

СОДЕРЖАНИЕ

Том 57, номер 4, 2021

Методы инкапсулирования биомакромолекул и живых клеток.

Перспективы использования металлорганических каркасных полимеров

Соколов А.В., Лимарева Л.В., Ильясов П.В., Грибкова О.В., Сустретов А.С.

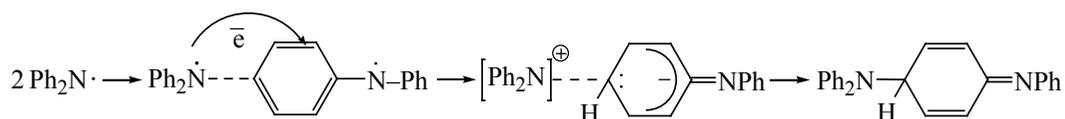
457

Обзор посвящен сравнению различных методов инкапсулирования и биоминерализации макромолекул и живых клеток. Кратко перечислены основные достоинства и недостатки наиболее распространенных носителей, матриц и материалов, используемых для иммобилизации белков, ферментов, нуклеиновых кислот, живых клеток. Приведены примеры средств доставки для многофункциональной инкапсулирования веществ белковой природы. Особое внимание уделено перспективам практического применения металлорганических каркасных полимеров в медицине и биотехнологии.

О механизме димеризации стабильных органических радикалов

Томилин О.Б., Бояркина О.В., Танасейчук Б.С.

474



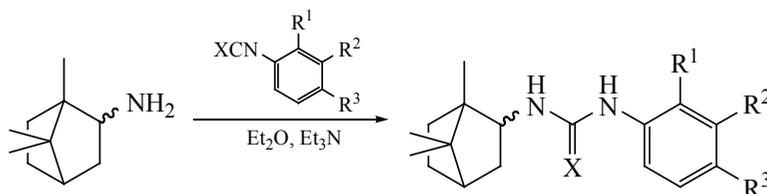
Синтез и свойства 1,3-дизамещенных мочевины и их изостерических аналогов, содержащих

полициклические фрагменты: IX. 1-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-*R* мочевины и тиомочевины

Кузнецов Я.П., Дегтяренко Е.К., Бурмистров В.В., Аббас Саиф М.Х.,

Питушкин Д.А., Вернигора А.А., Бутов Г.М.

485

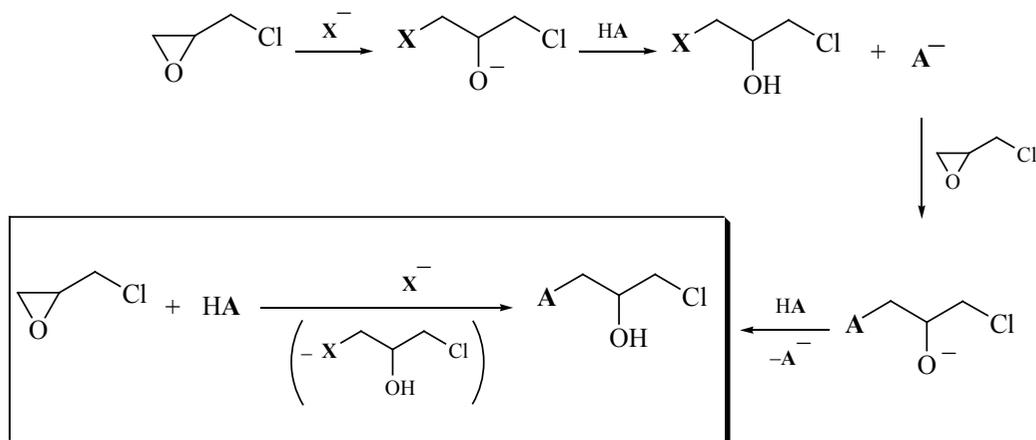


Особенности нуклеофильного раскрытия оксиранового цикла анионами

тетраалкиламмониевых солей в присутствии протонодоноров

Бахтин С.Г., Швед Е.Н., Синельникова М.А., Беспалько Ю.Н.

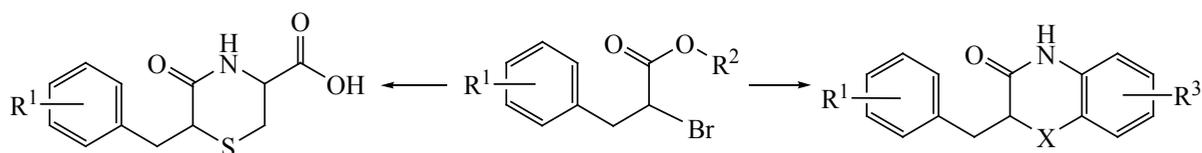
497



Производные оксазина, тиазина и хиноксалина с бензильным фрагментом на основе 3-арил-2-бромпропановых кислот и их эфиров

Походьло Н.Т., Мартяк Р.Л., Роговык М.П., Матийчук В.С., Обушак М.Д.

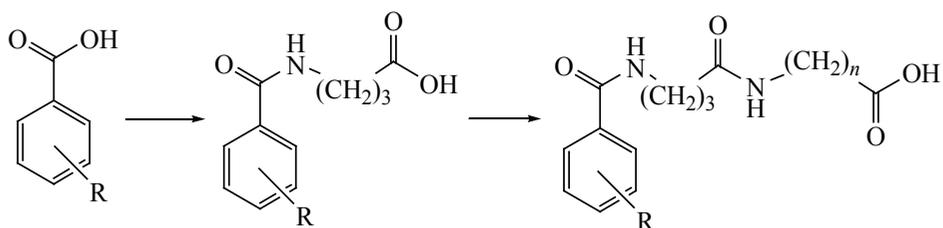
507



Применение *N*-гидроксибензоил хлоридов для получения конъюгатов с биологически активными дипептидами

Брель А.К., Лисина С.В., Будаева Ю.Н.

