N), 1072, 1034 (С–O–С), 733 (математические колебания С–Н,  $CH_2$ ). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.86 д (6H,  $C^{15,15}H_3$ ,  $J$  6.0 Гц), 1.2–1.68 м (26H,  $C^{2-6,11-14,11'-14'}H_2$ ), 2.4–2.58 м (4H,  $CH_2-N-CH_2$ ), 4.08 д.д (1H, ОСН), 4.11 д.д (2H,  $OCH_2N$ ,  $J$  2.5, 6.5 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 14.01, 20.49, 24.20, 24.3, 25.47, 25.80, 29.26, 30.25, 32.51, 32.6, 35.54, 51.43, 51.76, 74.72, 76.77 (2С), 77.09, 77.41, 82.79. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 298 (18)  $[M + H]^+$ , 297 (20)  $[M]^+$ , 279 (9)  $[M - H_2O]^+$ , 266 (14)  $[M - OH - CH_2]^+$ , 199 (6)  $[M - C_6H_{12}N]^+$ , 198 (80)  $[C_{13}H_{28}N]^+$ , 154 (30), 128 (100), 107 (13)  $[C_8H_{11}]^+$ , 84 (15), 58

(60)  $[C_2H_4NO]^+$ , 44 (12)  $[C_2H_4O]^+$ . Найдено, %: С 77.03; Н 12.54; N 4.21.  $C_{19}H_{39}NO$ . Вычислено, %: С 76.70; Н 13.21; N 4.71.  $M$  297.30.

**Пиперидинометоксициклогексан (14)** получали из 10 г (0.1 моль) циклогексанола (1), 3.0 г (0.1 моль) формальдегида и 8.5 г (0.1 моль) пиперидина (7). Выход 14.5 г (73%), т.кип. 96–99°C (3 мм рт.ст.),  $n_D^{20}$  1.4774,  $d_4^{20}$  0.9423. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2927, 2852, 1448, 1412, 1366, 1348, 1312 ( $\delta$  С–Н, СН,  $CH_2$ ,  $CH_3$ ), 1232, 1023 (С–N), 1154, 1130, 1071, 1036 (С–O–С), 853, 776 (математические колебания С–Н,  $CH_2$ ). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.2–1.65 м (16H,  $C^{2-6,11-13}H_2$ ), 2.5–2.63 м (4H,  $CH_2-N-CH_2$ ), 4.05 д.д (1H, ОСН), 4.20 д (2H,  $OCH_2N$ ,  $J$  10.5 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 24.15, 24.18, 25.47, 25.85, 32.52, 35.55, 50.60, 53.03, 69.89, 74.91 (2С), 88.31. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 198 (10)  $[M + H]^+$ , 197 (9)  $[M]^+$ , 180 (8)  $[M - OH]^+$ , 165 (11)  $[M - H_2O - CH_2]^+$ , 114 (100)  $[M - C_5H_9N]^+$ , 96 (13)  $[M - C_5H_9N - H_2O]^+$ , 81 (5), 70 (20), 42 (6). Найдено, %: С 74.03; Н 11.04; N 6.94.  $C_{12}H_{23}NO$ . Вычислено, %: С 73.04; Н 11.75; N 7.10.  $M$  197.18.

**Морфолинометоксициклогексан (15)** получали из 10 г (0.1 моль) циклогексанола (1), 3.0 г (0.1 моль) формальдегида и 8.7 г (0.1 моль) морфолина (8). Выход 13.8 г (69%), т.кип. 112°C (6 мм рт.ст.),  $n_D^{20}$  1.479,  $d_4^{20}$  1.0061. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2927, 2851, 1450, 1411, 1360, 1313 ( $\delta$  С–Н, СН,  $CH_2$ ,  $CH_3$ ), 1281, 1257 (С–O–С цикл.), 1232, 1016 (С–N), 1150, 1070, 1016 (С–O–С), 902, 864 (математические колебания С–Н,  $CH_2$ ). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.2–1.66 м (10H,  $C^{2-6}H_2$ ), 2.45–2.66 м (4H,  $CH_2-N-CH_2$ ), 3.55–3.80 м (4H,  $C^{11,13}H_2O$ ), 4.01 д.д (1H, ОСН), 4.7 д.д (2H,  $OCH_2N$ ,  $J$  2.5, 6.4 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 24.15, 26.4, 28.80, 30.50, 32.3, 52.4, 55.6 (2С), 66.7, 76.0, 84.10. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 200 (8)  $[M + H]^+$ , 199 (7)  $[M]^+$ , 182 (13)  $[M - OH]^+$ , 168 (20)  $[M - OH - CH_2]^+$ , 131 (21)  $[M - C_4H_8N]^+$ , 100 (10)  $[M - C_5H_9NO]^+$ , 74 (100)  $[M - C_7H_7O - H_2O]^+$ , 95 (25), 75 (54). Найдено, %: С 67.03; Н 10.14; N 7.34.  $C_{11}H_{21}NO_2$ . Вычислено, %: С 66.29; Н 10.62; N 7.03.  $M$  199.16.

**Гексаметилениминометоксициклогексан (16)** получали из 10 г (0.1 моль) циклогексанола (1), 3.0 г (0.1 моль) формальдегида (2) и 9.9 г (0.1 моль) гексаметиленимина (9). Выход 15.9 г (75%), т.кип. 109°C (2 мм рт.ст.),  $n_D^{20}$  1.485,  $d_4^{20}$

0.9478. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2920, 2850, 1451, 1411, 1357, 1341 ( $\delta$  C–H, CH, CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 1236, 1183, 1023 (C–N), 1134, 1070, 1035 (C–O–C), 984, 944, 887 (математические колебания C–H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.15–1.78 м (18H, C<sup>2–6,11,12,12',13</sup>H<sub>2</sub>), 2.63–2.78 м (4H, CH<sub>2</sub>–N–CH<sub>2</sub>), 4.14 д.д (1H, OCH), 4.7 д.д (2H, OCH<sub>2</sub>N, *J* 2.5, 6.4 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 24.4, 27.32, 27.54, 28.20, 28.75, 29.24, 29.45, 32.1, 52.41, 53.32 (2C), 76.0, 83.17. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 211 (11) [*M*]<sup>+</sup>, 194 (12) [*M* – OH]<sup>+</sup>, 180 (21) [*M* – OH – CH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 128 (17) [*M* – C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>N]<sup>+</sup>, 113 (51) [*M* – C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O]<sup>+</sup>, 99 (31) [C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O]<sup>+</sup>, 92 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O]<sup>+</sup>, 74 (27) [*M* – C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O – H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 81 (6), 42 (6). Найдено, %: C 73.03; H 12.14; N 7.04. C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>NO. Вычислено, %: C 73.88; H 11.92; N 6.63. *M* 211.19.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Конденсацией по Манниху синтезированы и охарактеризованы новые аминотоксипроизводные циклогексанола, которые обладают выраженной противомикробной активностью.

### БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность своим коллегам (за помощь в проведении экспериментов), сотрудникам аналитической лаборатории (за исследование физико-химических свойств синтезированных соединений), сотрудникам кафедры «Микробиология и иммунология» Азербайджанского медицинского университета (за изучение противомикробных свойств полученных соединений), а также отдельно благодарят рецензентов и редакцию (за помощь в редактировании и опубликовании статьи). Синтез соединений проведен в Институте нефтехимических процессов имени Ю.Г. Мамедалиева Национальной академии наук Азербайджана. Противомикробная активность синтезированных соединений исследована в Азербайджанском медицинском университете. Масс-спектры и некоторые ЯМР спектры синтезированных соединений сняты в Институте элементоорганических соединений имени академика А.Н. Несмеянова РАН.

### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена на основании договора № 1/18 от 12 апреля 2018 года о научно-техническом сотрудничестве между Институтом элементоорганических соединений имени академика А.Н.

Несмеянова РАН и Институтом нефтехимических процессов имени академика Ю.Г. Мамедалиева НАН Азербайджана. Работа профинансирована государственным бюджетом.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мамедбейли Эльдар Гусейнгулу оглы, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0642-6283>

Исмайылова Самира Вагиф кызы, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7399-5510>

Гаджиева Гюльсум Энвер кызы, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9445-186X>

Джафарова Нахида Али кызы, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5669-6631>

Сулейманова Эльмира Исмайыл кызы, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8739-7036>

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sarvesh S.H., Raymond J.B., Vivekanand V.G., Sanket K.G., Luann R.D., Muniyandi S., Irene F., Sunder N.D. *Inorg. Chim. Acta Rev.* **2019**, *498*, 119020–119030. doi 10.1016/j.ica.2019.119020
2. Rasha S.K., Nehal S.A., Amal M.N. *Appl. Petro. Res.* **2016**, *6*, 49–58. doi 0.1007/s13203-012-0020-8
3. Гулюкина Н.С., Макухин Н.Н., Белецкая И.П. *Усп. хим.* **2016**, *85*, 667–683. [Goulioukina N.S., Makukhin N.N., Beletskaya I.P. *Russ. Chem. Rev.* **2016**, *85*, 667–683.] doi 10.1070/rcr4579
4. Shoaib M., Ismiyev A., Ganbarov Kh., Israyilova A., Uma S. *Pakistan J. Zoology.* **2020**, *52*, 413–416.
5. Farco J.A., Grundmann O. *Med. Chem.* **2013**, *13*, 124–131.
6. Shi S., Qiu W., Miao P., Li R., Lin X., Sun Z. *Nature Commun.* **2021**, *12*, 1006–1012. doi 10.1038/s41467-021-21303-3
7. Filho J.F.A., Lemos B.C., de Souza A.S., Pinheiro S., Greco S.J. *Tetrahedron.* **2017**, *73*, 6977–7004. doi 10.1016/j.tet.2017.10.063
8. Subramaniapillai S.G. *J. Chem. Sci.* **2013**, *125*, 467–482.
9. Mammadbeyli E.H., Ismailova S.V., Gurbanov A.I., Muradova S.A. *Proc. Petrochem. Oil Ref.* **2019**, *20*, 168–176.

10. Мамедбейли Э.Г., Гаджиева Г.Э., Ибрагимли С.И., Кахраманова К.Р. *Нефтепереработка Нефтехим.* **2020**, *1*, 41–44. Maharramova L.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 936–941. doi 10.31857/S0514749221060082
11. Мамедбейли Э.Г., Гаджиева Г.Э., Исмайылова С.В., Магеррамова Л.М. *ЖОрХ.* **2021**, *57*, 860–867. [Mammadbayli E.H., Hajieva G.E., Ismayilova S.V., 12. Храмкина М.Н. *Практикум по органическому синтезу.* М.: Ленинградская типография, **1966**.
13. Гордон А., Форд Р. *Спутник химика.* М.: Мир, **1978**.

## Synthesis and Antimicrobial Activity of Cyclohexanes-Containing Mannich Bases Based on Secondary Amines

E. H. Mammadbayli<sup>a, \*</sup>, S. V. Ismayilova<sup>a</sup>, G. A. Hajiyeva<sup>a</sup>,  
N. A. Jafarova<sup>b</sup>, and E. I. Suleymanova<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Institute of Petrochemical Processes of ANAS, prosp. Khojaly, 30, Baku, 1025 Azerbaijan

<sup>b</sup> Azerbaijan State University of Oil and Industry, prosp. Azadlig, 20, Baku, 1010 Azerbaijan

\*e-mail: eldar\_mamedbeyli@mail.ru

Received December 24, 2021; revised December 30, 2021; accepted December 31, 2021

Based on cyclohexanol, secondary amines (piperidine, morpholine, hexamethyleneimine, diethylamine, dipropylamine, dibutylamine, dihexylamine), and formaldehyde, new Mannich bases were synthesized. The reaction was carried out at a temperature of 78–80°C for 4–5 h in a benzene solution at an equimolar ratio of the starting components. The yield was 63–80%. The physicochemical characteristics of the synthesized compounds were determined. The composition and structure of the target products were confirmed by elemental analysis, IR, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectroscopy, and mass spectrometry. Gram-positive and gram-negative bacteria (*S.aureus*, *E.coli*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*), as well as yeast-like fungi of the genus *Candida* were used to study the antimicrobial activity of the compounds obtained. The antibacterial activity of the synthesized compounds was studied by the method of serial dilutions in comparison with ethanol, rivanol, furacilin, carbolic acid (phenol), chloramine. The research results allow us to recommend synthesized compounds for the development of new antimicrobial agents.

**Keywords:** cyclohexanol, secondary amines, Mannich bases, biological activity

# СИНТЕЗ И СВОЙСТВА СИММЕТРИЧНЫХ ДИМОЧЕВИН, СОДЕРЖАЩИХ 4-ТРИФТОРМЕТОКСИФЕНИЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ

© 2022 г. Я. П. Кузнецов<sup>а</sup>, В. В. Бурмистров<sup>а</sup>, Г. М. Бутов<sup>а, б, \*</sup>

<sup>а</sup> ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» ВолгГТУ, Россия, 400005 Волгоград, просп. Ленина, 28

<sup>б</sup> ФГБОУ ВО «Волжский политехнический институт» (филиал) ВолгГТУ, Россия, 404121 Волжский, ул. Энгельса, 42а

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

Поступила в редакцию 17.01.2022 г.

После доработки 10.02.2022 г.

Принята к публикации 12.02.2022 г.

Реакцией 4-(трифторметокси)фенилизотиоцианата с алифатическими диаминами синтезирована серия 1,3-дизамещенных димочевин, содержащих в своей структуре 4-(трифторметокси)фенильный липофильный фрагмент. Выходы целевых продуктов составили 58–80%. Синтезированные димочевины являются перспективными ингибиторами растворимой эпоксидгидролазы человека (hsEH).

**Ключевые слова:** изотиоцианат, мочевины, фтор, растворимая эпоксидгидролаза, sEH

**DOI:** 10.31857/S051474922210007X, **EDN:** JVYEFF

## ВВЕДЕНИЕ

4-(Трифторметокси)фенильная группа – одна из наиболее распространенных липофильных групп – используется для создания ингибиторов растворимой гидролазы (sEH) [1]. Например, 1-трифторметоксифенил-3-(1-пропионилпиперидин-4-ил)мочевина (1770-TRPU) [2] была в числе первых кандидатов на клинические исследования среди ингибиторов данного фермента, выступающего перспективной мишенью для этиотропной терапии гипертонии, туберкулеза, патологии почек и других социально опасных заболеваний [3]. В 2020 г. начались клинические исследования нового ингибитора (*S*)-1-[3-фтор-

4-(трифторметокси)фенил]-3-[1-(2-метилбутаноил)пиперидин-4-ил]мочевины (EC5026), содержащего 3-фтор-4-(трифторметокси)фенильный фрагмент [4]. Ингибирующая активность ( $K_i$ ) 1770-TRPU составляет 0.91 нмоль/л [1], а ингибирующая активность EC5026 принимает значение  $< 0.05$  нмоль/л [4].

Соединения, содержащие 4-(трифторметокси)фенильную группу проявляют и другие виды активности. Так, карбонилцианид-4-(трифторметокси)фенилгидразон (схема 1, А) может быть полезен при изучении биологических процессов, сопровождающих старение [5]. 2-{2-(4-Цианофенил)-1-[3-(трифторметил)фенил]этилиден}-*N*-[4-(трифтро-

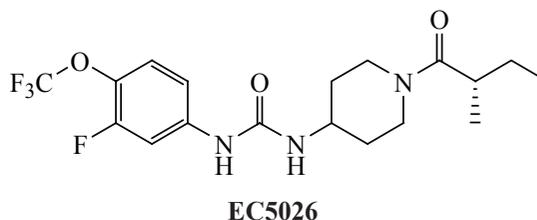
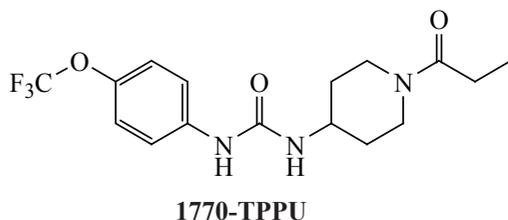
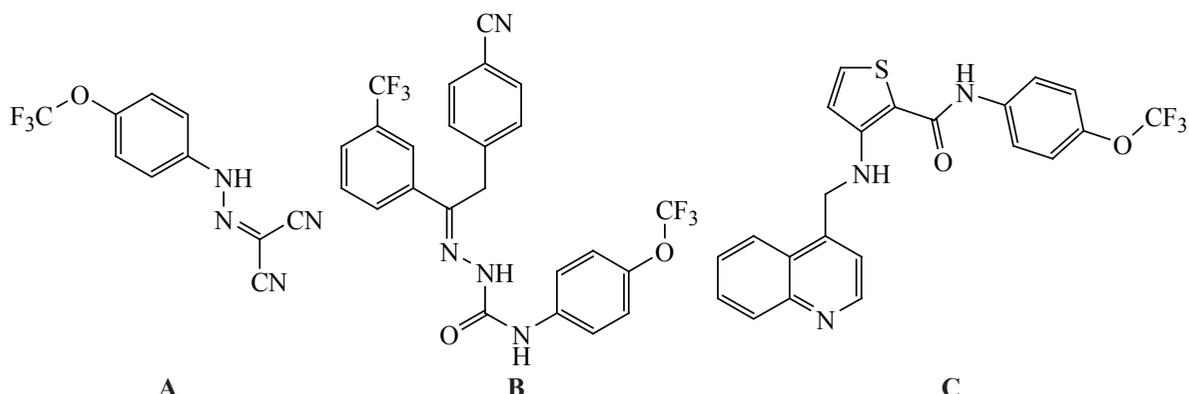


Схема 1



метокси)фенил]гидразинкарбоксамид (метафлумизон, ProMeris, схема 1, **B**) применяется в качестве инсектицида (или зооцида) [6], действие которого заключается в блокировании потенциал-зависимых натриевых каналов вредных насекомых или грызунов [7]. 3-[(Хинолин-4-илметил)амино]-*N*-[4-(трифторметокси)фенил]тиофен-2-карбоксамид (схема 1, **C**) проявляет противоопухолевую активность, ингибируя тирозинкиназу [8].

Ранее нами было показано, что 1,3-дизамещенные димочевины – мощные ингибиторы sEH за счет образования дополнительных водородных связей в активном центре фермента [9]. Несмотря на то, что к настоящему времени получено более 100 1,3-дизамещенных мочевины, содержащих 4-(трифторметокси)фенильный фрагмент, синтез подобных димочевин ранее не предпринимался. Кроме того, несомненный интерес представляет сравнительная оценка ингибирующего эффекта от замены адамантильной группы на 4-(трифторметокси)фенильный фрагмент при ингибировании эпоксидгидролазы, а также оценка возможности участия этой группы в связывании в других областях фермента, ранее установленных для адамантильного радикала у такого типа ингибиторов [9].

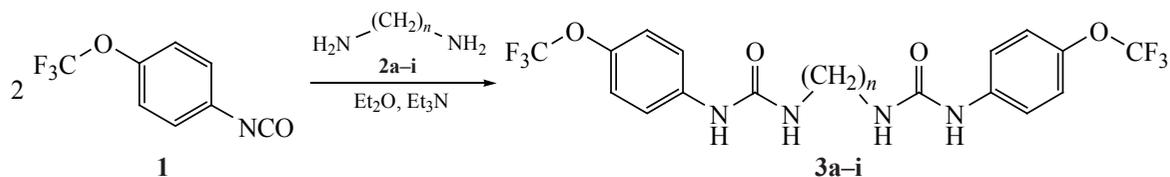
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее распространенным реагентом, используемым для введения 4-(трифторметокси)фенильного фрагмента, служит 4-(трифторметокси)фенилизоцианат (**1**). Данный изоцианат коммерчески доступен, а также может быть синтезирован действием дифосгена [10], трифосгена [11] или карбонилдиимидазола [12] на 4-(трифторметокси)фениламин.