517

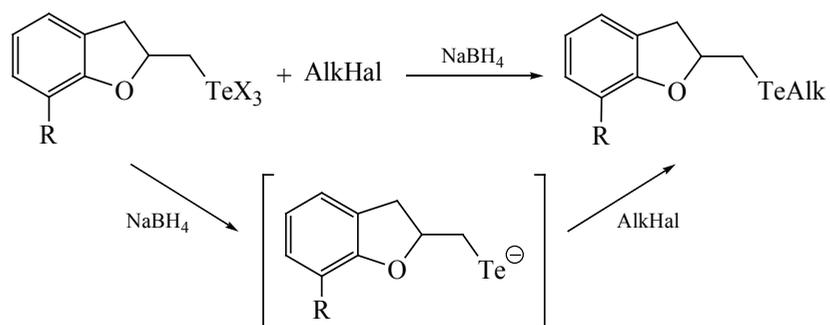


Эффективный синтез алкил(2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)телланов на базе тетрагалогенидов теллура и 2-аллилфенолов

Потапов В.А., Хабибулина А.Г., Мусалова М.В.,

Мусалов М.В., Шкурченко И.В., Албанов А.И., Амосова С.В.

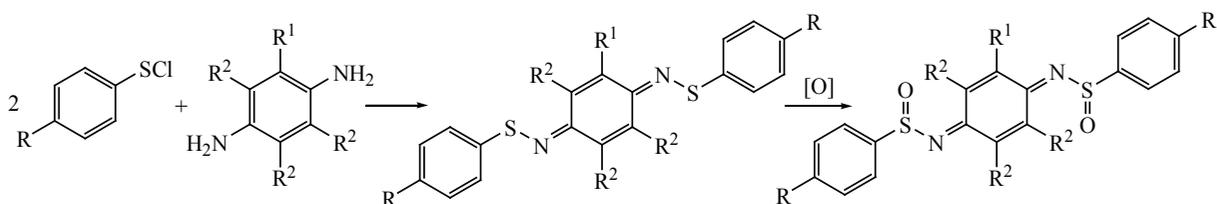
524



Синтез циклогекса-2,5-диен-1,4-дион бис(*S*-арилтиооксимов) и *N,N'*-(циклогекса-2,5-диен-1,4-диилиден)диарилсульфинамидов

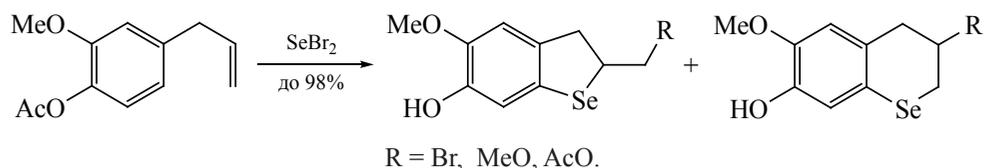
Коновалова С.А., Авдеенко А.П., Санталова А.А.

532



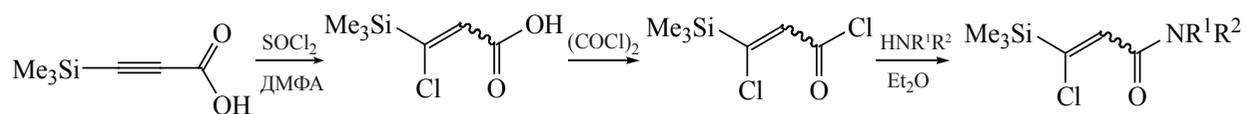
Однореакторные методы синтеза функциональных дигидробензоселенофенов и селенохроманов из ацетилэвгенола и дибромиды селена. Перегруппировка 2-бромметил-2,3-дигидробензоселенофена в селенохроманы
 Мусалов М.В., Якимов В.А., Потанов В.А., Зинченко С.В., Амосова С.В.

541



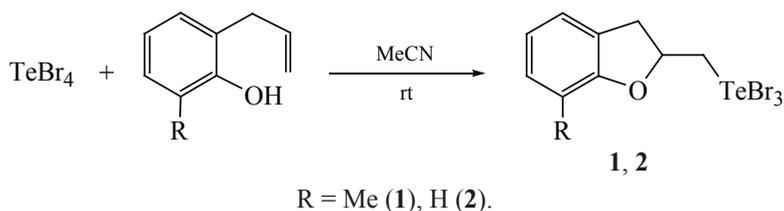
Синтез 3-хлор-3-триметилсилил-2-пропенамидов и гидразидов на основе 3-триметилсилилпропиоловой кислоты
 Андреев М.В., Демина М.М., Медведева А.С., Сафронова Л.П., Албанов А.И., Афонин А.В.

550



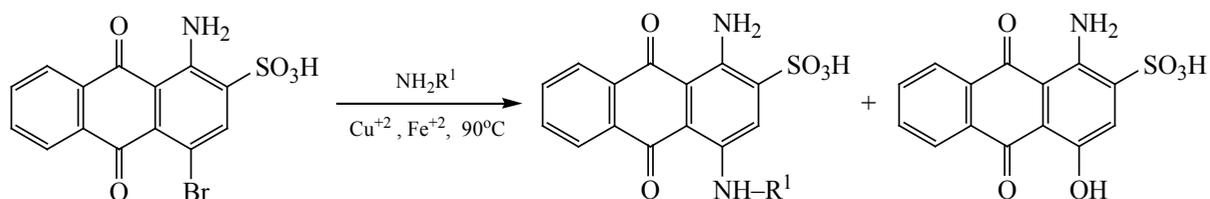
Синтез новых функционально замещенных индена, бензофурана и 2,5-бензодиазоцин-1(2H)-она
 Великородов А.В., Степкина Н.Н., Осипова В.П., Зухайраева А.С., Шустова Е.А.