Из изоцианата **1** в реакции с диаминами **2a-i** получена серия симметричных димочевин **3a-i** (схема 2). Реакцию проводили в среде диэтилового эфира в присутствии эквимолярного количества триэтиламина при комнатной температуре в течение 8 ч. Синтез всей серии димочевин проводили одновременно на шейкере Heidolph Multi Reax, снабженном насадкой для установки 26 пробирок, в полипропиленовых пробирках объемом 10 мл.

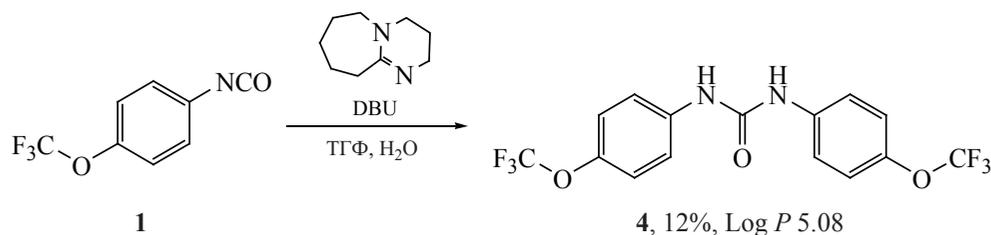
При использовании в реакции 1,10-диаминодекана (**2i**) в одинаковых условиях в продуктах реакции присутствовала симметричная мочевина **4** (до 42%, схема 3). Вероятно, это связано с низкой растворимостью 1,10-диаминодекана (**2i**) в диэтиловом эфире, что приводило к его неполной кон-

Схема 2



$n = 2$  (**3a**, 78%, log *P* 4.52);  $3$  (**3b**, 78%, log *P* 4.79);  $4$  (**3c**, 69%, log *P* 5.06);  
 $5$  (**3d**, 74%, log *P* 5.56);  $6$  (**3e**, 75%, log *P* 6.07);  $7$  (**3f**, 76%, log *P* 6.57);  
 $8$  (**3g**, 58%, log *P* 7.08);  $9$  (**3h**, 80%, log *P* 7.58);  $10$  (**3i**, 69%, log *P* 8.09).

Схема 3



версии, а, следовательно, и к неполной конверсии исходного изоцианата **1** (соотношение 2:1). При выделении димочевины **3i** непрореагировавший изоцианат **1** быстро превращался в симметричную мочевины **4** (схема 3), так как при выделении используется 1 н соляная кислота.

Анализ литературы показал, что симметричную мочевины **4**, хотя и регулярно обнаруживали в качестве примеси при проведении реакций с изоцианатом **1** [13, 14], но целенаправленно ее практически не получали и не описывали [15]. Например, в литературе нами не найдены данные о температуре плавления данной мочевины. В связи с этим нами проведен синтез симметричной мочевины **4** по разработанной нами методике из изоцианата **1** в среде влажного ТГФ с добавлением каталитических количеств 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) (схема 3).

Структуру полученных соединений подтверждали методом ЯМР спектроскопии  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$ , а также масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **3a-i** присутствует 2 характерных сигнала протонов NH мочевиной группы. Сигнал в области 6.13–6.24 м.д. соответствуют протону NH-группы, ближней к метиленовому мостику. Сигнал в области 8.55–8.71 м.д. соответствуют протону NH-группы, связанной с ароматическим кольцом. С увеличением длины мостика оба сигнала незначительно смещаются в более сильное поле.

В спектрах ЯМР  $^{19}\text{F}$  атомы фтора в трифторметоксигруппе характеризуются сигналом в области –57.17 м.д. Сдвиги сигналов атомов фтора не зависят от длины спейсера между уреидными группами.

Расчитанный коэффициент липофильности  $\log P$  для соединений **3a-i** находится в пределах 4.52–8.09.

Температура плавления димочевин **3a-i** находится в достаточно узких для этого класса димоче-

вин пределах – от 193 до 244°C. При увеличении мостика *n*, связывающего мочевиные группы, от 2 до 10 метиленовых звеньев температура плавления соединений изменяется зигзагообразно. В сравнении с температурой плавления аналогичных димочевинам, содержащих 3-фторадамантильный липофильный фрагмент [16], температура плавления полученных димочевин **3a-i** выше в среднем на 100°C, что, по-видимому, может быть частично связано с образованием более прочных ассоциатов с участием мочевиных групп из-за отсутствия стерических затруднений.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные триэтиламин (BioUltra  $\geq 99.5\%$ , CAS 121-44-8), 1,2-диаминоэтан ( $\geq 99\%$ , CAS 107-15-3), 1,3-диаминопропан ( $\geq 99\%$ , CAS 109-76-2), 1,4-диаминобутан (99%, CAS 110-60-1), 1,5-диаминопентан ( $\geq 97\%$ , CAS 462-94-2), 1,6-диаминогексан (98%, CAS 124-09-4), 1,7-диаминогептан (98%, CAS 646-19-5), 1,8-диаминооктан (98%, CAS 373-44-4), 1,10-диаминодекан (97%, CAS 646-25-3) производства фирмы «Sigma-Aldrich»; 1,9-диаминононан (98%, CAS 646-24-2) производства фирмы «Alfa Aesar»; 4-(трифторметокси)фенилизотиоцианат (97%, CAS 35037-73-1) производства фирмы «Maybridge» использовали без очистки.

Строение полученных соединений подтверждали с помощью ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$  спектроскопии, хроматомасс-спектрометрии и элементного анализа. Масс-спектры регистрировали на хроматомасс-спектрометре «Agilent GC 7820A/MSD 5975» (Agilent Technologies, США) и «Advion expression» (Advion Inc., США) в режиме full scan (ESI). Спектроскопия ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$  выполнена на Bruker Avance 600 (Bruker Corporation, США) в растворителе  $\text{DMSO}-d_6$ ; химические сдвиги  $^1\text{H}$  приведены относительно  $\text{SiMe}_4$ . Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400» (Perkin-Elmer, США). Температуры плавления

ления определены на приборе OptiMelt MPA100 (Stanford Research Systems, США).

**1,1'-(Этан-1,2-диил)бис{3-[4-(трифторметокси)фенил]мочевина} (3а).** К 0.2 г (0.985 ммоль) 4-(трифторметокси)фенилизоцианата (**1**) в 5 мл безводного диэтилового эфира прибавляли 0.0296 г (0.493 ммоль) 1,2-диаминоэтана (**2а**) и 0.1 мл триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали на шейкере в течение 8 ч, после чего эфир упаривали. К остатку прибавляли 10 мл 0.1 н HCl и перемешивали в течение 30 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили в вакууме. Выход 0.178 г (78%), т.пл. 236–237°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.20 с (4Н,  $\text{CH}_2\text{--CH}_2$ ), 6.24 с (2Н,  $2\text{NH--CH}_2$ ), 7.20 д (4Н, 3,5- $\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.6 Гц), 7.48 д (4Н, 2,6- $\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.6 Гц), 8.71 с (2Н,  $2\text{NH--Ph}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: –57.17 (6F). Найдено, %: С 46.40; Н 3.45; N 11.98.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 46.36; Н 3.46; N 12.01.  $M$  466.34.

**1,1'-(Пропан-1,3-диил)бис{3-[4-(трифторметокси)фенил]мочевина} (3б).** Получена аналогично соединению **3а** из 0.2 г соединения **1** и 0.0365 г 1,3-диаминопропана (**2б**). Выход 0.185 г (78%), т.пл. 214–215°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.59 пентет (2Н,  $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2$ ,  $J$  6.7 Гц), 3.14 т (4Н,  $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2$ ,  $J$  6.7 Гц), 6.22 т (2Н,  $2\text{NH--CH}_2$ ,  $J$  5.8 Гц), 7.20 д (4Н, 3,5- $\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.6 Гц), 7.48 д (4Н, 2,6- $\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.6 Гц), 8.66 с (2Н,  $2\text{NH--Ph}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: –57.17 (6F). Найдено, %: С 47.55; Н 3.76; N 11.70.  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 47.51; Н 3.78; N 11.66.  $M$  480.37.

**1,1'-(Бутан-1,4-диил)бис{3-[4-(трифторметокси)фенил]мочевина} (3с).** Получена аналогично соединению **3а** из 0.2 г соединения **1** и 0.0433 г 1,4-диаминобутана (**2с**). Выход 0.169 г (69%), т.пл. 199–200°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.46 с (4Н,  $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2$ ), 3.10 уш.с (4Н,  $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2$ ), 6.17 с (2Н,  $2\text{NH--CH}_2$ ), 7.20 д (4Н, 3,5- $\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.5 Гц), 7.47 д (4Н, 2,6- $\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.8 Гц), 8.56 с (2Н,  $2\text{NH--Ph}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: –57.16 (6F). Найдено, %: С 48.60; Н 4.10; N 11.30.  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 48.59; Н 4.08; N 11.33.  $M$  494.39.

**1,1'-(Пентан-1,5-диил)бис{3-[4-(трифторметокси)фенил]мочевина} (3д).** Получена ана-

логично соединению **3а** из 0.2 г соединения **1** и 0.0502 г 1,5-диаминопентана (**2д**). Выход 0.186 г (74%), т.пл. 228–229°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.21–1.35 м (2Н,  $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2$ ), 1.39–1.46 м (4Н,  $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2$ ), 3.06 к (4Н,  $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2$ ,  $J$  6.5 Гц), 6.16 т (2Н,  $2\text{NH--CH}_2$ ,  $J$  5.7 Гц), 7.18 д (4Н, 3,5- $\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.5 Гц), 7.47 д (4Н, 2,6- $\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.8 Гц), 8.58 с (2Н,  $2\text{NH--Ph}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: –57.17 (6F). Найдено, %: С 49.65; Н 4.34; N 11.04.  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 49.61; Н 4.36; N 11.02.  $M$  508.42.

**1,1'-(Гексан-1,6-диил)бис{3-[4-(трифторметокси)фенил]мочевина} (3е).** Получена аналогично соединению **3а** из 0.2 г соединения **1** и 0.0571 г 1,6-диаминогексана (**2е**). Выход 0.198 г (75%), т.пл. 243–244°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.31 пентет (4Н,  $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2$ ,  $J$  3.6 Гц), 1.44 пентет (4Н,  $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2$ ,  $J$  6.8 Гц), 3.07–3.11 м (4Н,  $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2$ ), 6.15 т (2Н,  $2\text{NH--CH}_2$ ,  $J$  5.7 Гц), 7.19 д (4Н, 3,5- $\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.6 Гц), 7.47 д (4Н, 2,6- $\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.7 Гц), 8.55 с (2Н,  $2\text{NH--Ph}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: –57.17 (6F). Найдено, %: С 50.61; Н 4.66; N 10.70.  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 50.58; Н 4.63; N 10.72.  $M$  522.45.

**1,1'-(Гептан-1,7-диил)бис{3-[4-(трифторметокси)фенил]мочевина} (3ф).** Получена аналогично соединению **3а** из 0.2 г соединения **1** и 0.064 г 1,7-диаминогептана (**2ф**). Выход 0.2 г (76 %), т.пл. 215–216°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.30 с (6Н,  $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2$ ), 1.41–1.46 м (4Н,  $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2$ ), 3.08 т (4Н,  $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2$ ,  $J$  5.9 Гц), 6.15 т (2Н,  $2\text{NH--CH}_2$ ,  $J$  5.8 Гц), 7.19 д (4Н, 3,5- $\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.6 Гц), 7.47 д (4Н, 2,6- $\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.7 Гц), 8.56 с (2Н,  $2\text{NH--Ph}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: –57.17 (6F). Найдено, %: С 51.50; Н 4.92; N 10.46.  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 51.49; Н 4.89; N 10.44.  $M$  536.48.

**1,1'-(Октан-1,8-диил)бис{3-[4-(трифторметокси)фенил]мочевина} (3г).** Получена аналогично соединению **3а** из 0.2 г соединения **1** и 0.0709 г 1,8-диаминооктана (**2г**). Выход 0.157 г (58%), т.пл. 218–219°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.29 с (8Н,  $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2$ –



3. Wagner K.M., McReynolds C.B., Schmidt W.K., Hammock B.D. *Pharmacol. Ther.* **2017**, *180*, 62–76. doi 10.1016/j.pharmthera.2017.06.006
4. Hammock B.D., McReynolds C.B., Wagner K., Buckpitt A., Cortes-Puch I., Croston G., Lee K.S.S., Yang J., Schmidt W.K., Hwang S.H. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 1856–1872. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c01886
5. Quin C., Robertson L., McQuaker S.J., Price N.C., Brand M.D., Hartley R.C. *Tetrahedron.* **2010**, *66*, 2384–2389. doi 10.1016/j.tet.2010.01.103
6. Salgado V.L., Hayashi J.H. *Vet. Parasitol.* **2007**, *150*, 182–189. doi 10.1016/j.vetpar.2007.08.032
7. von Stein R.T., Soderlund D.M. *Mol. Pharm.* **2012**, *81*, 366–374. doi 10.1124/mol.111.075283
8. Garton A.J., Crew A.P.A., Franklin M., Cooke A.R., Wynne G.M., Castaldo L., Kahler J., Winski S.L., Franks A., Brown E.N., Bittner M.A., Keily J.F., Briner P., Hidden C., Srebernak M.C., Pirrit C., O'Connor M., Chan A., Vulevic B., Henninger D., Hart K., Sennello R., Li A.H., Zhang T., Richardson F., Emerson D.L., Castelhana A.L., Arnold L.D., Gibson N.W. *Cancer Res.* **2006**, *66*, 1015–1024. doi 10.1158/0008-5472.CAN-05-2873
9. Burmistrov V., Morisseau C., Lee K.S.S., Shihadih D.S., Harris T.R., Butov G.M., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2193–2197. doi 10.1016/j.bmcl.2014.03.016
10. Kodra J.T., Jørgensen A.S., Andersen B., Behrens C., Brand C.L., Christensen I.T., Guldbrandt M., Jeppesen C.B., Knudsen L.B., Madsen P., Nishimura E., Sams C., Sidelmann U.G., Pedersen R.A., Lynn F.C., Lau J. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5387–5396. doi 10.1021/jm7015599
11. Zhao Y.F., Liu Z.J., Zhai X., Ge D.D., Huang Q., Gong P. *Chin. Chem. Lett.* **2013**, *24*, 386–388. doi 10.1016/j.ccllet.2013.02.004
12. Liao C., Liu Y., Liu C., Zhou J., Li H., Wang N., Li J., Liu T., Ghaleb H., Huang W., Qian H. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 845–854. doi 10.1016/j.bmc.2017.12.048
13. Della Ca' N., Bottarelli P., Dibenedetto A., Aresta M., Gabriele B., Salerno G., Costa M. *J. Catal.* **2011**, *282*, 120–127. doi 10.1016/j.jcat.2011.06.003
14. Linclau B., Sing A.K., Curran D.P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2835–2842. doi 10.1021/jo9823442
15. Wang M., Han J., Si X., Hu Y., Zhu J., Sun X. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1614–1618. doi 10.1016/j.tetlet.2017.11.030
16. Данилов Д.В., Дьяченко В.С., Бурмистров В.В., Бутов Г.М., Новаков И.А. *Изв. АН Сер. хим.* **2022**, *71*, 107–113. [Danilov D.V., D'yachenko V.S., Burmistrov V.V., Butov G.M., Novakov I.A. *Russ. Chem. Bull.* **2022**, *71*, 107–113.] doi 10.1007/s11172-022-3383-8

# Synthesis and Properties of Symmetric Diureas Containing 4-Trifluoromethoxyphenyl Moiety

Y. P. Kuznetsov<sup>a</sup>, V. V. Burmistrov<sup>a</sup>, and G. M. Butov<sup>a, b, \*</sup>

<sup>a</sup> Volgograd state technical university (VSTU), prosp. Lenina, 28, Volgograd, 400005 Russia

<sup>b</sup> Volzhsky polytechnic institute (branch) VSTU, Engelsa ul., 42a, Volzhsky, 404121 Russia

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

Received January 17, 2022; revised February 10, 2021; accepted February 12, 2021

The reaction of 4-(trifluoromethoxy)phenyl isocyanate with aliphatic diamines led to a series of 1,3-disubstituted diureas containing a 4-(trifluoromethoxy)phenyl lipophilic moiety in their structure. Target product yields were 58–80%. The synthesized diureas are promising inhibitors of human soluble epoxide hydrolase (hsEH).

**Keywords:** isocyanate, urea, fluorine, soluble epoxide hydrolase, sEH

# СИНТЕЗ ОСНОВАНИЙ ШИФФА И ИЗОИНДОЛИЛ-, А ТАКЖЕ ФЕНИЛТИАЗОЛИЛ- И ТИАЗОЛИНИНИЛ-ЗАМЕЩЕННЫХ ХИНОЛИНОВ НА ОСНОВЕ 2-МЕТИЛ-4-ГИДРОКСИ-6-АМИНОХИНОЛИНА

© 2022 г. И. Л. Алексанян\*, Л. П. Амбарцумян

Ереванский государственный университет, Армения, 375025 Ереван, ул. Алека Манукяна, 1  
\*e-mail: ialeksanyan@ysu.am

Поступила в редакцию 20.01.2022 г.

После доработки 20.04.2022 г.

Принята к публикации 26.04.2022 г.

Осуществлено взаимодействие 2-метил-4-гидрокси-6-аминохинолина с *o*-гидроксибензальдегидом, фталевым ангидридом, а также фенилизотиоцианатом и роданидом аммония. В результате получены 6-[(2-гидроксибензилиден)амино]-2-метилхинолин-4-ол, 2-(4-гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)изоиндолин-1,3-дион, 1-(4-гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)-3-фенилтиомочевина и 1-(4-гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)тиомочевина. Гетероциклизация последней с этиловым эфиром бромуксусной кислоты и с бромацетофеноном привела к 2-[(4-гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)имино]тиазолидин-4-онам и 2-метил-6-[(4-фенилтиазол-2(3*H*)-илиден)амино]хинолин-4-олам соответственно.