562



Синтез 4-замещенных первичных алифатических аминокантрахинонов и их *in silico* исследования
 Шупенюк В.И., Amaladoss N., Тарас Т.Н., Сабадах О.П., Матковский Н.П.

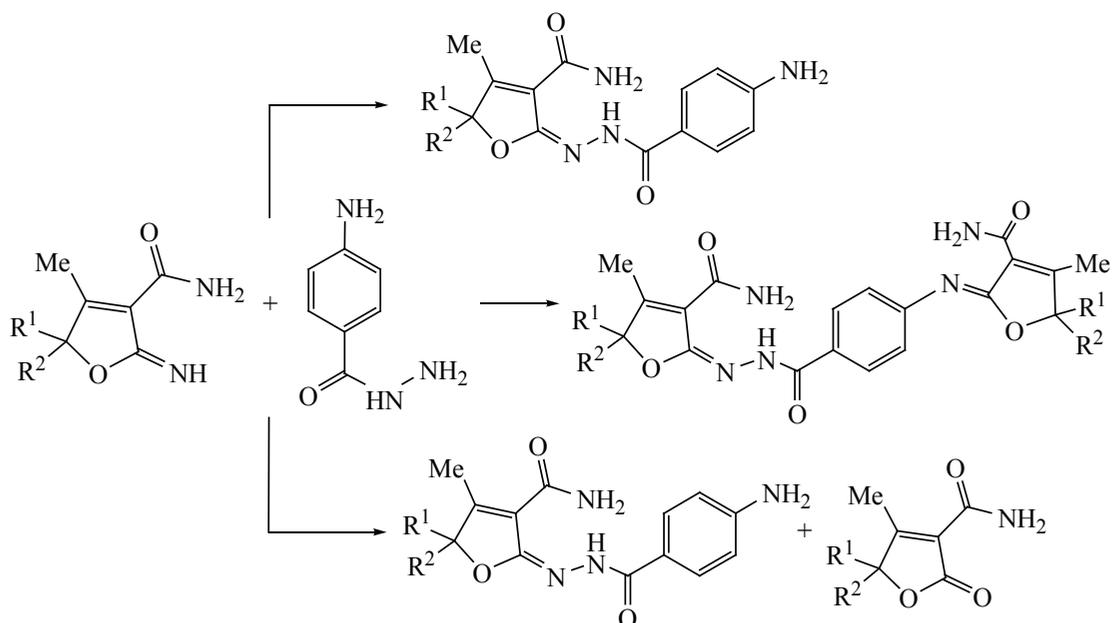
571



КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Синтез новых полисопряженных систем, содержащих иминодигидрофурановое и ароматическое кольца
 Каратян Л.В., Токмаджян Г.Г.

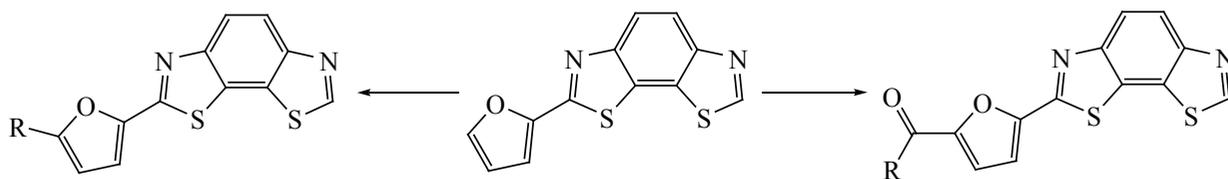
579



Способ синтеза и реакционная способность продукта аннелирования
 2-(фуран-2-ил)тиазольного фрагмента к 1,3-бензотиазолу

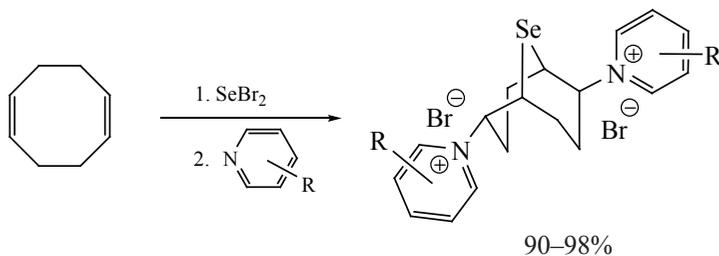
Александров А.А., Ельчанинов М.М., Тишина Д.А., Тараканова Ю.Е., Шмановский М.Л.