**Ключевые слова:** хинолин, тиомочевина, фенилтиомочевина, аминохинолин, фенилизотиоцианат, ангидрид фталевой кислоты, бромацетофенон, этиловый эфир бромуксусной кислоты, изоиндолин, тиазолидин

**DOI:** 10.31857/S0514749222100081, **EDN:** JWAPMI

## ВВЕДЕНИЕ

Хинолин и его производные составляют важный класс гетероциклических соединений для поиска новых лекарственных средств. Хинолин является привлекательным каркасом, который выступает в качестве конструктивного звена для разработки новых лекарственных препаратов, в том числе и для лечения COVID-19 [1–6]. Хинолиновое ядро обуславливает широкий спектр биологической активности [7–9]: антибактериальной, противогрибковой, противомикробной, противовирусной, антипротозойной, противомалярийной, противоопухолевой, сердечнососудистой, психотропной, антиоксидантной, противосудорожной, обезболивающей, противовоспалительной, противоглистной и др. [8]. Разработаны многочисленные способы синтеза хинолина и его производных. Целью настоящей работы являлся

синтез новых пятичленных конденсированных соединений хинолина, полученных циклизацией производных хинолина, синтезированных на основе 2-метил-4-гидрокси-6-аминохинолина.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В продолжение синтеза биологически активных веществ в настоящей работе нами синтезированы новые производные изоиндолин-1,3-диона, тиазолидинона и тиазолидина с хинолиновым кольцом и основания Шиффа на базе 6-аминохинолина. Реакция исходного аминохинолина (1) с *o*-гидроксибензальдегидом в этаноле при кипячении приводит к получению 6-[(2-гидроксибензилиден)амино]-2-метилхинолин-4-ола (2). Взаимодействие соединения 1 с фталевым ангидридом в среде смеси диоксан–уксусная кислота в соотношении 5:1 при кипячении приводит к получению

2-(4-гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)изоиндолин-1,3-диона (**3**). В продолжение синтеза биологически активных веществ и для синтеза новых пятичленных гетарилхинолинов проведена реакция 6-амино-2-метилхинолин-4-ола (**1**) с фенилизотиоцианатом в соотношении 1:1 при кипячении в этаноле. Реакция привела к получению 1-(4-гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)-3-фенилтиомочевины (**4**) с хорошим выходом.

Кроме того, взаимодействие соединения **1** с роданидом аммония в водной среде в присутствии конц. HCl при нагревании в течение 5–6 ч при 150°C приводит к получению 1-(4-гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)тиомочевины (**5**) (схема 1).

С учетом функциональных свойств полученной тиомочевины **5** и с целью получения тиазолидинона **6** и тиазолидина **7** проведена реакция 1-(4-гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)тиомочевины (**5**) с этиловым эфиром монобромуксусной кислоты и бром-ацетофеноном в присутствии ацетата натрия в среде абсолютного этанола. Установлено, что в результате реакции образуются 2-[(4-гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)имино]тиазолидин-4-он (**6**) и 2-метил-6-[(4-фенилтиазол-2(3*H*)-илиден)амино]хинолин-4-он (**7**) (схема 2).

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  регистрировали на приборе Varian Mercury-300 (Германия) в ДМСО- $d_6$ – $\text{CCl}_4$  (1:3). Ход реакции и чистоту полученных твердых соединений контролировали методом ТСХ на пластинках ALUGRAM® XtraSIL G UV254 (Германия) (проявитель – пары йода). Все реакции были проведены в свежеперегнанных растворителях, а реактивы приобретены через Merck KGaA (Дармштадт, Германия) и/или филиалы.

**6-[(2-Гидроксибензилиден)амино]-2-метилхинолин-4-ол (2)**. Смесь 0.174 г (1 ммоль) соединения **1** [10], 10 мл метанола, 0.122 г (1 ммоль) *o*-гидроксибензальдегида и 1 капли концентрированной соляной кислоты кипятили 7 ч при перемешивании. Затем отгоняли метанол, осадок растворяли в разбавленной щелочи. Полученный раствор отфильтровали, фильтрат подкисляли до pH 5.0–5.5. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой. Выход 0.20 г (72%), т.пл. 326–327°C,  $R_f$  0.52 (этанол–ксилол, 1:1). Спектр

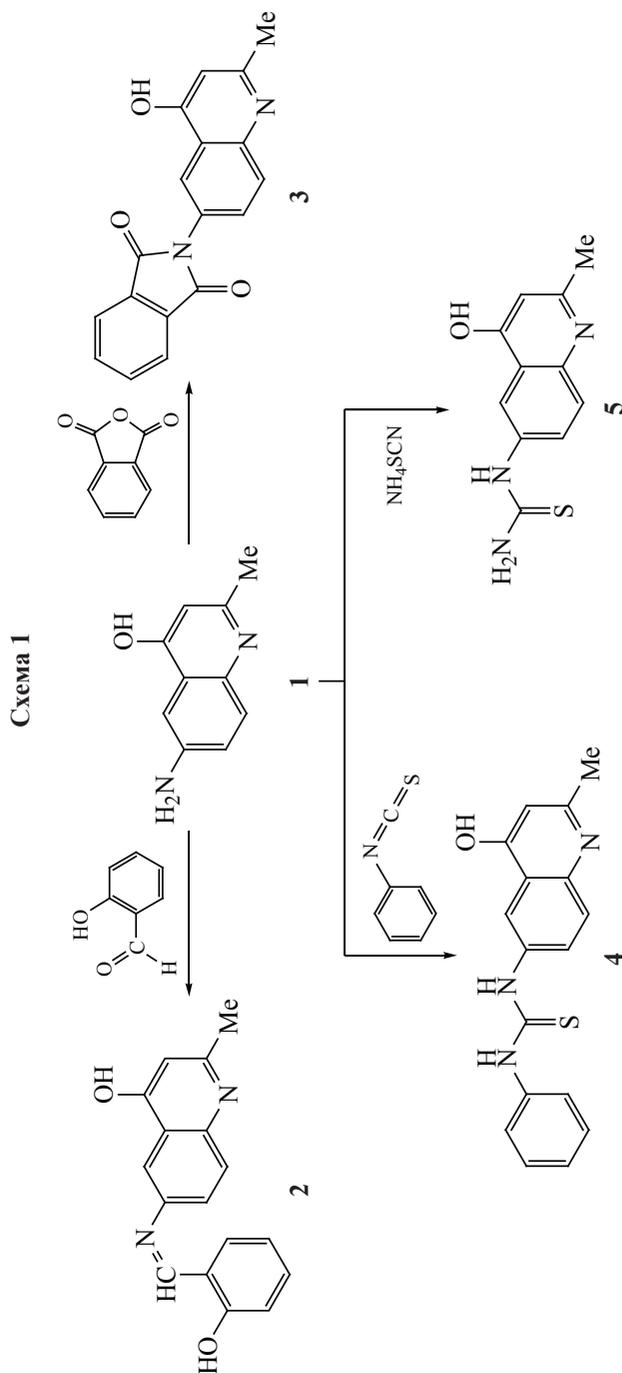
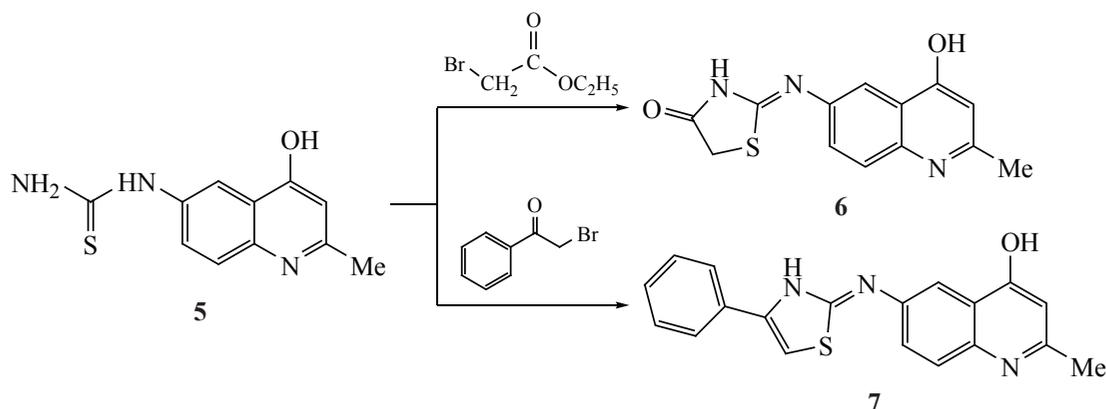


Схема 2



ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.63 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.73 с ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.11–7.16 м ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.34 д ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  2.4 Гц), 7.43 д.д. ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J_1$  9.0,  $J_2$  2.5 Гц), 7.51–7.59 м ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.88 д ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  9.0 Гц), 8.01 д ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.3 Гц), 9.82 с ( $1\text{H}$ , NH), 10.83 уш.с ( $1\text{H}$ , OH). Найдено, %: С 73.20; Н 5.14; N 10.23.  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 73.38; Н 5.04; N 10.07.

**2-(4-Гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)изоиндолин-1,3-дион (3).** Получали аналогично [11]. Смесь 0.174 г (1 ммоль) соединения **1** [10], 10 мл диоксана и 2 мл уксусной кислоты, 0.18 г (1.2 ммоль) фталевого ангидрида кипятили 3 ч при перемешивании. После охлаждения полученный осадок отфильтровывали, промывали диоксаном. Выход 0.27 г (89%), т.пл. 350°C (разл.),  $R_f$  0.57 (этанол–ксилол, 1:1.5). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.29 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.92 с ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.36 д ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.9 Гц), 7.43 д.д. ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J_1$  11.1,  $J_2$  3.9 Гц), 7.74–7.87 м ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.97 с ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ), 8.41 д ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  2.3 Гц), 11.89 уш.с ( $1\text{H}$ , OH). Найдено, %: С 71.18; Н 3.79; N 9.37.  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 71.05; Н 3.95; N 9.21.

**1-(4-Гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)-3-фенилтиомочевина (4).** Смесь 0.87 г (5 ммоль) соединения **1** [10], 10 мл этанола и 0.675 г (0.6 мл, 5 ммоль) фенилизотиоцианата кипятили 6 ч при перемешивании. После охлаждения полученный осадок отфильтровывали и промывали этанолом. Выход 1.30 г (85%), т.пл. 325°C (разл.),  $R_f$  0.60 (этанол–ксилол, 1:2.5). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.35 д (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  0.7 Гц), 5.81 с ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.06–7.12 м ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.26–7.34 м ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.43 д ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.8 Гц), 7.52–7.57 м ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.88 д.д. ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J_1$  8.8,  $J_2$  2.2 Гц), 7.97 д ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  2.5 Гц), 9.87 уш.с

(2H, NH), 11.39 уш.с ( $1\text{H}$ , OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 19.23, 39.49, 107.67, 117.16, 118.42, 123.13, 123.69, 124.50, 127.81, 128.26, 134.39, 137.07, 139.30, 148.25, 176.09, 179.43. Найдено, %: С 66.18; Н 4.71; N 13.43; S 10.20.  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$ . Вычислено, %: С 66.02; Н 4.85; N 13.59; S 10.36.

**1-(4-Гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)тиомочевина (5).** Смесь 1.74 г (10 ммоль) соединения **1** [10], 30 мл воды, 2.5 мл концентрированной соляной кислоты (pH ~ 2.0) и 2.28 г (30 ммоль) роданида аммония в течение 5–6 ч (~ 150°C) нагревали при перемешивании. После охлаждения полученный осадок отфильтровывали и промывали водой. Выход 1.51 г (65%), т.пл. 242–243°C,  $R_f$  0.52 (этанол–ксилол, 1:2). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.74 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.95 с ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.62 уш.с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.99 д ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  9.1 Гц), 8.16 д.д. ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J_1$  9.1, 2.5 Гц), 8.52 д ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  2.5 Гц), 10.50 с ( $1\text{H}$ , NH), 14.72 уш.с ( $1\text{H}$ , OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 19.59, 39.39, 39.78, 40.06, 40.33, 95.45, 105.54, 113.44, 118.95, 119.72, 129.42, 135.85, 138.25. Найдено, %: С 56.78; Н 4.69; N 18.12; S 13.87.  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$ : Вычислено, %: С 56.65; Н 4.72; N 18.03; S 13.73.

**2-[(4-Гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)имино]тиазолидин-4-он (6).** Смесь 0.233 г (1 ммоль) соединения **6**, 10 мл абсолютного этанола, 0.246 г (3 ммоль) безводного ацетата натрия и 0.22 г (0.15 мл, 1.3 ммоль) этилового эфира бромуксусной кислоты кипятили 5–6 ч при перемешивании. После охлаждения полученный осадок отфильтровывали, промывали этанолом и сушили. Выход 0.23 г (85%), т.пл. 375°C (разл.),  $R_f$  0.50 (этанол–ксилол, 1:3). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.31 с (3H,

CH<sub>3</sub>), 3.96 т (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 19.1 Гц), 5.89 с (1H<sub>аром</sub>), 7.20–7.70 м (2H<sub>аром</sub>), 7.93 д (1H<sub>аром</sub>, *J* 8.4 Гц), 11.26 уш.с (1H, NH), 11.60 уш.с (1H, OH). Найдено, %: С 57.26; Н 4.89; N 15.23; S 11.59. C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 57.14; Н 4.72; N 15.38; S 11.72.

**2-Метил-6-[(4-фенилтиазол-2(3*H*)-илиден)-амино]хинолин-4-он (7).** Смесь 0.233 г (1 ммоль) соединения **6**, 10 мл абсолютного этанола, 0.246 г (3 ммоль) безводного ацетата натрия и 0.199 г (1 ммоль) бромацетофенона кипятили 6–7 ч при перемешивании. После охлаждения полученный осадок отфильтровывали, промывали этанолом и сушили. Выход 0.31 г (93%), т.пл. 305–306°C, *R*<sub>f</sub> 0.67 (этанол–толуол, 1:1): Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 2.30 с (3H, CH<sub>3</sub>), 5.82 с (1H<sub>аром</sub>), 7.25–7.34 м (2H<sub>аром</sub>), 7.40 д.д (2H<sub>аром</sub>, *J*<sub>1</sub> 10.3, 4.7 Гц), 7.49 д (1H<sub>аром</sub>, *J* 8.9 Гц), 7.89 д.д (1H<sub>аром</sub>, *J*<sub>1</sub> 8.9, 2.7 Гц), 7.92–7.97 м (2H<sub>аром</sub>), 8.46 д (1H<sub>аром</sub>, *J* 2.6 Гц), 10.41 с (1H, NH), 11.58 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 19.26, 39.23, 40.06, 40.33, 102.85, 107.45, 110.46, 118.54, 122.29, 125.23, 125.66, 127.50, 128.53, 134.50, 135.07, 136.72, 148.52, 149.99, 162.94, 176.21. Найдено, %: С 68.32; Н 4.68; N 12.49; S 9.72. C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>OS. Вычислено, %: С 68.48; Н 4.50; N 12.61; S 9.61.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что взаимодействие 2-метил-4-гидрокси-6-аминохинолина с *o*-гидроксibenзальдегидом, фталевым ангидридом, а также фенилизотиоцианатом и роданидом аммония приводит к получению 6-[(2-гидроксибензилиден)-амино]-2-метилхинолин-4-ола, 2-(4-гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)изоиндолин-1,3-диона, 1-(4-гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)-3-фенилтиомочевины и 1-(4-гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)тиомочевины.

Разработаны способы получения 2-[(4-гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)имино]тиазолидин-4-она и 2-метил-6-[(4-фенилтиазол-2(3*H*)-илиден)-амино]хинолин-4-ола соответственно на основе гетероциклизации 1-(4-гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)тиомочевины с бромацетофеноном и этиловым эфиром бромуксусной кислоты.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Александия Искуи Левоновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4039-2323>

Амбарцумян Лилит Папиновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1210-0052>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Man R.-J., Jeelani N., Zhou Ch., Yang Y.-Sh. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2021**, *7*, 825–838. doi 10.2174/1871520620666200516150345
2. Zhou W., Wang H., Yang Y., Chen Z.S., Zou C., Zhang J. *Drug Discov. Today.* **2020**, *11*, 2012–2022. doi 10.1016/j.drudis.2020.09.010
3. De Barros C.M., Almeida C.A.F., Pereira B., Costa K.C.M., Pinheiro F.A., Maia L.D.B., Trindade C.M., Garcia R.C.T., Torres L.H., Diwan S. *Pain Physician.* **2020**, *4*, S351–S366.
4. Shah S., Das S., Jain A., Misra D.P., Negi V.S. *Int. J. Rheum Dis.* **2020**, *5*, 613–619. doi 10.1111/1756-185X.13842
5. Adeel A.A. *Sudan J. Paediatr.* **2020**, *1*, 4–9. doi 10.24911/SJP.106-1587122398
6. Halcrow P.W., Geiger J.D., Chen X. *Front Cell Dev. Biol.* **2021**, *9*, 627639. doi 10.3389/fcell.2021.627639
7. Matada B.S., Pattanashettar R., Yernale N.G. *Bioorg. Med. Chem.* **2021**, *32*, 115973. doi 10.1016/j.bmc.2020.115973
8. Radini I.A.M., Khidre R.E. and El-Telbani E.M. *Lett. Drug Des. Disc.* **2016**, *9*, 921–931. doi 10.2174/1570180813666160712234454
9. Suresh N., Nagesh H.N., Sekhar K.V., Kumar A., Shirazi A.N., Parang K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 6292–6295. doi 10.1016/j.bmcl.2013.09.077
10. Рубцов М.Б. Бунина В.И. *ЖОХ.* **1944**, *14*, 1129–1132.
11. Александия И.Л., Амбарцумян Л.П. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 1897–1901. [Aleksanyan I.L., Hambardzumyan L.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 2114–2118.] doi 10.1134/S1070428020120118

# Synthesis of Schiff Bases and Isoindolyl-, and also Phenylthiazolyl- and Thiazolinil-Substituted Quinolines Based on 2-Methyl-4-hydroxy-6-aminoquinoline

I. L. Aleqsanyan\* and L. P. Hambardzumyan

*Yerevan State University, ul. Aleka Manoogiana, 1, Yerevan, 375025 Armenia*

*\*e-mail: ialeksanyan@ysu.am*

Received January 20, 2022; revised April 20, 2022; accepted April 26, 2022

The interaction of 2-methyl-4-hydroxy-6-aminoquinoline with *o*-hydroxybenzaldehyde, phthalic anhydride, as well as phenylisothiocyanate and ammonium rhodanate was carried out. As a result was obtained 6-[(2-hydroxybenzylidene)amino]-2-methylquinolin-4-ol, 2-(4-hydroxy-2-methylquinolin-6-yl)isoindoline-1,3-dione, 1-(4-hydroxy-2-methylquinolin-6-yl)-3-phenylthiourea and 1-(4-hydroxy-2-methylquinolin-6-yl)thiourea. Hetrocyclization of the latter with ethyl ester of bromoacetic acid and with bromoacetophenone gave 2-[(4-hydroxy-2-methylquinolin-6-yl)imino]thiazolidin-4-one and 2-methyl-6-[(4-phenylthiazol-2(3*H*)-ylidene)amino]quinolin-4-ol, respectively.

**Keywords:** quinoline, thiourea, phenylthiomachvin, aminoquinoline, phenylisithiocyanate, phthalic acid anhydride, bromoacetophenone, ethyl ester of bromoacetic acid, isoindoline, thiazolidine

УДК 547.793.4

## СПЕКТРАЛЬНО-ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА 2-[2-МЕТИЛ(АЦЕТИЛ,ТОЗИЛ)ОКСИФЕНИЛ]- 5-(3,4,5-ТРИМЕТОКСИФЕНИЛ)-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛОВ

© 2022 г. И. Е. Михайлов<sup>а, \*</sup>, Н. И. Викрищук<sup>б</sup>, Л. Д. Попов<sup>б</sup>,  
Г. А. Душенко<sup>а</sup>, В. И. Минкин<sup>а</sup>

<sup>а</sup> НИИ физической и органической химии ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет»,  
Россия, 344090 Ростов-на-Дону, просп. Стачки, 194/2  
<sup>б</sup> ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», Россия, 344090 Ростов-на-Дону, ул. Зорге, 7  
\*e-mail: mie@sfedu.ru

Поступила в редакцию 10.01.2022 г.

После доработки 21.01.2022 г.

Принята к публикации 23.01.2022 г.

Циклодегидратацией ароилбензогидразидов в хлористом тиониле получены 2-(2-гидроксифенил)-5-(3,4,5-триметоксифенил)-1,3,4-оксадиазол и его 2-метоксифенилпроизводное. Ацетилированием или тозилированием исходного 2-гидроксифенилоксадиазола синтезированы его 2-ацетилоксифенил- и 2-тозилоксифенилпроизводные, которые, наряду с соответствующим 2-метоксифенилоксадиазолом, интенсивно люминесцируют ( $\phi$  0.22–0.99) в фиолетово-синей области видимого спектра ( $\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$  364–453 нм). Изучено влияние полярности растворителей на спектрально-люминесцентные свойства этих соединений.

**Ключевые слова:** 2,5-диарил-1,3,4-оксадиазолы, люминесценция, квантовый выход люминесценции, органические люминофоры

**DOI:** 10.31857/S0514749222100093, **EDN:** JWAWPW

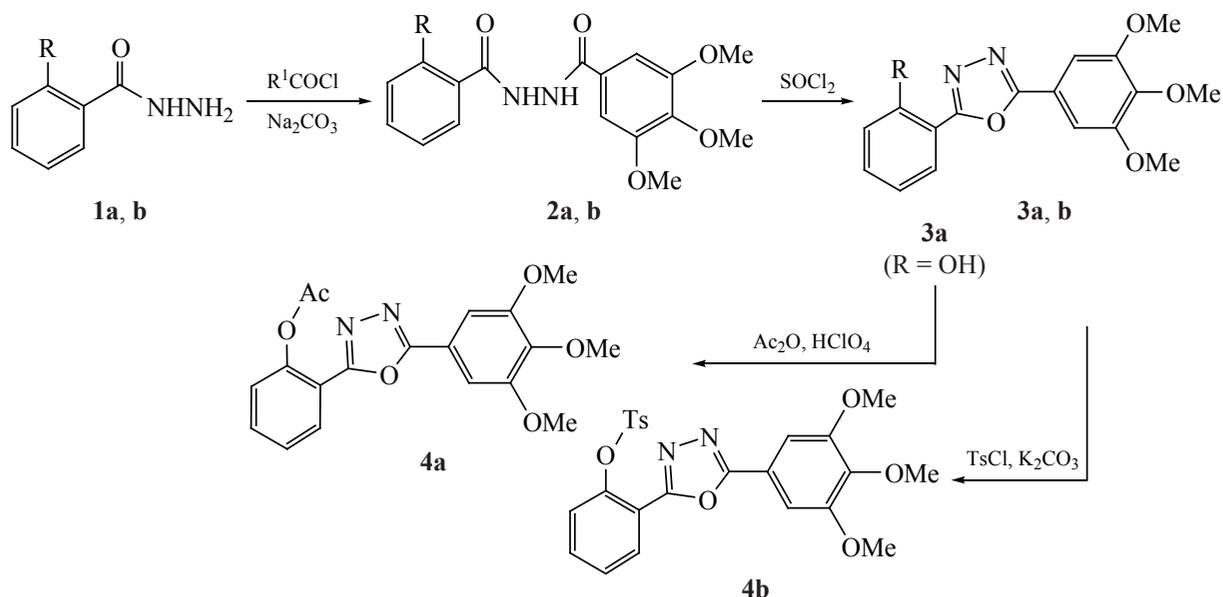
Повышенный интерес к 2,5-диарил-1,3,4-оксадиазолам и их производным обусловлен уникальными спектрально-люминесцентными свойствами [1–3], благодаря которым получены широко востребованные органические [4–6], металлокомплексные [7, 8] люминофоры и материалы со специальными свойствами [9], а также с высокой биологической активностью [10], используемые в различных областях медицинской химии [11] и химии пестицидов [12].

С целью расширения круга соединений этого класса и изучения их спектрально-люминесцентных свойств нами бензоилированием гидразидов **1a**, **b** хлорангидридом 3,4,5-триметоксибензойной кислоты были получены бензоилбензогидразиды **2a**, **b**, последующая циклодегидратация которых

в хлористом тиониле привела к 2-(2-гидроксифенил)-5-(3,4,5-триметоксифенил)-1,3,4-оксадиазолу **3a** и его 2-метоксифенилпроизводному **3b**. 2-Ацетилоксифенильное производное **4a** было получено при взаимодействии 2-гидроксифенилоксадиазола **3a** с уксусным ангидридом с использованием каталитического количества 70%-ной  $\text{HClO}_4$ , а сульфонирование исходного оксадиазола **3a** *n*-толуолсульфохлоридом в метилэтилкетоне в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (схема 1) привело к 2-тозилоксифенильному производному **4b**.

Строение вновь синтезированных соединений **2b**, **3b** и **4a**, **b** было установлено с помощью элементного анализа, ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии, а также были изучены спектрально-люминесцентные свойства оксадиазолов **3b** и **4a**, **b**.

Схема 1



В ИК спектрах соединений **3b** и **4a, b** отсутствует широкая полоса фенольного гидроксила, проявляющаяся в 2-гидроксифенилоксиадиазоле **3a** при  $3151\text{ см}^{-1}$ , а в области  $1599\text{--}1583$  и  $1555\text{--}1493\text{ см}^{-1}$  проявляется группа полос средней интенсивности, относящаяся к колебаниям двойных связей оксадиазольного фрагмента ( $\text{C}=\text{N}$ ) и ароматических колец ( $\text{C}=\text{C}$ ). В ацетилксифенил- (**4a**) и в тозилксифенил- (**4b**) производных присутствуют соответствующие полосы от  $\text{OCOMe}$  ( $1763\text{ см}^{-1}$ ) и  $4\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{O}$  ( $1376, 1324$  и  $1186, 1145\text{ см}^{-1}$ ) групп.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  оксадиазолов **3b** и **4a, b** содержат полный набор сигналов от атомов водорода и углерода, проявляющихся в характерных для них областях, а также в их протонных спектрах отсутствует сигнал фенольного гидроксила, проявляющийся в исходном 2-гидроксифенилоксиадиазоле **3a** при 10.16 м.д. [13]

В спектрах поглощения замещенных оксадиазолов **3b** и **4a, b** максимум длинноволновой полосы, обусловленный электронными  $\text{S}_0 \rightarrow \text{S}_1$  переходами  $\pi \rightarrow \pi^*$ -типа в сопряженных между собой 1,3,4-оксадиазольном и арильном фрагментах, лежит в районе  $297\text{--}311\text{ нм}$  и гипсохромно сдвинут на  $25\text{--}37\text{ нм}$  по отношению к незамещенному оксадиазолу **3a** [13]. Существенные различия наблюдаются

и в спектрах флуоресценции соединений **3b** и **4a, b** и исходного оксадиазола **3a**. Так, 2-гидроксифенилоксиадиазол **3a** в изооктане, толуоле и ацетонитриле люминесцирует с низким квантовым выходом ( $\phi$  0.006–0.015) и его спектры флуоресценции содержат 2 слабо интенсивные полосы излучения, отнесенные по спектрам возбуждения флуоресценции к исходной структуре **3a** ( $\lambda_{\text{фл}}^{\text{фл}}$  365–412 нм) и к короткоживущему фототаутомеру ( $\lambda_{\text{фл}}^{\text{фл}}$  477–485 нм) [13]. Показано [14], что образование такого фототаутомера в 2-(2-гидроксифенил)-5-арил-1,3,4-оксадиазолах происходит в возбужденном состоянии при внутримолекулярном переносе протона от фенольного гидроксила на соседний с ним атом азота оксадиазола в результате ESIPT(Excited-State Intramolecular Proton Transfer)-процесса. В отличие от 2-гидроксифенилоксиадиазола **3a**, его 2-метоксифенил- (**3b**), 2-ацетилксифенил- (**4a**) и 2-тозилксифенил- (**4b**) производные, в которых ESIPT-процесс невозможен из-за отсутствия в них подвижного протона орто-фенольного гидроксила, интенсивно излучают в фиолетовой (соединение **3b**,  $\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$  364–409 нм) и фиолетово-синей (соединение **4a**,  $\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$  366–438 нм; соединение **4b**,  $\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$  399–453 нм) областях видимого спектра с высоким квантовым выходом флуоресценции ( $\phi$  0.22–0.99). Наиболее интенсивно люминесцирует 2-метоксифенилпроизводное

**3b** ( $\phi$  0.78–0.99), в то время как у 2-ацетилоксибензил- (**4a**) ( $\phi$  0.59–0.98) и 2-тозилоксибензил- (**4b**) ( $\phi$  0.22–0.42) производных квантовый выход флуоресценции ниже. В то время как не наблюдается четкого влияния полярности растворителя на длинноволновое поглощение оксадиазолов **3b** и **4a, b**, положение максимума излучения и квантовый выход флуоресценции этих соединений заметно зависят от полярности среды. Так, при переходе от высокополярных растворителей (ДМСО, ацетонитрил) к низкополярным (толуол) или к неполярным (изооктан) растворителям квантовый выход флуоресценции возрастает на 0.12–0.23, а максимум излучения сдвигается в синюю область на 44–72 нм. Такое спектральное свойство соединений **3b** и **4a, b** можно объяснить в рамках концепции TICT (Twisted Intramolecular Charge-Transfer) [15], согласно которой электронно-возбужденное состояние этих высокосопряженных соединений напрямую связано с внутримолекулярным переносом заряда от электронодонорных арильных заместителей к электроноакцепторному оксадиазольному фрагменту, что приводит к поляризации и искажению планарной структуры молекулы. В полярных растворителях основной механизм безызлучательной дезактивации такого возбужденного состояния включает колебания с большой амплитудой и образование акомпанарных бирадикалоидных нелюминесцентных TICT-подобных состояний, что снижает квантовый выход люминесценции.

**2-Гидрокси-*N'*-(3,4,5-триметоксифенил)-карбонил]бензогидразид (2a).** Получен при взаимодействии гидразида салициловой кислоты **1a** с хлорангидридом 3,4,5-триметоксибензойной кислоты по методике [16]. Выход 1.82 г (72%), бесцветные кристаллы, т.пл. 201–203°C (из этанола) (200–202°C [16]). ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  спектры соединения **2a** соответствуют спектрам, приведенным в [16]. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (151 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 56.02 (2OCH<sub>3</sub>), 60.07 (OCH<sub>3</sub>), 105.00 (2C<sub>аром</sub>), 114.67 (C<sub>аром</sub><sup>i</sup>), 117.33 (C<sub>аром</sub>), 119.01 (C<sub>аром</sub>), 127.25 (C<sub>аром</sub><sup>i</sup>), 128.29 (C<sub>аром</sub>), 134.06 (C<sub>аром</sub>), 140.53 (C<sub>аром</sub><sup>i</sup>), 152.66 (2C<sub>аром</sub><sup>i</sup>), 159.33 (C<sub>аром</sub><sup>i</sup>), 164.79 (C=O), 167.57 (C=O). C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>.

**2-Метокси-*N'*-(3,4,5-триметоксифенил)карбонил]бензогидразид (2b).** Получен при взаимо-

действии гидразида *o*-метоксибензойной кислоты **1b** с хлорангидридом 3,4,5-триметоксибензойной кислоты аналогично бензоилбензогидразида **2a**. Выход 0.85 г (47%), бесцветные кристаллы, т.пл. 158–160°C (из этанола). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3300, 3223 (N–H), 3072, 2989, 2942, 2838  $\nu$ (C–H), 1671, 1634 (C=O<sub>амид</sub>), 1582, 1542, 1495 (C=C), 1479, 1455, 1433  $\nu$ (N–N), 1291, 1228  $\nu_s$ (Ar–O–C), 1180, 1120, 1043  $\nu_{as}$ (Ar–O–C), 917, 856  $\delta$ (C<sub>аром</sub>–H), 750  $\delta$ (C–H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 3.85 с (6H, 2OCH<sub>3</sub>), 3.87 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.07 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 7.03 д.д (1H<sub>аром</sub>, *J* 8.2, 1.2 Гц), 7.06 д.д.д (1H<sub>аром</sub>, *J* 7.8, 7.7, 1.2 Гц), 7.16 с (2H<sub>аром</sub>), 7.50 д.д.д (1H<sub>аром</sub>, *J* 8.2, 7.7, 1.8 Гц), 8.17 д.д (1H<sub>аром</sub>, *J* 7.8, 1.8 Гц), 10.18 д (1H, NH, *J* 6.3 Гц), 10.90 д (1H, NH, *J* 6.3 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 56.25 (OCH<sub>3</sub>), 56.26 (2OCH<sub>3</sub>), 60.88 (OCH<sub>3</sub>), 104.61 (2C<sub>аром</sub>), 111.48 (C<sub>аром</sub>), 118.72 (C<sub>аром</sub><sup>i</sup>), 121.45 (C<sub>аром</sub>), 126.59 (C<sub>аром</sub><sup>i</sup>), 132.05 (C<sub>аром</sub>), 133.77 (C<sub>аром</sub>), 141.52 (C<sub>аром</sub><sup>i</sup>), 153.28 (2C<sub>аром</sub><sup>i</sup>), 157.68 (C<sub>аром</sub><sup>i</sup>), 161.33 (C=O), 167.57 (C=O). Найдено, %: C 60.31; H 5.43; N 7.65. C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: C 59.99; H 5.59; N 7.77.

**2-[5-(3,4,5-Триметоксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенол (3a).** Получен циклодегидратацией бензоилбензогидразида **2a** в хлористом тиониле по методике [16]. Выход 2.11 г (61%), бесцветные кристаллы, т.пл. 167–168°C (из бутан-1-ола) (163–165°C [16]). ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , УФ и люминесцентные спектры соединения **3a** соответствуют спектрам, приведенным в литературе [13]. C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

**2-(2-Метоксифенил)-5-(3,4,5-триметоксифенил)-1,3,4-оксадиазол (3b).** Раствор 0.52 г (0.0014 моль) бензоилбензогидразида **2b** в 5 мл хлористого тионила кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в смесь воды со льдом объемом 30 мл. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой (2×15 мл), сушили на воздухе и перекристаллизовывали из пропан-2-ола. Выход 0.21 г (42%), бесцветные кристаллы, т.пл. 118–120°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3000, 2978, 2943, 2839  $\nu$ (C–H), 1594, 1585, 1583 (C=N), 1555, 1531, 1493 (C=C), 1456, 1416  $\nu$ (N–N), 1365, 1324; 1275, 1255, 1234  $\nu_s$ (Ar–O–C), 1193, 1171, 1126  $\nu_{as}$ (Ar–O–C), 991, 970, 861, 837,

794  $\delta(\text{C}_{\text{аром}}-\text{H})$ , 752, 748, 737  $\delta(\text{C}-\text{H})$ . УФ спектр [ $\lambda_{\text{макс}}$ , нм ( $\epsilon \times 10^{-4}$ , л·моль $^{-1}$ ·см $^{-1}$ ),  $\lambda_{\text{возб}}$  300 нм]: изооктан,  $\lambda_{\text{макс}}$  217 [2.49], 292 [1.42], 306 [1.48],  $\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$  364,  $\phi$  0.99; толуол,  $\lambda_{\text{макс}}$  297 [1.98], 309 [2.10],  $\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$  379,  $\phi$  0.98; метанол,  $\lambda_{\text{макс}}$  214 [3.79], 293 [2.10], 311 [2.27],  $\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$  409,  $\phi$  0.78; ацетонитрил,  $\lambda_{\text{макс}}$  205 [3.66], 291 [1.93], 307 [1.94],  $\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$  402,  $\phi$  0.91; ДМСО,  $\lambda_{\text{макс}}$  310 [1.83],  $\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$  408,  $\phi$  0.87. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (250 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.73 с (3H, OCH $_3$ ), 3.84 с (6H, OCH $_3$ ), 3.89 с (3H, OCH $_3$ ), 7.11 д.д.д (1H $_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.8, 7.7, 0.9 Гц), 7.22 д.д (1H $_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.9, 0.9 Гц), 7.23 с (2H $_{\text{аром}}$ ), 7.57 д.д.д (1H $_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.9, 7.7, 1.8 Гц), 7.92 д.д (1H $_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.8, 1.8 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (63 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 56.42 (OCH $_3$ ), 56.49 (2OCH $_3$ ), 60.67 (OCH $_3$ ), 104.26 (2C $_{\text{аром}}$ ), 112.47 (C $_{\text{аром}}^i$ ), 113.07 (C $_{\text{аром}}$ ), 119.00 (C $_{\text{аром}}^i$ ), 121.18 (C $_{\text{аром}}$ ), 130.55 (C $_{\text{аром}}$ ), 134.00 (C $_{\text{аром}}$ ), 140.91 (C $_{\text{аром}}^i$ ), 153.83 (2C $_{\text{аром}}^i$ ), 157.90 (C $_{\text{аром}}^i$ ), 163.06 (C $_{\text{Ht}}$ ), 164.07 (C $_{\text{Ht}}$ ). Найдено, %: С 63.32; Н 5.07; N 8.03. C $_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 63.15; Н 5.30; N 8.18.

**Фенил{2-[5-(3,4,5-триметоксифенил)]-1,3,4-оксадазол-2-ил}ацетат (4а).** К суспензии 0.71 г (0.002 моль) 2-гидроксифенилоксидазола **3а** в 1.5 мл уксусного ангидрида при перемешивании добавляли 2 капли 70%-ной HClO $_4$ . Реакционную смесь выдерживали 24 ч при комнатной температуре, а затем разбавляли 50 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывали и дважды перекристаллизовывали из смеси гексан-бензол (1:1). Выход 0.38 г (52%), бесцветные кристаллы, т.пл. 132–134°C. ИК спектр,  $\nu$ , см $^{-1}$ : 2939, 2833  $\nu(\text{C}-\text{H})$ , 1763 (C=O), 1591 (C=N), 1548, 1493 (C=C), 1462, 1418  $\nu(\text{N}-\text{N})$ , 1365, 1320; 1240, 1224  $\nu_s(\text{Ar}-\text{O}-\text{C})$ , 1192, 1126  $\nu_{\text{as}}(\text{Ar}-\text{O}-\text{C})$ , 1065, 1037, 1006; 950, 911, 863, 838  $\delta(\text{C}_{\text{аром}}-\text{H})$ , 767, 741, 723  $\delta(\text{C}-\text{H})$ . УФ спектр [ $\lambda_{\text{макс}}$ , нм ( $\epsilon \times 10^{-4}$ , л·моль $^{-1}$ ·см $^{-1}$ ),  $\lambda_{\text{возб}}$  290 нм]: изооктан,  $\lambda_{\text{макс}}$  207 [3.65], 244 [0.78], 299 [1.66],  $\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$  366,  $\phi$  0.98; толуол,  $\lambda_{\text{макс}}$  301 [2.23],  $\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$  383,  $\phi$  0.93; метанол,  $\lambda_{\text{макс}}$  219 [1.18], 241 [1.06], 297 [2.33],  $\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$  430,  $\phi$  0.59; ацетонитрил,  $\lambda_{\text{макс}}$  211 [4.36], 245 [1.21], 297 [2.71],  $\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$  426,  $\phi$  0.81; ДМСО,  $\lambda_{\text{макс}}$  301 [2.23],  $\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$  438,  $\phi$  0.80. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.37 с (3H, CH $_3$ ), 3.76 с (3H, OCH $_3$ ), 3.90 с (6H, OCH $_3$ ), 7.36 с (2H $_{\text{аром}}$ ), 7.46 д.д (1H $_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.9, 0.8 Гц), 7.54 д.д.д (1H $_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.8, 7.7, 0.8 Гц), 7.71 д.д.д (1H $_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.9, 7.7, 1.2 Гц), 8.26 д.д (1H $_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.8, 1.2 Гц). Спектр ЯМР

$^{13}\text{C}$  (151 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 20.91 (CH $_3$ ), 56.19 (2OCH $_3$ ), 60.20 (OCH $_3$ ), 104.19 (C $_{\text{аром}}$ ), 116.86 (C $_{\text{аром}}^i$ ), 118.16 (C $_{\text{аром}}^i$ ), 124.30 (C $_{\text{аром}}$ ), 126.79 (C $_{\text{аром}}$ ), 129.39 (C $_{\text{аром}}$ ), 133.21 (C $_{\text{аром}}$ ), 140.80 (C $_{\text{аром}}^i$ ), 148.19 (C $_{\text{аром}}^i$ ), 153.48 (2C $_{\text{аром}}^i$ ), 161.27 (C $_{\text{Ht}}$ ), 163.66 (C $_{\text{Ht}}$ ), 169.05 (C=O). Найдено, %: С 61.90; Н 4.72; N 7.48. C $_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$ . Вычислено, %: С 61.62; Н 4.90; N 7.56.