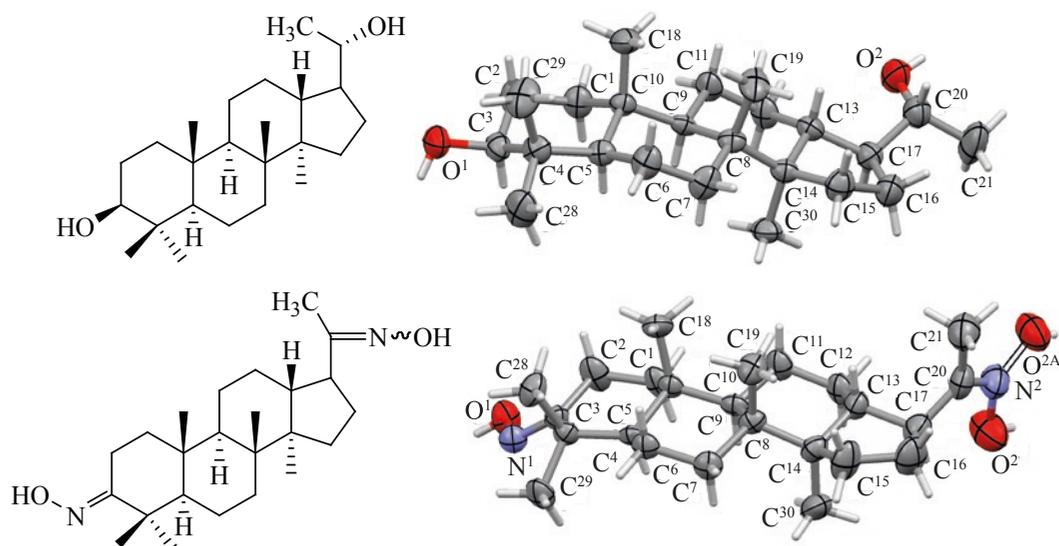
583



Однореакторный синтез функциональных 2,6-дипиридионий-9-селенабицикло[3.3.1]нонанов
 Мусалов М.В., Живетьева С.А., Потапов В.А., Амосова С.В.

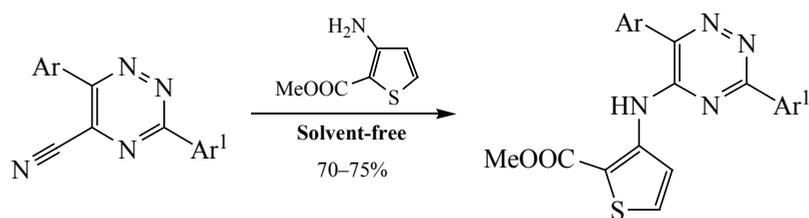
588





Метод синтеза 1,2,4-триазинов, имеющих в положении C⁵ остатки 3-аминотиофена
Криночкин А.П., Гуда М.Р., Копчук Д.С., Штайц Я.К., Старновская Е.С.,
Савчук М.И., Рыбакова С.С., Зырянов Г.В., Чупахин О.Н.

597



АВТОРЫ ВЫПУСКА

Amaladoss N.	571	Демина М.М.	550	Походило Н.Т.	507
Маткивский Н.П.	571	Ельчанинов М.М.	583	Роговык М.П.	507
Тарас Т.Н.	571	Живетьева С.А.	588	Рыбакова С.С.	597
Аббас Саиф М.Х.	485	Зинченко С.В.	541	Сабадах О.П.	571
Авдеенко А.П.	532	Зухайраева А.С.	562	Савчук М.И.	597
Албанов А.И.	524	Зырянов Г.В.	597	Санталова А.А.	532
Албанов А.И.	550	Ильясов П.В.	457	Сафронова Л.П.	550
Александров А.А.	583	Карапетян Л.В.	579	Синельникова М.А.	497
Амосова С.В.	524	Коновалова С.А.	532	Смирнова И.Е.	592
Амосова С.В.	541	Копчук Д.С.	597	Соколов А.В.	457
Амосова С.В.	588	Криночкин А.П.	597	Старновская Е.С.	597
Андреев М.В.	550	Кузнецов Я.П.	485	Степкина Н.Н.	562
Афонин А.В.	550	Лимарева Л.В.	457	Сустретов А.С.	457
Багрянская И.Ю.	592	Лисина С.В.	517	Танасейчук Б.С.	474
Бахтин С.Г.	497	Мартяк Р.Л.	507	Тараканова Ю.Е.	583
Беспалько Ю.Н.	497	Матийчук В.С.	507	Тишина Д.А.	583
Бояркина О.В.	474	<u>Медведева А.С.</u>	550	Токмаджян Г.Г.	579
Брель А.К.	517	Мусалов М.В.	524	Томилин О.Б.	474
Будаева Ю.Н.	517	Мусалов М.В.	541	Хабибулина А.Г.	524
Бурмистров В.В.	485	Мусалов М.В.	588	Чупахин О.Н.	597
Бутов Г.М.	485	Мусалова М.В.	524	Швед Е.Н.	497
Великородов А.В.	562	Обушак М.Д.	507	Шкурченко И.В.	524
Вернигора А.А.	485	Осипова В.П.	562	Шмановский М.Л.	583
Гатиллов Ю.В.	592	Питушкин Д.А.	485	Штайц Я.К.	597
Грибкова О.В.	457	Потапов В.А.	524	Шупенюк В.И.	571
Гуда М.Р.	597	Потапов В.А.	541	Шустова Е.А.	562
Дегтяренко Е.К.	485	Потапов В.А.	588	Якимов В.А.	541

УДК [547'13-126:544.478.34]::(577.11 + 576.3)

МЕТОДЫ ИНКАПСУЛИРОВАНИЯ БИОМАКРОМОЛЕКУЛ И ЖИВЫХ КЛЕТОК. ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИХ КАРКАСНЫХ ПОЛИМЕРОВ

© 2021 г. А. В. Соколов, Л. В. Лимарева, П. В. Ильясов*,
О. В. Грибкова, А. С. Сустретов

*Институт экспериментальной медицины и биотехнологий
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 443099 Самара, ул. Чапаевская, 89
e-mail: p.v.ilyasov@samsmu.ru

Поступила в редакцию 25.12.2020 г.

После доработки 29.12.2020 г.

Принята к публикации 31.12.2020 г.

Обзор посвящен сравнению различных методов инкапсулирования и биоминерализации макромолекул и живых клеток. Кратко перечислены основные достоинства и недостатки наиболее распространенных носителей, матриц и материалов, используемых для иммобилизации белков, ферментов, нуклеиновых кислот, живых клеток. Приведены примеры средств доставки для многофункционального инкапсулирования веществ белковой природы. Особое внимание уделено перспективам практического применения металлорганических каркасных полимеров в медицине и биотехнологии.

Ключевые слова: полимерные наночастицы, неорганические наночастицы, металлорганические каркасные полимеры, иммобилизация, инкапсулирование, биоминерализация

DOI: 10.31857/S0514749221040017

ВВЕДЕНИЕ

Иммобилизация биомacroмолекул и клеток – ключевой подход к созданию новых биоматериалов, катализаторов, лекарственных средств и конструированию биопроцессов. Существует множество типов иммобилизации, наиболее перспективными из которых при использовании в биомедицинских целях выступают инкапсулирование и биоминерализация, поскольку они обеспечивают защиту от факторов окружающей среды, стабилизацию и контролируемое высвобождение содержимого.

На данный момент разработано большое количество носителей, матриц и материалов для инкапсулирования и биоминерализации биологиче-

ских компонентов. Наиболее распространенные среди них – гелевые материалы, мицеллярные, везикулярные и мембранные системы, органические и неорганические полимерные структуры, а также металлорганические каркасные полимеры (МОКП) (рис. 1). Каждый из носителей имеет свои структурные и функциональные особенности, преимущества и недостатки, их выбор в каждом конкретном случае основывается на целях исследования, особенностях носителя, иммобилизуемого компонента и предпочтениях исследователя.

ИНКАПСУЛИРОВАНИЕ БЕЛКОВ

В настоящее время масштабное применение в медицине, пищевой промышленности, биотех-

нологии получили биологически активные вещества и лекарственные средства белковой природы – гормоны, антиоксиданты, ферменты, ингибиторы ферментов, вакцины, противоопухолевые препараты и др. Вместе с тем, их использование сопряжено с рядом ограничений, основные из которых – высокая чувствительность белков и лекарственных препаратов к денатурации, агрегации или гидролизу в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) человека; нежелательные взаимодействия компонентов лекарственного средства друг с другом или с другими лекарственными препаратами; плохое всасывание белка в ЖКТ; гидрофобность; нестабильность и деградация при хранении; токсичность; иммуногенность чужеродных белковых компонентов [1–5]. Один из подходов к преодолению этих ограничений – инкапсулирование белков с использованием носителей, обладающих соответствующими свойствами [1, 6–11]. Так, в качестве коллоидных систем доставки, пригодных для инкапсулирования белков, используют межфазные системы, например, микроэмульсии, эмульсии, мицеллы, твердые липидные наночастицы, липосомы, полимерсомы, золь-гели и гидрогели (рис. 1) [3, 12, 13]. Активно применяют неорганические мезопористые частицы (наночастицы диоксида кремния, гидроксипатит, фосфаты кальция и др.) и частицы на полимерной основе, в том числе белковой природы [14–19]. Так, инсулин инкапсулировали [20] в нано- и микрочастицы с помощью хитозанов и пектина, что позволило отказаться от инъекций гормона и разработать препараты для перорального применения. Достаточно широко в этих целях используют липосомальные формы лекарственных средств и антигенов, что позволяет преодолевать проблемы биосовместимости, осуществлять адресную доставку содержимого, его защиту от нежелательных иммунных факторов. Липосомы применяют для конструирования вакцин, обеспечивая индукцию антител и Т-клеточных реакций на ассоциированные субъединицы антигенов [8].

Вместе с тем существуют определенные недостатки описанных технологий инкапсулирования биологически активных веществ белковой природы, которые необходимо учитывать при их практической реализации. Ряд из них связан с необходимостью стандартизации матриц по размеру,

форме и заряду частиц, особенно при необходимости обеспечения контролируемого высвобождения инкапсулированного вещества. В частности, такое ограничение применения неорганических носителей, как небольшой размер пор, приводит к возможности захвата молекул только определенной величины [21, 22]. Кроме того, в ряде случаев имеет место плохая воспроизводимость микросфер, а также дезактивация белка во время приготовления, хранения и высвобождения из созданных частиц. Во избежание проявлений токсичности и нежелательного взаимодействия компонентов полученного препарата необходимо тщательно подбирать ингредиенты инкапсулирующих систем. Основные ограничения успешного применения липосом на практике – потенциальные цитотоксические эффекты липосом, токсичность заряженных липосом [23, 24], их негерметичность, вероятность присутствия органических растворителей (этанол, эфир) в следовых количествах в конечном препарате [25], недостаточная воспроизводимость от партии к партии, низкая сорбируемость полезной нагрузки [26], отсутствие эффективных методов стерилизации [27–29], проблемы стабильности [30–32] и масштабирования. Другие недостатки использования межфазных везикулярных систем, в том числе липосом, а также твердых липидных частиц – их высокая стоимость, трудоемкость получения, подверженность деградации при хранении, необходимость контроля состояния агрегации коллоидных частиц. До настоящего времени не решены проблемы, связанные с ограничениями объема лекарственной нагрузки мицеллярных систем и стабильностью рецептур в их составе [2, 5, 10, 26, 33].

Решением вышеуказанных проблем во многих случаях служит использование в качестве инкапсулирующей матрицы МОКП, отличающихся ригидностью структуры, фиксирующей белок, что препятствует его денатурации или разрушению. Продемонстрировано [34], что инсулин, инкапсулированный в мезопористый МОКП на основе циркония NU-1000, остается стабильным к действию желудочного сока и не разрушается пепсином, но распадается в фосфатном буфере, имитирующем физиологические условия в тканях, что позволяет контролировать его высвобождение.