**{2-[5-(3,4,5-Триметоксифенил)-1,3,4-оксадазол-2-ил]фенил}-4-метилбензолсульфонат(4б).**

К смеси 0.41 г (0.0013 моль) 2-гидроксифенилоксидазола **3а** и 0.24 г (0.0013 моль) *n*-толуолсульфохлорида в 5 мл метилэтилкетона добавляли 0.69 г (0.005 моль) поташа и кипятили 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, осадок отфильтровывали и фильтрат упаривали при пониженном давлении досуха. Образовавшийся твердый продукт дважды перекристаллизовали из бутан-1-ола. Выход 0.13 г (29%), бесцветные кристаллы, т.пл. 183–185°C. ИК спектр,  $\nu$ , см $^{-1}$ : 3002, 2981, 2936, 2828  $\nu(\text{C}-\text{H})$ , 1599 (C=N), 1549, 1494 (C=C), 1456, 1429, 1413  $\nu(\text{N}-\text{N})$ , 1376, 1324 (SO $_2$ ), 1264, 1225  $\nu_s(\text{Ar}-\text{O}-\text{C})$ , 1186, 1145 (SO $_2$ ), 1120, 1093  $\nu_{\text{as}}(\text{Ar}-\text{O}-\text{C})$ , 1080, 1034, 1019; 979, 955, 874, 853, 847  $\delta(\text{C}_{\text{аром}}-\text{H})$ , 778, 754, 740, 722  $\delta(\text{C}-\text{H})$ . УФ спектр [ $\lambda_{\text{макс}}$ , нм ( $\epsilon \times 10^{-4}$ , л·моль $^{-1}$ ·см $^{-1}$ ),  $\lambda_{\text{возб}}$  300 нм]: толуол,  $\lambda_{\text{макс}}$  307 [2.04],  $\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$  399,  $\phi$  0.42; ацетонитрил,  $\lambda_{\text{макс}}$  215 [3.08], 299 [1.61],  $\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$  444,  $\phi$  0.31; ДМСО,  $\lambda_{\text{макс}}$  302 [1.87],  $\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$  453,  $\phi$  0.22. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.29 с (3H, CH $_3$ ), 3.77 с (3H, OCH $_3$ ), 3.91 с (6H, OCH $_3$ ), 7.13 д.д (1H $_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.4, 0.6 Гц), 7.34 д (2H $_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.4 Гц), 7.36 с (2H $_{\text{аром}}$ ), 7.58 д.д.д (1H $_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.9, 7.8, 0.6 Гц), 7.61 д (2H $_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.4 Гц), 7.67 д.д.д (1H $_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.4, 7.9, 1.8 Гц), 8.16 д.д (1H $_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.8, 1.8 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (151 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 21.01 (CH $_3$ ), 56.16 (2OCH $_3$ ), 60.24 (OCH $_3$ ), 104.09 (2C $_{\text{аром}}$ ), 117.96 (C $_{\text{аром}}$ ), 118.14 (C $_{\text{аром}}^i$ ), 123.71 (C $_{\text{аром}}$ ), 128.03 (2C $_{\text{аром}}$ ), 128.27 (C $_{\text{аром}}$ ), 130.11 (2C $_{\text{аром}}$ ), 130.28 (C $_{\text{аром}}$ ), 131.11 (C $_{\text{аром}}^i$ ), 133.51 (C $_{\text{аром}}$ ), 140.81 (C $_{\text{аром}}^i$ ), 145.88 (C $_{\text{аром}}^i$ ), 146.03 (C $_{\text{аром}}^i$ ), 153.50 (2C $_{\text{аром}}^i$ ), 160.99 (C $_{\text{Ht}}$ ), 164.18 (C $_{\text{Ht}}$ ). Найдено, %: С 59.39; Н 4.68; N 6.01. C $_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ . Вычислено, %: С 59.74; Н 4.60; N 5.81.

Элементный С, Н, N анализ выполнен на приборе Perkin Elmer 240С (США). ИК спектры снимали на спектрометре Varian Excalibur 3100 FT-IR (США) в тонком слое с использованием пристав-

ки нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) на кристалле алмаза. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  (250, 600 МГц) и  $^{13}\text{C}$  (63, 151 МГц) регистрировали на приборах Bruker DPX-250 (Германия) и Bruker Avance-600 (Германия) при комнатной температуре в  $\text{CDCl}_3$  и  $\text{DMCO}-d_6$  с использованием в качестве внутреннего стандарта сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя. Спектры поглощения и флуоресценции были измерены на спектрофотометре Cary Scan 100 (Австралия) и спектрофлуориметре Cary Eclipse (Австралия), соответственно. Квантовые выходы флуоресценции были определены относительно ацетонитрильного раствора антрацена [17].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что 2-[2-метил(ацетил,тозил)оксифенил]-5-(3,4,5-триметоксифенил)-1,3,4-оксадиазолы **3b** и **4a, b** интенсивно люминесцируют в фиолетово-синей области видимого спектра ( $\lambda_{\text{макс}}^{\text{фл}}$  364–453 нм) с высоким квантовым выходом флуоресценции ( $\phi$  0.22–0.99) в полярных и неполярных растворителях, что позволяет отнести их к широко востребованному высокоэффективному органическому люминофорам оксадиазольного ряда, которые могут быть использованы при создании и производстве современных фото- и электролюминесцентных устройств.

### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (государственное задание в сфере научной деятельности, проект № 0852-2020-0031).

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Михайлов Игорь Евгеньевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1820-4012>

Попов Леонид Дмитриевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9565-8005>

Душенко Галина Анатольевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5455-8419>

Минкин Владимир Исаакович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6096-503X>

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Homocianu M., Airinei A. *J. Fluoresc.* **2016**, *26*, 1617–1635. doi 10.1007/s10895-016-1848-6
2. Păun A., Hădăde N.D., Paraschivescu C.C., Matache M. *J. Mater. Chem. C* **2016**, *4*, 8596–8610. doi 10.1039/c6tc03003c
3. Mikhailov I.E., Popov L.D., Tkachev V.V., Aldoshin S.M., Dushenko G.A., Revinskii Yu.V., Minkin V.I. *J. Mol. Struct.* **2018**, *1157*, 374–380. doi 10.1016/j.molstruc.2017.12.043
4. Anghel C.C., Bădescu C., Mirea A.G., Păun A., Hădăde N.D., Mădălan A.M., Matache M., Popescu C.C. *Dyes Pigm.* **2022**, *197*, 109927. doi 10.1016/j.dyepig.2021.109927
5. Артюшкина Ю.М., Михайлов И.Е., Буров О.Н., Душенко Г.А., Михайлова О.И., Ревинский Ю.В., Минкин В.И. *ЖОХ* **2016**, *86*, 2070–2073. [Artyushkina Yu.M., Mikhailov I.E., Burov O.N., Dushenko G.A., Mikhailova O.I., Revinskii Yu.V., Minkin V.I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**, *86*, 2702–2705.] doi 10.1134/S1070363216120239
6. Михайлов И.Е., Попов Л.Д., Викришчук Н.И., Белдовская А.Д., Ревинский Ю.В., Душенко Г.А., Минкин В.И. *ЖОХ* **2015**, *85*, 159–161. [Mikhailov I.E., Popov L.D., Vikrishchuk N.I., Beldovskaya A.D., Revinskii Yu.V., Dushenko G.A., Minkin V.I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2015**, *85*, 203–205.] doi 10.1134/S1070363215010363
7. Panunzi B., Concilio S., Diana R., Shikler R., Nabha S., Piotto S., Sessa L., Tuzi A., Caruso U. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2018**, *23*, 2709–2716. doi 10.1002/ejic.201800344
8. Михайлов И.Е., Артюшкина Ю.М., Душенко Г.А., Минкин В.И. *Изв. АН. Сер. хим.* **2020**, *69*, 176–178. [Mikhailov I.E., Artyushkina Yu.M., Dushenko G.A., Minkin V.I. *Russ. Chem. Bull.* **2020**, *69*, 176–178.] doi 10.1007/s11172-020-2741-7
9. Yu Q., Yin P., Zhang J., He Ch., Imler G.H., Parrish D.A., Shreeve J.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8816–8819. doi 10.1021/jacs.7b05158
10. Salahuddin, Mazumder A., Yar M.S., Mazumder R., Chakraborty G.S., Ahsan M.J., Rahman M.U. *Synth. Commun.* **2017**, *20*, 1805–1847. doi 10.1080/00397911.2017.1360911
11. Glomb T., Szymankiewicz K., Swiatek P. *Molecules.* **2018**, *23*, 3361–3377. doi 10.3390/molecules23123361
12. Baijika P., Akash M., Midhula C.C., Shadiha S.K. *Int. J. Adv. Res.* **2018**, 1114–1122. doi 10.21474/IJAR01/6328
13. Mikhailov I.E., Dushenko G.A., Gurskii M.E., Vik-

- rishchuk N.I., Popov L.D., Revinskii Yu.V., Lyssenko K.A., Minkin V.I. *Polyhedron*. **2019**, *166*, 73–82. doi 10.1016/j.poly.2019.03.044
14. Gaenko A.V., Devarajan A., Tselinskii I.V., Ryde U. *J. Phys. Chem. A*. **2006**, *110*, 7935–7942. doi 10.1021/jp060646z
15. Potter C.A.S., Brown R.G., Vollmer F., Rettig W. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1994**, *90*, 59–67. doi 10.1039/ft9949000059
16. Белдовская А.Д., Душенко Г.А., Викрищук Н.И., Попов Л.Д., Ревинский Ю.В., Михайлов И.Е., Минкин В.И. *ЖОрХ*. **2013**, *49*, 1876–1878. [Beldovskaya A.D., Dushenko G.A., Vikrishchuk N.I., Popov L.D., Revinskii Yu.V., Mikhailov I.E., Minkin V.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 1861–1863.] doi 10.1134/S1070428013120312
17. Михайлов И.Е., Викрищук Н.И., Попов Л.Д., Душенко Г.А., Белдовская А.Д., Ревинский Ю.В., Минкин В.И. *ЖОХ*. **2016**, *86*, 791–801. [Mikhailov I.E., Vikrishchuk N.I., Popov L.D., Dushenko G.A., Beldovskaya A.D., Revinskii Yu.V., Minkin V.I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**, *86*, 1054–1063.] doi 10.1134/S1070363216050121

## Spectral Luminescent Properties of 2-[2-Methyl(acetyl,tosyl)-oxyphenyl]-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazoles

I. E. Mikhailov<sup>a, \*</sup>, N. I. Vikrishchuk<sup>b</sup>, L. D. Popov<sup>b</sup>, G. A. Dushenko<sup>a</sup>, and V. I. Minkin<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Research Institute of Physical and Organic Chemistry SFU, prosp. Stachki, 194/2, Rostov-on-Don, 344090 Russia

<sup>b</sup> South Federal University, ul. Zorge, 7, Rostov-on-Don, 344090 Russia

\*e-mail: mie@sfnu.ru

Received January 10, 2022; revised January 21, 2022; accepted January 23, 2022

Cyclodehydration of aroylbenzohydrazides in thionyl chloride gave 2-(2-hydroxyphenyl)-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole and its 2-methoxyphenyl derivative. Acetylation or tosylation of the starting 2-hydroxyphenyloxadiazole synthesized its 2-acetyloxyphenyl- and 2-tosyloxyphenyl derivatives, which, along with the corresponding 2-methoxyphenyloxadiazole, intensely luminesce ( $\phi$  0.22–0.99) in the violet-blue region of the visible spectrum ( $\lambda_{\max}^{\text{fl}}$  364–453 nm). The effect of the polarity of solvents on the spectral-luminescent properties of these compounds has been studied.

**Keywords:** 2,5-diaryl-1,3,4-oxadiazoles, luminescence, quantum yield of luminescence, organic phosphors

УДК 547.914.2:542.05:547.305.1:661.725

## СИНТЕЗ 2-МЕРКАПТОЭТИЛ-, 2-ГИДРОКСИЭТИЛ- И 3-ГИДРОКСИПРОПИЛПРОИЗВОДНЫХ МАЛЕОПИМАРИМИДА

© 2022 г. Г. Ф. Вафина\*

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

Поступила в редакцию 29.12.2021 г.

После доработки 21.03.2022 г.

Принята к публикации 24.03.2022 г.

Конденсацией малеопимаровой кислоты с 2-меркаптоэтиламином или 2-гидроксиэтил-, 3-гидроксипропиламином с высокими выходами осуществлен синтез новых малеопимаримидов, содержащих тиольную и гидроксильную группы. Методом ЯМР и масс-спектрологии установлена структура синтезированных соединений.

**Ключевые слова:** малеопимаровая кислота, малеопимаримиды, тиолы, спирты

**DOI:** 10.31857/S051474922210010X, **EDN:** JWFIMM

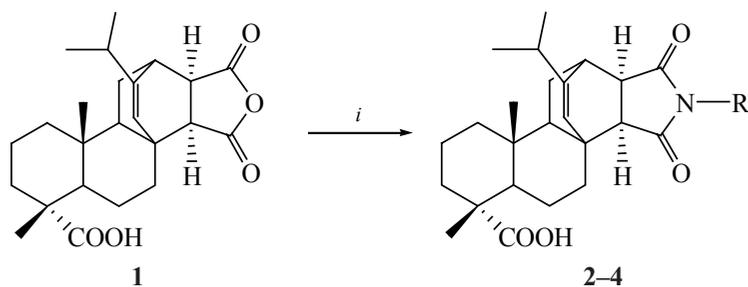
Левопимаровая кислота – оптически активный растительный метаболит содержится в смолах многих видов хвойных растений и в последние годы широко используется в качестве базового соединения для поиска биологически активных веществ. Значительный интерес представляют аддукты диенового синтеза левопимаровой кислоты с малеиновым ангидридом, обладающие противомикробными, противовоспалительными и противоязвенными свойствами [1, 2]. Введение тиольной или гидроксильной функции в структуру МПК значительно расширяет круг поиска новых биологически активных соединений на ее основе. Кроме того, серосодержащие соединения давно и успешно применяются в медицине в качестве антибактериальных, противотуберкулезных, противовоспалительных средств. Наличие атома серы, зачастую обуславливает высокую физиологическую активность соединений и приводит к снижению токсичности [3]. Показано, что некото-

рые серосодержащие производные левопимаровой кислоты (каркасные производные хинопимаровой кислоты) обладают антигипоксической активностью [4].

С целью расширения круга функциональных производных МПК **1** и поиска соединений с ценными фармакологическими свойствами нами синтезированы новые меркапто- и гидроксипроизводные МПК. Меркаптопроизводное МПК **2** получали с количественным выходом конденсацией МПК **1** с 2-меркаптоэтиламином при кипячении в толуоле с насадкой Дина–Старка (схема 1). В аналогичных условиях взаимодействием 2-этанол- и 3-пропаноламинов с **1** нами получены спирты **3**, **4** с выходами 95 и 88% соответственно.

Получение спирта **3** описано в нескольких работах [5–7]. Однако, в этих работах либо описаны не все физико-химические свойства этого соединения, либо нет доступа к данным. Кроме

Схема 1



2, R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SH; 3, R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH; 4, R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH.  
 Реагенты и условия: *i*, RNH<sub>2</sub>, D-St, толуол, *t*<sup>o</sup>.

того, нам удалось повысить выход спирта до 95%.

Строение синтезированных соединений установлено на основании данных ЯМР, масс-спектрографии и элементного анализа. Для точного отнесения сигналов атомов зарегистрированы спектры в режимах COSY, TOCSY, NOESY, а также <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HSQC и <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HMBC.

Исходная малеопимаровая кислота **1** синтезирована по [8]. Все физические и спектральные характеристики соединения **1** совпадают с литературными данными.

**Общая методика синтеза меркаптан- или гидроксисодержащих производных малеопимаримида 2–4.** Смесь 0.8 г (2 ммоль) МПК **1** и 2.05 ммоль 2-меркаптоэтиламина (2-гидроксиэтил- или 3-гидроксипропиламина) в 50 мл безводного толуола кипятили с насадкой Дина–Старка. Ход реакции контролировали по ТСХ. По окончании реакции отфильтровали осадок, фильтрат упарили.

**(3aR,3bS,5aR,6R,9aR,9bR,11R,11aR)-12-Изопропил-2-(2-меркаптоэтил)-6,9a-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-e]изоиндол-6-карбоновая кислота (2).** Выход: 99%. *R*<sub>f</sub> 0.63, т. пл. 100–104°C (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> –25° (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1772, 1696, 1399, 1377, 1340, 1160, 721. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 0.60 с (3H, CH<sub>3</sub>), 0.90–0.98 м (1H, C<sup>9</sup>H<sub>eq</sub>), 0.92 д (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 6.9 Гц), 0.97 д (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 6.9 Гц), 1.15 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.20–1.30 м (2H, C<sup>8,10</sup>H<sub>eq</sub>), 1.30–1.58 м (5H, C<sup>5,8,9</sup>H<sub>ax</sub>, C<sup>5</sup>H<sub>eq</sub>, H<sup>9b</sup>), 1.58–1.83 м (5H, C<sup>4,7</sup>H<sub>eq</sub>, C<sup>7,10</sup>H<sub>ax</sub>, CH<sup>5a</sup>), 2.18 септет (1H, CH<sup>14</sup>, *J* 6.8 Гц), 2.43 д (1H, CH<sup>3a</sup>, *J*<sub>3a-11a</sub> 8.0 Гц), 2.48–2.58 м (3H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>4</sup>H<sub>ax</sub>), 2.79

д.д (1H, H<sup>11a</sup>, *J*<sub>11a-3a</sub> 8.0, *J*<sub>11a-11</sub> 2.8 Гц), 3.06 уш.с (1H, H<sup>11</sup>), 3.52 д.д (2H, C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>, *J* 6.6, 8.2 Гц), 5.40 с (1H, H<sup>13</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 15.65 (C<sup>9a</sup>H<sub>3</sub>), 16.51 (C<sup>6</sup>H<sub>3</sub>), 17.02 (C<sup>8</sup>H<sub>2</sub>), 20.00 (CH<sub>3</sub>), 20.69 (CH<sub>3</sub>), 21.81 (C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 21.88 (C<sup>5</sup>H<sub>2</sub>), 27.55 (C<sup>10</sup>H<sub>2</sub>), 32.64 (C<sup>14</sup>H), 35.24 (C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>), 35.63 (C<sup>11</sup>H), 36.82 (C<sup>7</sup>H<sub>2</sub>), 37.61 (C<sup>9a</sup>), 38.11 (C<sup>9</sup>H<sub>2</sub>), 40.77 (C<sup>3b</sup>), 41.23 (C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>), 44.98 (C<sup>11a</sup>H), 46.87 (C<sup>6</sup>), 49.22 (C<sup>5a</sup>H), 52.32 (C<sup>3a</sup>H), 54.24 (C<sup>9b</sup>H), 124.46 (C<sup>13</sup>H), 147.05 (C<sup>12</sup>), 177.27 (C<sup>3</sup>), 178.40 (C<sup>1</sup>), 184.74 (COO). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 458.3 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 68.01; Н 7.96; N 2.91; S 6.88. C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 67.94; Н 8.11; N 3.05; S 6.98.