Композиционный материал выдерживает нагрев выше 50°C, обеспечивая интактность струк-

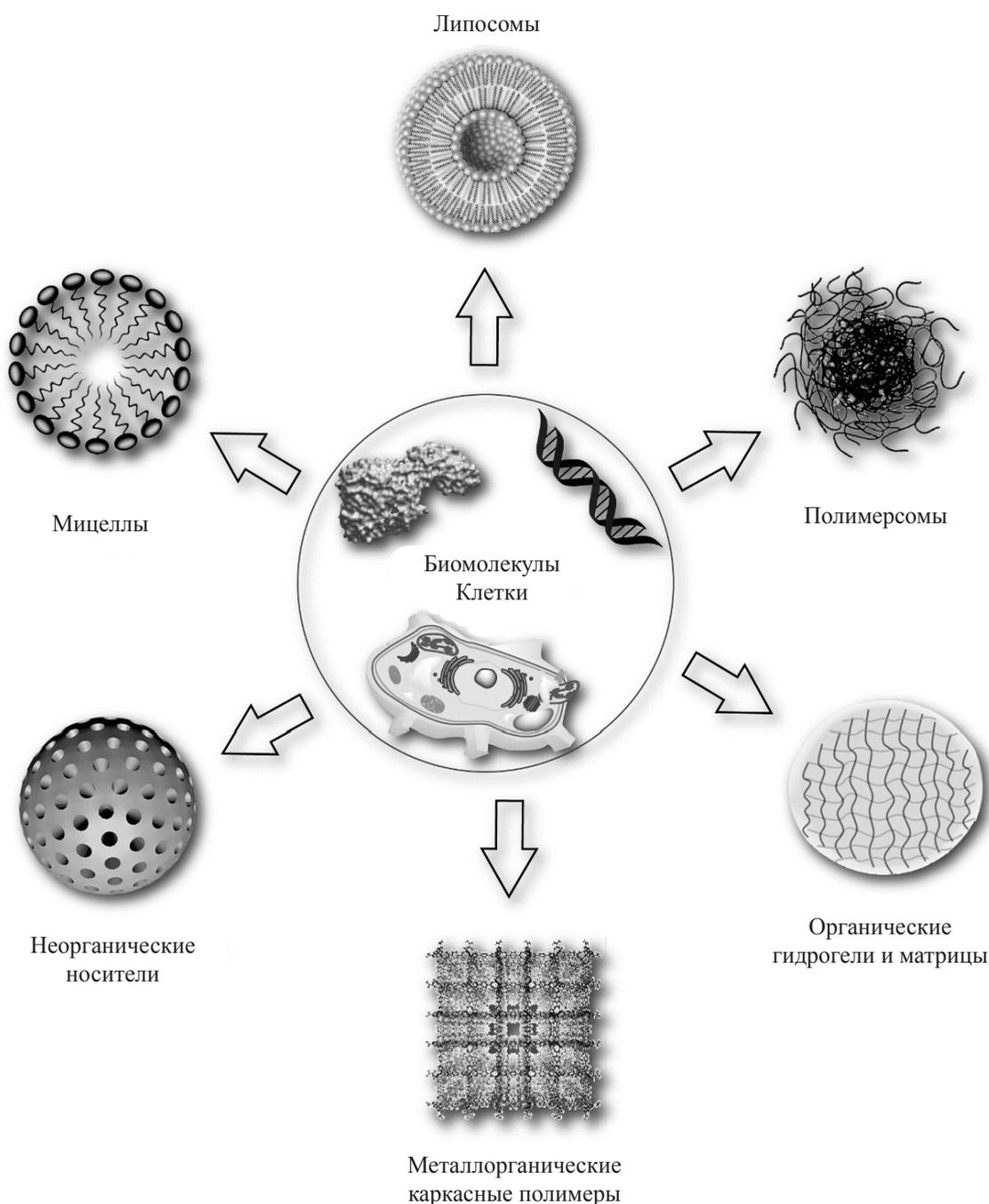


Рис. 1. Носители и матрицы для инкапсулирования и биоминерализации биологических компонентов

туры инсулина. Полученные результаты могут быть использованы для разработки альтернативы инсулиновым помпам, а также новых лекарственных форм доставки инсулина.

Для разработки новых подходов к лечению новообразований были созданы биомиметические методы инкапсулирования белков в наночастицы

МОКП для доставки в клеточные структуры одного или нескольких белков. Получаемые гибридные материалы обеспечивают интактность белковых молекул в течение нескольких месяцев хранения. Представлен [35] метод биомиметической минерализации белка, сохраняющий активность белка и защищающий содержимое МОКП от ферментно-опосредованной деградации. Более того, про-

демонстрировано, что спроектированная платформа позволяет легко инкапсулировать несколько белков в одиночные наночастицы для их совместной доставки.

Инкапсулирование гемоглобина в МОКП ZIF-8, имеющий цеолитоподобную структуру, значительно увеличивает стабильность при сохранении способности инкапсулированного гемоглобина переносить кислород *in vivo* с эффективностью 80–90% относительно нативного гемоглобина. В экспериментах на мышах показано, что полученный композит не иммуногенен, его поверхностный заряд близок нулю, что предотвращает адсорбцию белков на поверхности. Наночастицы композитного материала примерно в 3 раза медленнее поглощаются макрофагами и не приводят к изменению активности ферментов крови. Период полувыведения составляет 14 ч, причем цитотоксичность композита ниже, чем отдельно взятого МОКП. При этом композит разрушается при pH 5.0 в клеточных лизосомах, что снижает риск накопления наночастиц *in vivo*. Испытания показали, что введение препарата значительно повышает выживаемость мышей после индукции геморрагического шока [36].