**(3aR,3bS,5aR,6R,9aR,9bR,11R,11aR)-2-(2-Гидроксиэтил)-12-изопропил-6,9a-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-e]изоиндол-6-карбоновая кислота (3).** Выход: 99%. *R*<sub>f</sub> 0.4, т.пл. 182–184°C, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> –59° (*c* 1.1, MeOH). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3500, 3300, 3149, 1760, 1690, 1638, 1539, 1464, 1377, 1333, 1239, 1165, 1074, 1058. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 0.55 с (3H, CH<sub>3</sub>), 0.87–0.95 м (1H, H<sup>9ax</sup>), 0.92 д (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.2 Гц), 0.95 д (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.2 Гц), 1.15 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.23 д.д (1H, H<sup>10eq</sup>, *J* 13.0, 4.8 Гц), 1.33 д (1H, H<sup>5eq</sup>, *J* 13.0 Гц), 1.35–1.57 м (5H, H<sup>5a,8ax,8eq,9eq,9b</sup>), 1.57–1.78 м (5H, H<sup>4ax,5a,7ax,7eq,10ax</sup>), 2.17 септет (1H, H<sup>14</sup>, *J* 6.6 Гц), 2.46 д (1H, H<sup>3a</sup>, *J*<sub>3a-11a</sub> 8.0 Гц), 2.50 д.т (1H, H<sup>4eq</sup>, *J* 13.7, 3.2 Гц), 2.83 д.д (1H, H<sup>11a</sup>, *J*<sub>11a-3a</sub> 8.0, *J*<sub>11a-11</sub> 2.6 Гц), 3.04 уш.с (1H, H<sup>11</sup>), 3.54 т (2H, H<sup>1</sup>, *J* 6.5 Гц), 3.62 т (2H, H<sup>2</sup>, *J* 6.5 Гц), 5.39 с (1H, H<sup>13</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 15.63 (C<sup>9a</sup>H<sub>3</sub>), 16.51 (C<sup>6</sup>H<sub>3</sub>), 17.00 (C<sup>8</sup>H<sub>2</sub>), 19.96 (CH<sub>3</sub>), 20.74 (CH<sub>3</sub>), 21.79 (C<sup>5</sup>H<sub>2</sub>), 27.56 (C<sup>10</sup>H<sub>2</sub>), 32.72 (C<sup>14</sup>H), 35.25 (C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>), 35.77 (C<sup>11</sup>H), 36.79 (C<sup>7</sup>H<sub>2</sub>), 37.62 (C<sup>9a</sup>), 38.13 (C<sup>9</sup>H<sub>2</sub>), 40.80 (C<sup>3b</sup>), 41.37 (C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>), 45.02 (C<sup>11a</sup>H), 46.84 (C<sup>6</sup>), 49.24 (C<sup>5a</sup>H), 52.42 (C<sup>3a</sup>H),

54.14 ( $C^{9b}H$ ), 60.88 ( $C^{21}H_2$ ), 124.41 ( $C^{13}H$ ), 147.14 ( $C^{12}$ ), 178.22 ( $C^3$ ), 179.46 ( $C^1$ ), 184.64 (COO). Спектр ЯМР  $^{15}N$ ,  $\delta$ , м.д.: -183.285. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 444.3 [ $M + 1$ ] $^+$ . Найдено, %: C 70.23; H 8.67; N 3.01.  $C_{26}H_{37}NO_5$ . Вычислено, %: C 70.40; H 8.41; N 3.16.

**(3aR,3bS,5aR,6R,9aR,9bR,11R,11aR)-2-(3-Гидроксипропил)-12-изопропил-6,9a-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонифто[2,1-e]изоиндол-6-карбоновая кислота (4).** Выход: 88%.  $R_f$  0.22, т.пл. 299–303°C ( $C_6H_6$ ),  $[\alpha]_D^{20}$  -36.4° ( $c$  1.029,  $CHCl_3 + MeOH$ , 1:0.4). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3441, 1766, 1718, 1679, 1408, 1377, 1347, 1267, 1166, 1054, 901. Спектр ЯМР  $^1H$  (MeOD),  $\delta$ , м.д.: 0.63 с (3H,  $CH_3$ ), 0.96 д (3H,  $CH_3$ ,  $J$  6.9 Гц), 0.99 д (3H,  $CH_3$ ,  $J$  6.9 Гц), 0.95–1.02 м (1H,  $H^{9eq}$ ), 1.14 с (3H,  $CH_3$ ), 1.24–1.32 м (2H,  $H^{5eq,10eq}$ ), 1.41–1.84 м (12H,  $H^{8eq,9ax,9b,5ax,8ax,7eq,2^1,4eq,10ax,7ax,5a}$ ), 2.17 септет (1H,  $H^{14}$ ,  $J$  6.2 Гц), 2.48 д.т (1H,  $H^{4ax}$ ,  $J$  2.9, 13.8 Гц), 2.53 д (1H,  $H^{3a}$ ,  $J_{3a-11a}$  8.0 Гц), 2.88 д.д (1H,  $H^{11a}$ ,  $J_{11a-3a}$  8.0,  $J_{11a-11}$  2.9 Гц), 3.02 уш.с (1H,  $H^{11}$ ), 3.41 т (2H,  $H^1$ ,  $J$  7.1 Гц), 3.48 т (2H,  $H^{3'}$ ,  $J$  6.4 Гц), 5.38 с (1H,  $H^{13}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 15.53 ( $C^{9a}H_3$ ), 16.55 ( $C^6H_3$ ), 17.00 ( $C^8H_2$ ), 19.71 ( $CH_3$ ), 20.50 ( $CH_3$ ), 21.65 ( $C^5H_2$ ), 27.46 ( $C^{10}H_2$ ), 30.43 ( $C^{21}H_2$ ), 32.57 ( $C^{14}H$ ), 34.97 ( $C^{11}H_2$ ), 35.19 ( $C^4H_2$ ), 35.66 ( $C^{11}H$ ), 36.74 ( $C^7H_2$ ), 37.57 ( $C^{9a}$ ), 38.13 ( $C^9H_2$ ), 40.77 ( $C^{3b}$ ), 45.01 ( $C^{11a}H$ ), 46.68 ( $C^6$ ), 49.27 ( $C^{5a}H$ ), 52.30 ( $C^{3a}H$ ), 54.19 ( $C^{9b}H$ ), 58.64 ( $C^3H_2$ ), 124.34 ( $C^{13}H$ ), 147.01 ( $C^{12}$ ), 178.39 ( $C^3$ ), 179.43 ( $C^1$ ), 181.73 (COO). Спектр ЯМР  $^{15}N$ ,  $\delta$ , м.д.: -185.35 ( $N^2$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 458.4 [ $M + 1$ ] $^+$ . Найдено, %: C 71.01; H 8.77; N 2.94.  $C_{27}H_{39}NO_5$ . Вычислено, %: C 70.87; H 8.59; N 3.06.

ИК спектры записаны на приборе Shimadzu в суспензии в нуйоле. Спектры ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  зарегистрированы на приборе Bruker Avance III 500 (500 и 125 МГц соответственно) в 10–20% растворах дейтерорастворителя, внутренний стандарт – сигнал ТМС. Двумерные корреляционные спектры ( $^1H$ - $^1H$  COSY,  $^1H$ - $^1H$  NOESY,  $^1H$ - $^{13}C$  HSQC,  $^1H$ - $^{13}C$  HMBC, DEPT90, DEPT135) зарегистрированы с использованием стандартной библиотеки импульсных последовательностей прибора. Масс-спектры с химической ионизацией при атмосферном давлении записаны на хромато-масс-спектрометре Shimadzu LCMS-2010 EV (прямой шпри-

цевой ввод образца, раствор образца в метаноле, подвижная фаза метанол–вода, 95:5) в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов при напряжении ионизирующего игольчатого электрода коронного разряда 4.5 и -3.5 кВ соответственно. Элементный анализ выполнен на анализаторе Euro EA 3000. Углы оптического вращения измерены на поляриметре Perkin Elmer 341 ( $\lambda$  589 нм) при 20°C. Температура плавления не корректна и определена на аппарате Voetius. Контроль за ходом реакций осуществлялся методом ТСХ на пластинах «Сорбфил ПТСХ-АФ-А», вещества обнаруживали с помощью опрыскивания пластинок 5%-ным раствором  $H_2SO_4$  с последующим нагреванием до 100–120°C.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По реакции МПК с 2-меркаптоэтиламином впервые синтезирован малеопимаримид содержащий тиольную группу.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Спектры (ЯМР, ИК, масс) записаны на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ РАН и РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме гос. задания № 122031400260-7 «Синтез биологически активных веществ на основе природных соединений. Создание экологически чистых материалов и технологий».

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АТВОРАХ

Вафина Гузэль Фагимовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9985-7711>.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Толстиков Г.А., Толстикова Т.Г., Шульц Э.Э., Толстиков С.Е., Хвостов М.В. *Смоляные кислоты хвойных России. Химия, фармакология*. Новосибирск: Гео, **2011**, 330–334.
2. Вафина Г.Ф., Ханова М.Д., Мещерякова С.А., Булгаков А.К. *ХПС*. **2019**, *55*, 746–748. [Vafina G.F., Khanova M.D., Meshcheryakova S.A., Bulgakov A.K. *Chem. Nat. Compd.* **2019**, *55*, 868–870.] doi 10.1007/s10600-019-02835-z

3. Бартон Д., Оллис У.Д. *Общая органическая химия*. Ред. Н.К. Кочетков. М.: Химия, **1985**, 9, 253–256. [Comprehensive Organic Chemistry: the Synthesis and Reactions of Organic Compounds. Sulphur, Selenium, Silicon, Boron, Organometallic Compounds. Ed. D. Neville Jones. Oxford: Pergamon Press, **1979**, 3.]
4. Вафина Г.Ф., Узбекиев А.Р., Габдрахманова С.Ф., Макара Н.С., Зарудий Ф.С., Галин Ф.З. *ХПС*. **2016**, 52, 77–79. [Vafina G.F., Uzbekov A.R., Gabdrakhmanova S.F., Makara N.S., Zarudii F.S., Galin F.Z. *Chem. Nat. Compd.* **2016**, 52, 82–85.] doi 10.1007/s10600-016-1552-4.218.15
5. Xu X., Song Zh.-Q., Shang Sh.-B., Wang H.-X., Rao X.-P. *Acta Crystallogr., Sect. E*. **2009**, 65, o2443. doi 10.1107/S1600536809032954
6. Malikova R.N., Sakhautdinov I.M., Terent'eva E.O., Khashimova Z.S., Yunusov M.S., Azimova Sh.S. *Chem. Nat. Compd.* **2020**, 56, 101–104. doi 10.1007/s10600-020-02953-z
7. Penczek P. *Roczniki Chemii*. **1970**, 44, 1815–1818.
8. Рогоза Л.Н., Салахутдинов Н.Ф., Толстикова С.Е., Толстикова Г.А. *Препаративная химия терпеноидов. Ч. 2(3). Смоляные кислоты: абиетиновая, дегидроабиетиновая, ламбертиановая, пимаровая, изопимаровая, левопимаровая*. Новосибирск: Академиздат, **2013**.

## Synthesis of 2-mercaptoethyl-, 2-hydroxyethyl- and 3-hydroxypropyl Derivatives of Maleopimarimide

G. F. Vafina\*

*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Centre, of the Russian Academy of Sciences (UFRC RAS),  
prosp. Oktabrya, 71, Ufa, 450054 Russia*

*\*e-mail: vafina@anrb.ru; ms.vafina@mail.ru*

Received December 29 2021; revised March 21, 2022; accepted March 24, 2022

New maleopimarimides containing thiol and hydroxyl groups synthesized condensation of maleopimaric acid with 2-mercaptoethylamine or 2-hydroxyethyl-, 3-hydroxypropylamine in high yields. The structure of products is proved by means of a NMR and mass-spectroscopy.

**Keywords:** maleopimaric acid, maleopimarimide, thiols, alcohols

УДК 547.314 + 547.38 + 547.36

## ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 3,6-ДИГИДРО-2*H*-ПИРАНОВ РАДИКАЛЬНОЙ ЦИКЛИЗАЦИИ

© 2022 г. Г. М. Талыбов\*

Азербайджанский технический университет, Азербайджан, 1073 Баку, просп. Г. Джавида, 25

\*e-mail: gtalibov61@gmail.com

Поступила в редакцию 19.12.2021 г.

После доработки 21.04.2022 г.

Принята к публикации 26.04.2022 г.

Алкоксиодирование неопределенных сложных эфиров коричной кислоты и ее производных с участием кристаллического йода и 2-пропин-1-ола протекает региоселективно по двойной связи. Радикальная циклизация синтезированных иодэфиров с участием (2*S*)-1-ацетилпирролидин-2-карбоксильной кислоты, а также азобисизобутиронитрила (AIBN) приводит к энантиоселективному синтезу замещенных 3,6-дигидро-2*H*-пиранов.

**Ключевые слова:** алкоксиодирование, коричная кислота, пропаргиловый β-иодэфир, азобисизобутиронитрил, (2*S*)-1-ацетилпирролидин-2-карбоксильная кислота

**DOI:** 10.31857/S0514749222100111, **EDN:** JWNDXX

Соединения, содержащие замещенные дигидропирановые системы, часто встречаются в различных продуктах природного происхождения [1]. Многие производные дигидро-2*H*-пираны обладают биологической активностью [2, 3]. Согласно литературным [4] данным, дигидро-2*H*-пираны используются в качестве ключевых промежуточных продуктов в органическом синтезе, особенно в качестве защитного реагента для гидроксильной группы в составе спиртов и фенолов [5].

Известен также метод радикальной циклизации пропаргиловых β-галогенэфиров с участием 1-этилпиперидина гипофосфита и азобисизобутиронитрила (AIBN) в растворе бензола, что приводит к региоселективному продукту – производным тетрагидрофурана [6]. Региоселективная циклизация с участием β-иодпропаргиловых эфиров осуществлена впервые.

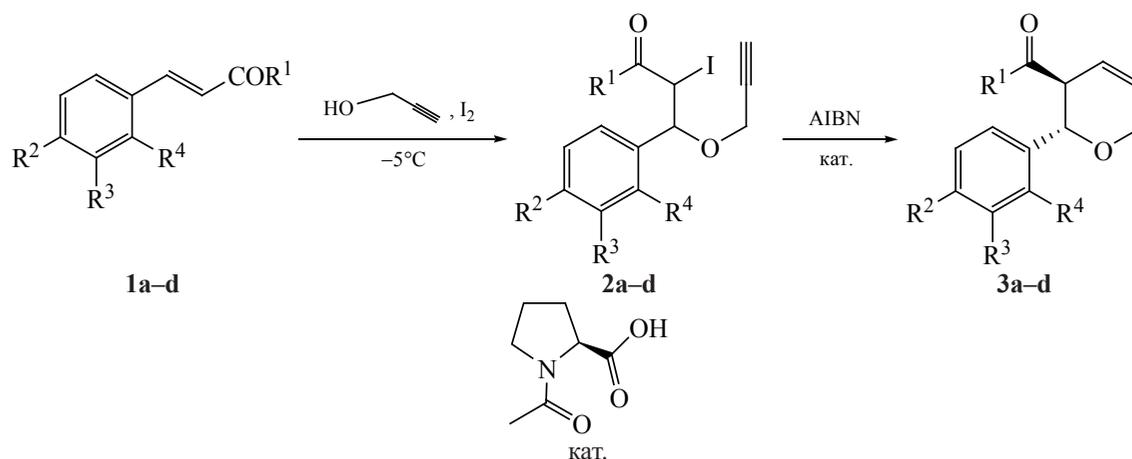
Синтезированы [7] производные 3,6-дигидро-2*H*-пиранов *син*-5-экзо циклизацией соответствующих алкинолов.

Имеются также сообщения [8] о том, что молекулы, содержащие в своем составе тройную связь и гидроксильную группу, в результате внутримолекулярной *эндо*-циклизации приводят к замещенным 3,4-дигидро-2*H*-пиранам.

Цель данной работы – осуществить синтез 3,6-дигидро-2*H*-пиранов более коротким путем.

Алкоксиодирование двойной связи с участием кристаллического йода и пропинола является удобным методом синтеза пропаргилового β-иодэфира [9]. Для этого в смесь из алкена и пропинола, охлажденного до –5°C, постепенно порциями прибавляют кристаллический йод. Радикальная циклизация полученных галоидэфиров **2a–d** с участием (2*S*)-1-ацетилпирролидин-2-карбоксильной кислоты, а также азобис-изобутиронитрила (AIBN)

Схема 1



(2S)-1-ацетилпирролидин-2-карбоксильная кислота

**1a–d, 2a–d, 3a–d**, R<sup>1</sup> = OEt (**a**), Me (**b, d**), OMe (**c**); R<sup>2</sup> = OMe (**a–c**), H (**d**);  
R<sup>3</sup> = OMe (**a, c**), H (**b, d**); R<sup>4</sup> = H (**a–c**), OMe (**d**).

приводит к замещенным 3,6-дигидро-2H-пиранам **3a–d**. Образование соединений **3a–d** наиболее вероятно объясняется гидролизом C–I связи в момент образования полученных β-иодэфиров **2a–d** под воздействием влажного воздуха, а также контактом с водой. При этом образовавшаяся гидроксильная группа способствует дальнейшей циклизации с участием тройной связи. Образование *транс*-диастереомера подтверждено данными спектров ЯМР <sup>1</sup>H, в которых сигналы протонов у атомов C<sup>2</sup> и C<sup>3</sup> наблюдаются при ~ 4.25 м.д. (д, 1H, O=CCH=, *J* 10.1 Гц) и ~ 4.88 м.д. (д, 1H, ArCHO, *J* 10.1 Гц) соответственно (схема 1).

Состав и структура полученных соединений **2a–d, 3a–d** подтверждены методами ИК, <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР спектроскопии и данными элементного анализа.

Синтезированные соединения представляют собой прозрачные вязкие жидкости темно-желтого цвета, хорошо растворимые в органических растворителях и нерастворимые в воде, стабильные при хранении при комнатной температуре.

**Йод эфиры 2a–d (общая методика).** В охлажденную (–5–0°C) и перемешиваемую смесь из 1.40 г (0.25 ммоль) пропаргилового спирта, 0.25 моль соединения **1a–d** и 0.26 г (0.012 ммоль) HgO постепенно прибавляли 6.35 (0.25 ммоль) мелкокристаллического йода. Перемешивание продолжали при комнатной темпера-

туре еще 2.5 ч. По окончании реакции смесь отфильтровывали, фильтрат промывали 1 н раствором NaOH, затем сушили CaCl<sub>2</sub>, эфир отгоняли, продукт реакции **2a–d** разделяли колоночной хроматографией (25% этилацетат–петролейный эфир, 2:1).

**Этил-3-(3,4-диметоксифенил)-2-иод-3-(проп-2-ин-1-илокси)пропаноат (2a).** Выход 6.88 г (65.8%). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3310, 3078, 2981, 2935, 2833, 2200, 1749, 1465, 1421, 1371, 1336, 1261, 1240, 540. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.31 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.1 Гц), 2.45 т (1H, ≡CH, *J* 2.0 Гц), 3.63 д.к (1H, CH<sub>2</sub>O, *J* 14.2, 7.1 Гц), 3.94 д.к (1H, CH<sub>2</sub>O, *J* 14.2, 7.2 Гц), 3.91 с (6H, 2OCH<sub>3</sub>), 4.09 д (2H, OCH<sub>2</sub>C≡, *J* 2.0 Гц), 4.23 д (1H, ArCHO, *J* 10.0 Гц), 4.67 д (1H, H<sub>1</sub>C, *J* 10.0 Гц), 6.82–6.91 м (3H, ArH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 14.5, 16.4, 48.3, 48.2, 49.1, 64.4, 66.4, 79.8, 80.0, 110.5, 111.1, 117.8, 134.4, 149.5, 149.8, 171.6. Найдено, %: C 45.48; H 4.38. C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub>I. Вычислено, %: C 45.95; H 4.58.

**4-(3,4-Диметоксифенил)-3-иод-4-(проп-2-ин-1-илокси)бутан-2-он (2b).** Выход 6.18 г (63.7%). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3310, 3003, 2937, 2837, 1725, 1595, 1517, 1464, 1421, 1359, 1313, 1032, 550. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 2.41 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.51 т (1H, ≡CH, *J* 2.1 Гц), 3.86 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.91 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.09 д (2H, OCH<sub>2</sub>C≡, *J* 2.1 Гц), 4.23 д (1H, ArCHO, *J* 10.0 Гц), 4.67 д (1H, H<sub>1</sub>C, *J* 10.0 Гц), 6.84–6.95 м (3H, ArH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 25.9, 55.3, 56.3, 56.4, 75.8, 78.9, 80.7, 110.4, 111.1,

117.8, 119.8, 122.5, 149.7, 150.1, 170.8. Найдено, %: С 46.22; Н 4.64.  $C_{15}H_{17}O_4I$ . Вычислено, %: С 46.41; Н 4.41.

**Метил-2-иод-3-(4-метоксифенил)-3-(проп-2-ин-1-илокси)пропанат (2с).** Выход 6.57 г (68.2%). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3318, 3003, 2954, 2906, 2839, 1745, 1612, 1514, 1434, 1305, 1251, 1174, 534. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.48 т (1H,  $\equiv CH$ ,  $J$  2.0 Гц), 3.71 с (3H,  $OCH_3$ ), 3.79 с (3H,  $OCH_3$ ), 4.11 д (2H,  $OCH_2C\equiv$ ,  $J$  2.0 Гц), 4.21 д (1H,  $ArCHO$ ,  $J$  10.0 Гц), 4.65 д (1H,  $H$ ,  $J$  10.0 Гц), 6.86 д (2H,  $ArH$ ,  $J$  8.1 Гц), 7.28 д (2H,  $ArH$ ,  $J$  8.4 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 25.2, 47.7, 53.4, 55.6, 75.6, 79.1, 80.8, 114.3, 115.7, 123.0, 128.2, 129.9, 131.9, 169.4. Найдено, %: С 46.46; Н 3.89.  $C_{14}H_{15}O_4I$ . Вычислено, %: С 46.77; Н 3.66.

**3-Иод-4-(2-метоксифенил)-4-(проп-2-ин-1-илокси)бутан-2-он (2d).** Выход 5.79 г (62.5%). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3310, 3078, 3004, 2941, 2839, 1720, 1600, 1492, 1463, 1438, 1357, 1286, 1247, 1211, 560. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.41 т (1H,  $\equiv CH$ ,  $J$  2.4 Гц), 2.38 с (3H,  $CH_3$ ), 3.86 с (3H,  $OCH_3$ ), 4.09 д (2H,  $OCH_2C\equiv$ ,  $J$  2.1 Гц), 4.25 д (1H,  $O=CCHC=$ ,  $J$  10.1 Гц), 4.88 д (1H,  $ArCHO$ ,  $J$  10.1 Гц), 6.88–7.15 м (2H,  $ArH$ ), 7.31–7.38 м (2H,  $ArH$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 26.3, 53.8, 55.5, 56.4, 74.9, 75.1, 78.9, 111.1, 120.8, 128.3, 130.1, 131.1, 158.2, 169.9. Найдено, %: С 46.72; Н 4.45.  $C_{14}H_{15}O_3I$ . Вычислено, %: С 46.95; Н 4.22.

**Замещенные 3,6-дигидро-2H-пираны 3a–d.** В раствор 0.42 ммоль иодэфира **2a–d** и 2.11 ммоль (2S)-1-ацетилпирролидин-2-карбоксильной кислоты в 12 мл сухого бензола при перемешивании при комнатной температуре в течение 30 мин по 10 мг прибавляли AIBN (по 2 порции в атмосфере азота), разбавляли 50 мл диэтиловым эфиром. Органическую фазу отделяли и промывали 2 н HCl (по 10 мл), насыщали водным раствором  $NaHCO_3$  (2×10 мл), далее сушили  $Na_2SO_4$ . Растворитель удаляли в вакууме, разделяли колоночной хроматографией с помощью силикагеля (30% этилацетат–петролейный эфир), выделяли циклические продукты **3a–d**.

**Этил-(2S,3R)-2-(3,4-диметоксифенил)-3,6-дигидро-2H-пиран-3-карбоксилат (3a).** Выход 8.82 г (71.8%),  $[\alpha]_D^{20} +32.8$  ( $c$  0.1,  $CHCl_3$ ), диасте-

реомерный избыток (*de*) 99.5%. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2968, 2937, 2872, 2837, 1728, 1593, 1517, 1463, 1421, 1377, 1350, 1263, 1136. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.25 т, (3H,  $CH_3$ ,  $J$  7.2 Гц), 3.61 д.к (1H,  $MeCH_2O$ ,  $J$  14.2, 7.2 Гц), 3.84 с (3H,  $OCH_3$ ), 3.89 с (3H,  $OCH_3$ ), 3.83 д.д (1H,  $OCH_2C=$ ,  $J$  16.2, 1.4 Гц), 3.91 д.к (1H,  $MeCH_2O$ ,  $J$  14.2, 7.2 Гц), 4.05 д.д (1H,  $OCH_2C=$ ,  $J$  16.2, 1.4 Гц), 4.26 д (1H,  $ArCHO$ ,  $J$  5.6 Гц), 4.97 д (1H,  $H$ ,  $J$  6.9 Гц), 5.08 д (1H,  $=CH$ ,  $J$  5.6 Гц), 5.12 д.д.д (1H,  $=CH$ ,  $J$  5.6,  $^3J$  5.67,  $^4J$  1.47 Гц), 6.84–6.94 м (3H,  $ArH$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 14.3, 14.7, 37.5, 56.2, 57.5, 60.8, 75.5, 82.1, 84.3, 109.4, 111.5, 118.6, 134.6, 148.9, 149.4, 172.3. Найдено, %: С 65.62; Н 6.48.  $C_{16}H_{20}O_5$ . Вычислено, %: С 65.74; Н 6.90.

**1-[(2S,3R)-2-(3,4-Диметоксифенил)-3,6-дигидро-2H-пиран-3-ил]этанон (3b).** Выход 8.48 г (69.1%),  $[\alpha]_D^{20} +45.6$  ( $c$  1.8,  $CHCl_3$ ), *de* 98.2%. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2999, 2937, 2837, 1710, 1613, 1520, 1465, 1419, 1357, 1263. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.02 (3H,  $CH_3$ ), 3.83 д.д (1H,  $OCH_2C=$ ,  $J$  16.2, 1.4 Гц), 3.84 с (3H,  $OCH_3$ ), 3.87 с (3H,  $OCH_3$ ), 4.05 д.д (1H,  $OCH_2C=$ ,  $J$  16.2, 1.4 Гц), 4.25 д (1H,  $O=CCHC=$ ,  $J$  10.1 Гц), 4.88 д (1H,  $ArCHO$ ,  $J$  10.1 Гц), 5.08 д (1H,  $=CH$ ,  $J$  5.6 Гц), 5.12 д.д.д (1H,  $=CH$ ,  $J$  5.6,  $^3J$  5.7,  $^4J$  1.5 Гц), 6.51–6.67 м (3H,  $ArH$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 27.6, 54.9, 65.4, 72.0, 83.6, 107.6, 109.4, 111.4, 118.8, 119.8, 133.2, 147.2, 149.3, 149.6, 171.9. Найдено, %: С 68.54; Н 6.58.  $C_{15}H_{18}O_4$ . Вычислено, %: С 68.48; Н 6.98.

**Метил-(2S,3R)-2-(4-метоксифенил)-3,6-дигидро-2H-пиран-3-карбоксилат (3с).** Выход 7.23 г (63.2%),  $[\alpha]_D^{20} +12.6$  ( $c$  2.6,  $CHCl_3$ ), *de* 99.3%. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2999, 2952, 2912, 1735, 1612, 1515, 1458, 1436, 1301, 1249, 540. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.72 с (3H,  $OCH_3$ ), 3.81 с (3H,  $OCH_3$ ), 4.25 д (1H,  $O=CCHC=$ ,  $J$  10.1 Гц), 4.88 д (1H,  $ArCHO$ ,  $J$  10.1 Гц), 5.08 д (1H,  $=CH$ ,  $J$  5.6 Гц), 5.12 д.д.д (1H,  $J$  5.6,  $^3J$  5.7,  $^4J$  1.5 Гц), 5.17 д (1H,  $CH$ ,  $J$  6.0 Гц), 6.45–6.91 м (2H,  $ArH$ ), 7.24–7.38 м (2H,  $ArH$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 52.7, 55.7, 57.4, 63.2, 71.9, 83.7, 106.8, 108.8, 114.3, 127.9, 132.2, 146.9, 159.9, 170.3. Найдено, %: С 67.11; Н 6.92.  $C_{14}H_{16}O_4$ . Вычислено, %: С 67.24; Н 6.81.

**1-[(2S,3R)-2-(2-Метоксифенил)-3,6-дигидро-2H-пиран-3-ил]этанон (3d).** Выход 6.85 г (70.2%).  $[\alpha]_D^{20} +23.6$  ( $c$  2.80,  $CHCl_3$ ), *de* 99.2%. ИК спектр,

$\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3078, 2999, 2939, 2839, 1712, 1664, 1602, 1490, 1461, 1438, 1357, 1244. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.21 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.64 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 д.д (1H,  $\text{OCH}_2\text{C}=\text{C}$ ,  $J$  16.2, 1.4 Гц), 4.05 д.д (1H,  $\text{OCH}_2\text{C}=\text{C}$ ,  $J$  16.2, 1.4 Гц), 4.25 д (1H,  $\text{O}=\text{CCH}=\text{C}$ ,  $J$  10.1 Гц), 4.88 д (1H,  $\text{ArCHO}$ ,  $J$  10.1 Гц), 5.08 д (1H,  $=\text{CH}$ ,  $J$  5.6 Гц), 5.12 д.д.д (1H,  $=\text{CH}$ ,  $J$  5.6,  $^3J$  5.7,  $^4J$  1.5 Гц), 6.74–6.91 м (2H,  $\text{ArH}$ ), 7.14–7.26 м (2H,  $\text{ArH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 28.0, 55.2, 65.3, 72.0, 79.4, 107.5, 110.4, 121.0, 125.8, 128.9, 130.0, 147.3, 156.0, 169.8. Найдено, %: C 72.34; H 6.72.  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 72.11; H 6.90.

ИК спектры соединений в тонком слое сняты на приборе Specord 75 IR. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  веществ в  $\text{CDCl}_3$  записаны на приборе Bruker SF-300 [ $300.13$  ( $^1\text{H}$ ),  $75$  ( $^{13}\text{C}$ ) МГц] (Германия), внутренний стандарт-ГМДС. Элементный состав образцов определяли на элементном анализаторе Karlo Erba 1106 (США).

Величину удельного вращения определяли на приборе Polarimeter фирмы Perkin Elmer. Анализ замещенных 3,6-дигидро-2H-пиранов проводили с использованием высокотемпературной хиральной полисилоксановой диамидной неподвижной фазы типа «Chirasil Val» на кварцевой капиллярной колонке длиной 40 м (внутренний диаметр 0.28 мм) и толщиной пленки 0.12 мкм при температуре колонок  $125^\circ\text{C}$  с использованием пламенно-ионизационного детектора Carlo Erba, газ-носитель – гелий.

Оптическое вращение измерено на поляриметре СМ-3 (цена деления 0.05 град) при комнатной температуре.

Хроматографическое выделение индивидуальных веществ осуществляли на силикагеле (70–

230 меш). Все растворители перед использованием сушили и перегоняли.

Все полученные продукты реакции легко отделились от примесей и получены с чистотой 99.99%.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Талыбов Гюльяхмед Мирахмед оглы, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6251-2974>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Faulkner D. *J. Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 435–446.
2. Filler R. *Biomedical Aspect of Fluorine Chemistry*. Tokyo: Kodansha and Elsevier Biomedical, **1982**.
3. Welch J.T. *Tetrahedron*. **1987**, *43*, 3123–3197. doi 10.1016/S0040-4020(01)90286-8
4. Bandgar B.P., Jagtap S.R., Aghade B.B. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 4093–4097. doi 10.1080/00397919508011487
5. Norman R.O.C., Coxon J.M. *Principles of Organic Synthesis*. Boca Raton: CRC Press. **2000**.
6. Roy S.C., Adhikari S. *Tetrahedron*. **1993**, *49*, 8415–8422. doi 10.1016/S0040-4020(01)81924-4
7. Casola K.K., Back D.F., Zeni G. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7702–7712. doi 10.1021/jo201211s
8. Schuler M., Silva F., Bobbio C., Tessier A., Gouverneur V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7927–7930. doi 10.1002/anie.200802162
9. Талыбов Г.М., Караев С.Ф., Мехтиева В.З. *ЖОрХ.* **2001**, *37*, 634. [Talybov G.M., Mekhtieva V.Z., Karaev S.F. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 600.] doi 10.1023/A:1012462709589

# Enantioselective Synthesis of Substituted 3,6-Dihydro-2*H*-pyranes by Radical Cyclization

G. M. Talybov\*

*Azerbaijan Technical University, prosp. G. Javida, 25, Baku, 1073 Azerbaijan*

*\*e-mail: gtalibov61@gmail.com*

Received December 19, 2021; revised April 21, 2022; accepted April 26, 2022

Alkoxyiodination of unsaturated ethers of cinnamic acid with the participation of crystalline iodine and propynol proceeds regioselectively along the double bond. Radical cyclization of the synthesized iodoethers with the participation of (2*S*)-1-acetylpyrrolidine-2-carboxylic acid (and also azobisisobutyronitrile AIBN) leads to the enantioselective synthesis of substituted 3,6-dihydro-2*H*-pyranes.

**Keywords:** alkoxyiodination, cinnamic acid propargyl  $\beta$ -iodoethers, azobisisobutyronitrile, (2*S*)-1-acetylpyrrolidine-2-carboxylic acid

УДК 547.786.1

## УСОВЕРШЕНСТВОВАННЫЙ МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ 5-(ХЛОРМЕТИЛ)ИЗОКСАЗОЛОВ ИЗ АЛЬДОКСИМОВ И 2,3-ДИХЛОР-1-ПРОПЕНА

© 2022 г. А. Н. Шилова<sup>a, b</sup>, Н. С. Шатохина<sup>a</sup>, Е. В. Кондрашов<sup>a, \*</sup>

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

<sup>b</sup> ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», Россия, 664003 Иркутск, ул. К. Маркса, 1

\*e-mail: ekondrs@gmail.com

Поступила в редакцию 02.02.2022 г.

После доработки 12.02.2022 г.

Принята к публикации 14.02.2022 г.

Циклоприсоединение алкил- и арилнитрилоксидов, полученных *in situ* из альдоксимов в окислительной системе оксон–NaCl–Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, к 2,3-дихлор-1-пропену в водной среде приводит к образованию 3-органил-5-(хлорметил)изоксазолов. Метод характеризуется высокими выходами целевых продуктов, отсутствием необходимости использования органических окислителей, оснований и растворителей.

**Ключевые слова:** изоксазолы, нитрилоксиды, 2,3-дихлор-1-пропен, оксон, 1,3-диполярное циклоприсоединение, одnoreакторный синтез

**DOI:** 10.31857/S0514749222100123, **EDN:** JWNDXX

Изоксазолы проявляют биологическую активность и представляют собой востребованный в современной медицинской и фармацевтической химии класс пятичленных гетероциклических соединений [1–4]. В связи с этим в настоящее время наблюдается возрастающий интерес к разработке новых методов синтеза и исследованию свойств производных изоксазолов [5–8].

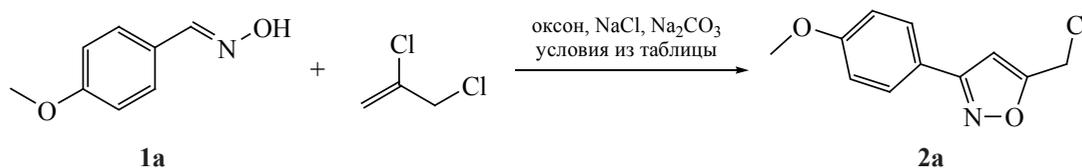
5-(Галогенметил)изоксазолы, благодаря повышенной реакционной способности галогенметильной группы бензильного типа, зарекомендовали себя как удобные строительные блоки, позволяющие методом нуклеофильного замещения атома галогена ввести изоксазольный фрагмент в различные молекулы [9–12].

Один из удобных и широко распространенных способов получения изоксазолов – циклоприсоединение нитрилоксидов к алкенам или ацетиленам. Известные в литературе способы транс-

формации альдоксимов в нитрилоксиды включают использование различных органических и неорганических окислителей, например *N*-хлорсукцинимид [13], *трет*-бутилгипоидита [14], бромита натрия [15], соединений гипервалентного иода [16] и других, а также электрического тока [17]. В современном органическом синтезе все чаще находит применение дешевый и экологичный окислитель оксон [18], в том числе и в синтезе гетероциклических соединений [19]. Так, недавно был опубликован перспективный способ получения изоксазолинов и изоксазолов из нитрилоксидов, полученных *in situ* окислением альдоксимов системой оксон–NaCl–Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в водном ацетонитриле [20]. К достоинствам метода можно отнести дешевизну, низкую токсичность и высокую стабильность этого неорганического окислителя.