Важная роль в области медицинской, пищевой промышленности и биотехнологии отводится биокатализаторам, в том числе ферментам [37, 38]. Для биотехнологического применения особое значение имеет повышение стабильности и эффективности ферментов, а также возможность их многократного использования при биокатализе, биотрансформации, получении различных продуктов и др. Этим целям можно достигнуть за счет различных носителей: дендримеров и дендрисом, мицелл, липосом, полимерных везикул (полимерсом), эмульсий, неорганических мезопористых наночастиц диоксида кремния, гидроксиапатита и др. [21, 22, 39–41], а также МОКП [42]. Инкапсулирование ферментов, как один из вариантов иммобилизации, позволяет защищать их от действия агрессивных сред, сохранять каталитическую активность, доставлять в организм в терапевтических целях, снижать риск аллергической реакции, объединять биологически активные вещества в мультиферментные комплексы – нанореакторы [40, 43–47].

В частности, было продемонстрировано эффективное противоопухолевое действие инкапсулиро-

ванной L-аспарагиназы. Инкапсулирование повышала протеолитическую стабильность фермента и ослабляла его распознавание антителами, что снижало потенциальную частоту введения препарата и риск индукции иммунного ответа [40].

Предложен способ инкапсулирования белков на основе последовательного многослойного покрытия полимерами кристаллов белка на примере каталазы. Продемонстрирована методическая простота данного подхода и устойчивость полученного покрытия к действию протеаз [44].

Включение в липосомы ацетилхолинэстеразы и ряда других ферментов позволяет стабилизировать и защитить их от действия протеаз [45]. Было рассмотрено [37] получение и применение липосом для инкапсулирования различных ферментов в пищевой промышленности. Современные технологии позволяют объединить одновременно на одном носителе несколько биологически активных веществ в мультиферментные комплексы. Так, описаны [47] полимерсомы с иерархической иммобилизацией 3 ферментов (глюкозооксидазы, липазы и пероксидазы хрена) в качестве нанореакторов.

Ограничения и проблемы применения инкапсулирования ферментов определяются структурой носителей и, соответственно, модификация структуры носителя зачастую позволяет преодолеть эти ограничения. Например, для усиления способности полимерсомы удерживать и защищать свой груз сшивают ее мембраны с помощью специальных соединений и гидрофобных первичных аминов [41, 48]. Для повышения стабильности липосом в их слои вводят различные липиды и белки [45]. Кроме этого, общая проблема для инкапсулирования ферментов в полимерные капсулы – нежелательная десорбция биологически активных веществ в процессе хранения и доставки [49]. Альтернативный метод стабилизации ферментов при сохранении их каталитических свойств – их инкапсулирование в МОКП (рис. 2, а).

Показано [50], что МОКП MIL-100(Fe) можно использовать для инкапсулирования панкреатической липазы в качестве многоцветного катализатора. При этом катализатор сохраняет свою активность в течение 8 циклов применения, нечувствителен к изменению кислотности среды в диапазо-

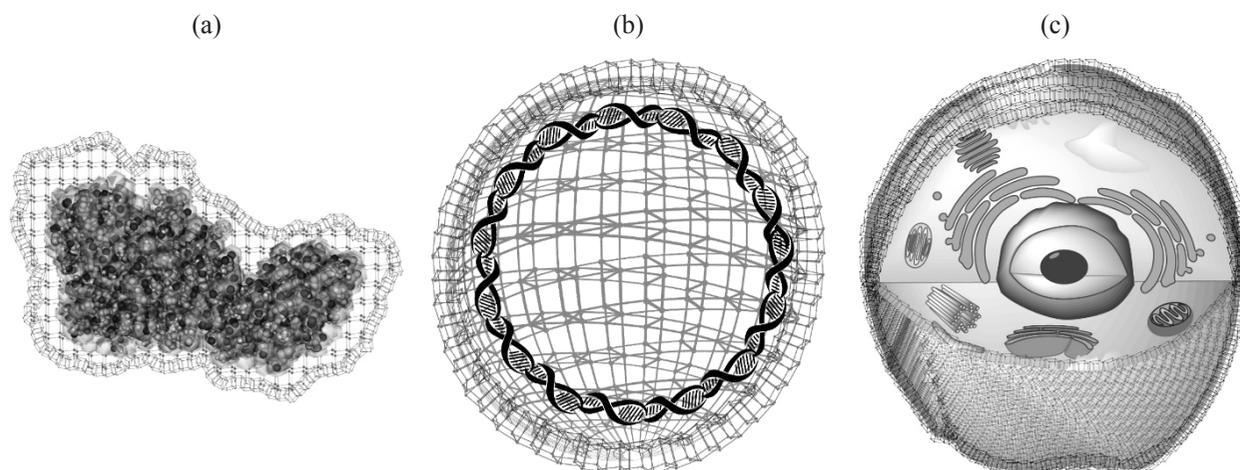


Рис. 2. Инкапсулирование в кристалл МОКП: (а) молекулы фермента, (б) плазмидной ДНК, (с) целой клетки

не рН 3.0–9.0 и сохраняет свою каталитическую активность при 70°C. Также была продемонстрирована высокая ёмкость полукристаллического MIL-100(Fe) в отношении липазы и лактазы и показано, что в ходе технологического процесса теряется не более 10% молекул фермента [51].