Недавно нами предложен простой одnoreакторный способ получения 5-(хлорметил)изок-

Оптимизация условий синтеза на примере соединения **2a**<sup>a</sup>



Эксперимент	Мольное отношение <b>1a</b> –ДХП	Растворитель, v/v	Способ добавления Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Выход <b>2a</b> , %
1	1:2	MeCN–H <sub>2</sub> O, 20:1	сразу все количество	15 <sup>b</sup>
2	1:25	ДХП–H <sub>2</sub> O, 1:1	сразу все количество	51 <sup>c</sup>
3	1:25	ДХП–H <sub>2</sub> O, 1:1	10 порций по 1/10 от расчетного количества в течение 2 ч	92 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Реагенты и условия: к раствору 2 ммоль оксима **1a** в 10 мл растворителя добавляли 0.1 ммоль ТЭБАХ (только для экспериментов 2 и 3), 1.4 ммоль NaCl, 2 ммоль оксона, 5 ммоль Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, перемешивание при комнатной температуре

<sup>b</sup> Выход по ЯМР <sup>1</sup>H

<sup>c</sup> Выход после колоночной хроматографии

сазолов из альдоксимов и 2,3-дихлор-1-пропена (ДХП) с использованием в качестве окислителя N-хлорсукцинимиды [21]. Несмотря на очевидные достоинства (отсутствие органических растворителей, катализаторов), метод все же не лишен недостатков, таких как необходимость использования N-хлорсукцинимиды в качестве окислителя, в ряде случаев для дегидрохлорирования был необходим триэтиламин, а выходы некоторых изоксазолов были умеренными.

В настоящей работе с целью оптимизации метода синтеза 5-(хлорметил)изоксазолов мы попытались применить систему оксон–NaCl–Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> для превращения оксимов в нитрилоксиды с последующим их циклоприсоединением к ДХП. Оказалось, что использование предложенных [20] условий приводит к сложной смеси продуктов с содержанием целевого изоксазола **2a** всего 15% (по ЯМР <sup>1</sup>H) (см. таблицу, эксперимент 1).

Варьируя условия проведения реакции, мы попробовали исключить применение органического растворителя ацетонитрила и использовали ДХП (избыток) в качестве реагента и растворителя (см. таблицу, эксперимент 2). Так, мы нашли, что реакция протекает весьма эффективно в двухфазной системе ДХП–вода в присутствии триэтил(бензил)-аммоний хлорида (ТЭБАХ) в качестве катализатора межфазного переноса. Выход соединения **2a** увеличился до 51%, однако все еще оставался неприемлемо низким по сравнению с выходом пред-

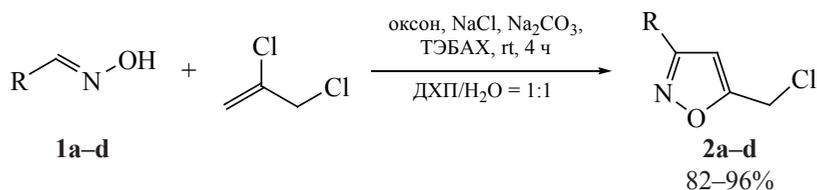
ложенного нами ранее метода (78%) [21]. Оксон представляет собой тройную кислотную соль моноперсульфата калия состава 2KHSO<sub>5</sub>·KHSO<sub>4</sub>·K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, относительно устойчивую в кислой среде и разлагающуюся с выделением кислорода при pH 9.0. В связи с этим добавление сразу всего расчетного количества основания в реакционную смесь (как было предложено [20]) приводит к интенсивному разложению оксона и снижению выхода целевых соединений. Мы экспериментально определили, что наиболее оптимальным способом введения соды выступает добавление ее порциями с интервалом в 10–15 мин в течение 2 ч (см. таблицу, эксперимент 3).

Использование избытка субстрата (ДХП) в качестве реагента и растворителя положительно сказывается на хемоселективности реакции. Известно, что нитрилоксиды – высокоактивные 1,3-диполи и способны легко димеризоваться в фуроксаны [22]. В условиях многократного мольного избытка субстрата мы не обнаружили образования фуроксанов даже в следовых количествах. После завершения реакции избыток ДХП регенерируется отгонкой и может быть использован повторно.

С целью определения границ применимости метода протестирован ряд альдоксимов в найденных оптимальных условиях проведения реакции (схема 1).

Реакции начинаются при комнатной температуре и идут с выделением тепла. Для оксимов,

Схема 1



**1a-d, 2a-d**, R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**a**), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**b**), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**), цикло-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> (**d**).

малорастворимых в ДХП, допустимо добавление небольшого количества ДМФА для гомогенизации реакционной смеси. Следует отметить, что для бензальдоксимов, содержащих электронодонорные заместители, возможна побочная реакция электрофильного хлорирования бензольного кольца, усиливающаяся при повышении температуры реакционной среды. Так, реакцию оксима **1a** следует проводить при охлаждении на водяной бане при температуре 10–15°C, иначе целевой продукт **2a** оказывается загрязнен 3-(4-метокси-3-хлорфенил)-5-(хлорметил)изоксазолом – продуктом хлорирования бензольного кольца (до 5 мол %). Если оксим содержит 2 электронодонорных заместителя, избежать реакции хлорирования не удастся даже при охлаждении. Например, оксим 2-гидрокси-4-метоксибензальдегида (**1e**) в исследуемой реакции дает смесь целевого 5-метокси-2-[5-(хлорметил)изоксазол-3-ил]фенола (**2e**) и его хлорированного производного – 5-метокси-4-хлор-2-[5-(хлорметил)изоксазол-3-ил]фенола (**3**) в соотношении соединений **2e** и **3** 3:1, соответственно, с общим выходом 55 % (схема 2).

Индивидуальные продукты **2e** и **3** удалось выделить в чистом виде с помощью колоночной хроматографии (силикагель, эфир–гексан, 1:2).

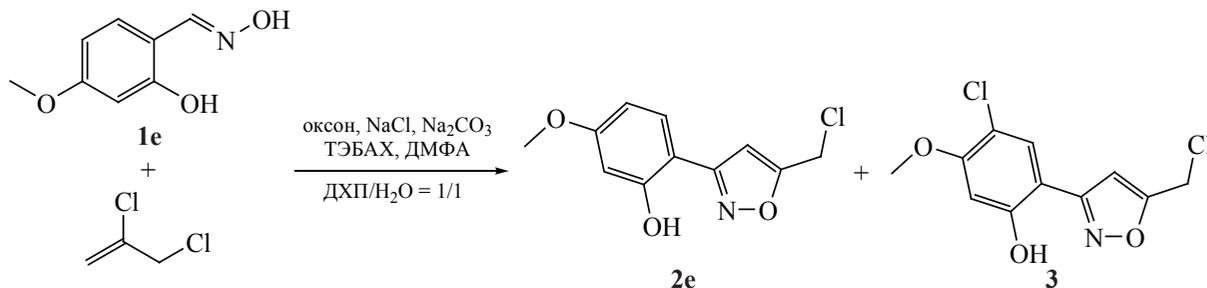
Предложенный метод выгодно отличается от опубликованного нами ранее [21], так как время реакции сокращается с 24 до 4 ч, не используется

органический окислитель NCS и основание триэтиламин. Выходы целевых 5-(хлорметил)изоксазолов и их чистота также оказываются выше. Например, выход 3-(4-нитрофенил)-5-(хлорметил)изоксазола (**2c**) возрастает с 52 до 82%. Проверена масштабируемость метода на загрузках оксима до 30 ммоль без потери выхода.

**3-(4-Метоксифенил)-5-(хлорметил)изоксазол (2a).** К раствору 302 мг (2 ммоль) оксима **1a** и 23 мг (0.1 ммоль) ТЭБАХ в 5 мл ДХП приливали раствор 82 мг (1.4 ммоль) NaCl в 5 мл воды. Реакционный сосуд помещали в водяную баню с температурой 10–15°C. Затем при интенсивном перемешивании прибавляли 1230 мг (2 ммоль) оксона. Через 20 мин при интенсивном перемешивании добавляли порциями 530 мг (5 ммоль) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> с интервалом ~ 10 мин (всего 10 порций по 53 мг). После добавления последней порции соды реакционную массу перемешивали 2 ч, разбавляли водой (5 мл), органический (нижний) слой отделяли, ДХП упаривали (регенерировали) на роторном испарителе. Остаток после упаривания очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюент хлороформ). Выход 411 мг (92%), светло-желтый кристаллический порошок. C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H соответствует опубликованному нами ранее [21].

**3-Фенил-5-(хлорметил)изоксазол (2b).** Получен аналогично соединению **2a** из 242 мг (2 ммоль) оксима **1b** без охлаждающей бани.

Схема 2



Выход 372 мг (96%), белый кристаллический порошок.  $C_{10}H_8ClNO$ . Спектр ЯМР  $^1H$  соответствует опубликованному нами ранее [21].

**3-(4-Нитрофенил)-5-(хлорметил)изоксазол (2с).** Получен аналогично соединению **2b** из 332 мг (2 ммоль) оксима **1с**. Для гомогенизации суспензии оксима **1с** к 5 мл ДХП добавляли 0.4 мл ДМФА. Выход 391 мг (82%), светло-желтый кристаллический порошок.  $C_{10}H_7ClN_2O_3$ . Спектр ЯМР  $^1H$  соответствует опубликованному [21].

**5-Хлорметил-3-(циклогексил)изоксазол (2d).** Получен аналогично соединению **2b** из 255 мг (2 ммоль) оксима **1d**. Элюент для колоночной хроматографии эфир–гексан, 1:5,  $R_f$  0.48. Выход 383 мг (96%), бесцветное масло.  $C_{10}H_{14}ClNO$ . Спектр ЯМР  $^1H$  аналогичен опубликованному [21].

**5-Метокси-2-[5-(хлорметил)изоксазол-3-ил]-фенол (2е).** Получен аналогично соединению **2a** из 334 мг (2 ммоль) оксима **1е** с добавлением 1 мл ДМФА для гомогенизации раствора оксима. После упаривания ДХП и вакуумирования (1 мм рт.ст.) получали 490 мг смеси, в которой соотношение продуктов **2е–3** по данным спектроскопии ПМР составляет 3:1. Полученную смесь разделяли колоночной хроматографией (силикагель, эфир–гексан, 1:2),  $R_f$  0.38. Выход 118 мг (25%), белый кристаллический порошок, т.пл. 81–82°C (эфир–гексан, 1:2). ИК спектр (пленка),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3262 (ОН), 1629, 1580, 1524, 1461, 1363, 1283, 1260, 1202. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.83 с (3H, OMe), 4.65 с (2H,  $CH_2Cl$ ), 6.53–6.60 м ( $2H_{аром}$ ), 6.64 с (1H,  $H^4$ ), 7.36 д ( $1H_{аром}$ ,  $J$  8.6 Гц), 9.45 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 34.3, 55.5, 101.3, 101.9, 106.0, 107.5, 129.0, 158.4, 162.6, 162.8, 166.9. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 239 (54.7)  $[M]^+$ , 204 (12.4)  $[M - Cl]^+$ , 190 (100), 176 (11.4), 162 (51.1), 134 (14.9), 119 (9.2), 106 (15.7), 91 (11.6), 77 (18.8). Найдено, %: С 54.88; Н 4.19; N 5.80.  $C_{11}H_{10}ClNO_3$ . Вычислено, %: С 55.13; Н 4.21; N 5.84.

**5-Метокси-4-хлор-2-[5-(хлорметил)изоксазол-3-ил]фенол (3).** Выход 49 мг (9%), белый кристаллический порошок, т.пл. 171–172°C (эфир–гексан, 1:2).  $R_f$  0.14. ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3435 (ОН), 1621, 1589, 1524, 1450, 1372, 1276, 1211. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.93 с (3H, OMe), 4.67 с (2H,  $CH_2Cl$ ), 6.65 с (2H,  $H_{аром} + H^4$ ), 7.44 с

( $1H_{аром}$ ), 9.45 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ацетон- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 34.7, 56.5, 102.0, 103.0, 107.5, 114.1, 129.6, 157.4, 158.2, 162.1, 168.5. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 273 (87.4)  $[M]^+$ , 238 (94.5)  $[M - Cl]^+$ , 224 (100), 210 (42.6), 196 (99.7), 181 (29.9), 253 (15.2), 102 (19.8), 77 (37.0), 63 (46.1). Найдено, %: С 47.95; Н 3.28; N 5.05.  $C_{11}H_9Cl_2NO_3$ . Вычислено, %: С 48.20; Н 3.31; N 5.11.

ИК спектры записаны на спектрометре Varian 3100 FT-IR (США) в тонком слое или в таблетках KBr. Спектры ЯМР  $^1H$ ,  $^{13}C$  зарегистрированы на приборе Bruker DPX-400 (Германия) (400 и 100 МГц соответственно) в растворах  $CDCl_3$  или ацетона- $d_6$ , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на хроматомасс-спектрометре Shimadzu GCMS-QP5050A (Япония) (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на анализаторе Thermo Finnigan Flash series 1112 (США). Для колоночной хроматографии использован силикагель пористости 215–400 меш. Оксимы **1a–e** синтезированы по методике [23]. ДХП получен дегидрохлорированием 1,2,3-трихлорпропана [24]. Также он коммерчески доступен.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен простой одnoreакторный способ получения 3-(органил)-5-(хлорметил)изоксазолов с высокими выходами на основе реакций альдоксимов с 2,3-дихлор-1-пропеном при использовании дешевой доступной неорганической окислительной системы оксон– $NaCl-Na_2CO_3$  в водной среде. Метод подходит для оксимов алифатических и ароматических альдегидов, однако мало пригоден для бензальдоксимов, содержащих 2 и более электронодонорных заместителя в бензольном кольце.

## БЛАГОДАРНОСТИ

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

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шилова Александра Николаевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9967-2445>

Шатохина Нина Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8639-153X>

Кондрашов Евгений Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0599-1128>

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhu J., Mo J., Lin H.-Z., Chen Y., Sun H.-P. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 3065–3075. doi 10.1016/j.bmc.2018.05.013
2. Zimecki M., Bachor U., Maczynski M. *Molecules.* **2018**, *23*, 2724. doi 10.3390/molecules23102724
3. Agrawal N., Mishra P. *Med. Chem. Res.* **2018**, *27*, 1309–1344. doi 10.1007/s00044-018-2152-6
4. Ширяев В.А., Климошкин Ю.Н. *ХГС.* **2020**, *56*, 626–635. [Shiryayev V.A., Klimochkin Yu.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 626–635.] doi 10.1007/s10593-020-02712-6
5. Duc D.X., Dung V.C. *Curr. Org. Chem.* **2021**, *25*, 2938–2989. doi 10.2174/1385272825666211118104213
6. Бондаренко О.Б., Зык Н.В. *ХГС.* **2020**, *56*, 694–707. [Bondarenko O.B., Zyk N.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 694–707.] doi 10.1007/s10593-020-02718-0
7. Morita T., Yugandar S., Fuse Sh., Nakamura H. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1159–1171. doi 10.1016/j.tetlet.2018.02.020
8. Галенко А.В., Хлебников А.Ф., Новиков М.С., Пакальнис В.В., Ростовский Н.В. *Усп. хим.* **2015**, *84*, 335–377. [Galenko A.V., Khlebnikov A.F., Novikov M.S., Pakalnis V.V., Rostovskii N.V. *Russ. Chem. Rev.* **2015**, *84*, 335–377.] doi 10.1070/RCR4503
9. Adamovich S.N., Kondrashov E.V., Ushakov I.A., Shatokhina N.S., Oborina E.N., Vashchenko A.V., Belovezhets L.A., Rozentsveig I.B., Verpoort F. *Appl. Organomet. Chem.* **2020**, *34*, e5976. doi 10.1002/aoc.5976
10. Rosa R., Zimmermann L.A., Moraes M.H., Schneider N.F.Z., Schappo A.D., Simões C.M.O., Stein-del M., Schenkel E.P., Bernardes L.S.C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 3381–3384. doi 10.1016/j.bmcl.2018.08.040
11. Lei Y., An Q., Shen X.-F., Sui M., Li Ch., Jia D., Luo Y., Sun Q. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 6596–6607. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c01675
12. Okawa T., Aramaki Y., Yamamoto M., Kobayashi T., Fukumoto Sh., Toyoda Y., Henta T., Hata A., Ikeda Sh., Kaneko M., Hoffman I.D., Sang B.-Ch., Zou H., Kawamoto T. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 6942–6990. doi 10.1021/acs.jmedchem.7b00443
13. Mohammed Sh., Vishwakarma R.A., Bharate S.B. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 3470–3473. doi 10.1039/c4ra14694h
14. Minakata S., Okumura S., Nagamachi T., Takeda Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2966–2969. doi 10.1021/ol2010616
15. Moriya O., Nakamura H., Kageyama T., Urata Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3987–3990. doi 10.1016/S0040-4039(00)99302-X
16. Jawalekar A.M., Reubsat E., Rutjes F.P.J.T., Delft F.L. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3198–3200. doi 10.1039/c0cc04646a
17. Gütz C., Stenglein A., Waldvogel S.R. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 763–770. doi 10.1021/acs.oprd.7b00123
18. Hussain H., Green I.R., Ahmed I. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3329–3371. doi 10.1021/cr3004373
19. Goulart H.A., Araujo D.R., Penteado F., Jacob R.G., Perin G., Lenardão E.J. *Molecules.* **2021**, *26*, 7523. doi 10.3390/molecules26247523
20. Zhao G., Liang L., Wen C.H.E., Tong R. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 315–319. doi 10.1021/acs.orglett.8b03829
21. Кондрашов Е.В., Шатохина Н.С. *ХГС.* **2019**, *55*, 1228–1232. [Kondrashov E.V., Shatokhina N.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 1228–1232.] doi 10.1007/s10593-019-02606-2
22. Хмельницкий Л.И., Новиков С.С., Годовикова Т.И. *Химия фуросанов: строение и синтез*. Ред. Л.И. Беленький. Наука: Москва, **1996**, 149.
23. Ismail T., Shafi S., Singh P.P., Qazi N.A., Sawant S.D., Ali I., Khan I.A., Kumar H.M.S., Qazi G.N., Alam M.S. *Indian J. Chem., Sect. B.* **2008**, *47*, 740–747.
24. Kitamura T. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 63 05037. C.A.* **1988**, *109*, 73005j.

# Improved Method for Preparation of 5-(Chloromethyl)isoxazoles from Aldoximes and 2,3-Dichloro-1-propene

A. N. Shilova<sup>a, b</sup>, N. S. Shatokhina<sup>a</sup>, and E. V. Kondrashov<sup>a, \*</sup>

<sup>a</sup> *Favorskii Irkutsk Institute of Chemistry SB RAS ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 Russia*

<sup>b</sup> *Irkutsk State University, ul. K. Marksa, 1, Irkutsk, 664003 Russia*

*\*e-mail: ekondrs@gmail.com*

Received February 2, 2022; revised February 12, 2022; accepted February 14, 2022

Cycloaddition of alkyl- and aryl nitrile oxides, generated *in situ* from aldoximes by the action of oxone–NaCl–Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> oxidative system, to 2,3-dichloro-1-propene in aqueous medium leads to the formation of 3-R-5-(chloromethyl)isoxazoles. The method provides high yields of target products and does not require the use of organic oxidants, solvents and bases.

**Keywords:** isoxazoles, nitrile oxides, 2,3-dichloro-1-propene, oxone, 1,3-dipolar cycloaddition, one-pot synthesis