Успешно применены цеолитоподобные имидазолатные каркасные полимеры (ZIF), отличающиеся от других МОКП возможностью синтеза в физиологических условиях, для инкапсулирования нестабильных ферментов, например, пероксидазы, уреазы, алкогольдегидрогеназы и глюкозооксидазы [52–54]. Получаемые структуры «ZIF–фермент» отличаются высокой резистентностью по отношению к денатурирующим растворителям, например, ДМСО, ДМФА, спиртам [55]. Интересен пример образования композита «фермент–МОКП» [56], в котором используется органический каркасный полимер, образованный водородными связями (так называемый hydrogen-bonded organic framework, HOF), не имеющий цитотоксических свойств и обладающий большими апертурными порами. Однако в процессе дизайна инкапсулированных ферментов подобной структуры необходимо учитывать, что в ряде случаев и сам МОКП на основе переходных металлов может оказывать каталитическое действие [57, 58].

ИНКАПСУЛИРОВАНИЕ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Конструирование векторов – важнейшая стадия в процессах геномной инженерии и терапии. В

качестве генетических векторов обычно используют вирусные, плазмидные и другие конструкции на основе нуклеотидных последовательностей. Такие векторы могут быть специфичными и/или неспецифичными к клеткам-мишеням определенного типа, способны встраиваться в геном, обеспечивать конститутивную или индуцибельную экспрессию трансгена, подменяющего или компенсирующего дефектные или нежелательные гены хозяина, нести или не нести репликативные механизмы в зависимости от своего назначения. В последнее время растет интерес к технологиям РНК-интерференции, а также методам редактирования генома на основе систем CRISPR/Cas и их аналогов, открывающим широкие перспективы для геномной терапии. Общий недостаток подобных структур – их иммуногенность, а также ряд ограничений при адресной доставке и трансформации клеток-мишеней *in vivo*, связанных, в частности, с необходимостью защиты векторов от иммунной системы и нуклеаз. Одним из методов преодоления этих ограничений выступает инкапсулирование трансгенов в носители различной природы в составе векторов или без них; в последнем случае функции вектора, т.е. доставку трансгена в клетку и обеспечение его функционирования в ней, выполняет носитель (рис. 2, б).

Для инкапсулирования нуклеиновых кислот практически не используются полимерные матрицы и мицеллярные структуры ввиду сложности с трансформацией подобных векторов. В последнее время появились публикации, посвященные при-

менению МОКП в качестве абиогенного аналога генетических векторов вследствие возможности их эндоцитоза. Благодаря наличию развитой системы водородных связей в структуре нуклеиновых кислот и сопоставимых диаметров пор в МОКП, процесс инкапсулирования может протекать как в виде биоминерализации, так и в виде обратимых процессов адсорбции нуклеиновых кислот в порах МОКП [53, 59]. В последнем случае процессами контролируемого высвобождения и поглощения нуклеиновых кислот можно управлять посредством изменения свойств носителя без его разрушения, что позволяет реализовать управляемую платформу для генетических манипуляций. Такой подход был продемонстрирован [60] на примере МОКП изоретикулярного ряда на основе никеля Ni-IRMOF-74, где была подобрана точно контролируемая апертура пор для обратимого взаимодействия с одноцепочечной ДНК и выполнена успешная трансфекция первичных иммунных клеток мыши (CD4⁺ Т-клеток, с эффективностью 92%) и иммунных клеток человека (клеток ТНР-1, с эффективностью 30%). Другой МОКП, а именно ZIF-8, был использован в качестве трансфекционного носителя для клеток-предшественников из островков Лангерганса [61]. Была показана малая токсичность и простота использования подобного носителя. Использованы [62] нанокompозиты на основе циркониевого МОКП NU-1000 с малой интерферирующей РНК для нокдауна гена на примере линии клеток НЕК293.

Помимо интерферирующих нуклеиновых кислот и других олигонуклеотидов, удалось [63] инкапсулировать в МОКП ZIF-8 плазмидную ДНК, кодирующую продукцию флуоресцентного белка pGFP, и успешно провести трансфекцию культуры клеток РС-3 полученным материалом. Отмечено, что вследствие медленного высвобождения и экспрессии чужеродной ДНК, а также наличия стабилизирующих свойств МОКП цитотоксичность этого способа трансфекции значительно ниже, чем аналогов.

ИНКАПСУЛИРОВАНИЕ КЛЕТОК И МИКРООРГАНИЗМОВ

Инкапсулирование и биоминерализация клеток широко используются в различных областях биотехнологии и обеспечивают ряд преимуществ,

включающих, помимо возможности снижения расхода биоматериала, его защиты от агрессивных условий среды, контролируемого высвобождения, многократного использования иммобилизованных агентов, также формирование пространственных структур, имитирующих ткани организма, биопленки и т.д. Применение ряда гелей и полимеров позволяет оптимизировать состояние клеток и тем самым способствовать их стабильности или модулировать их активность [64]. Все это обеспечивает эффективность использования иммобилизованных биокomпонентов при культивировании клеток [65], производстве биотоплива [66], биотрансформации различных соединений и других биотехнологических процессах, связанных с биокатализом, в частности, при ремедиации окружающей среды [67], при терапевтическом применении, например, для заживления ран [68, 69], а также в биоаналитических целях, в том числе в составе рецепторов биосенсоров.

Перспективным подходом выступает возможность формирования структур, аналогичных биологическим мембранам, органам и тканям [70], с целью их использования в качестве имплантатов или в тканевой инженерии [71–73]. Выбор метода и носителя осуществляют, исходя из критериев стабильности биоматериала и его активности, в том числе с учетом диффузионных свойств носителя. В подавляющем большинстве случаев иммобилизацию клеток выполняют методом адсорбции либо включения в гелевые и полимерные матрицы. Ковалентное связывание бифункциональными агентами используют относительно редко ввиду токсичности этого метода для клеток [74, 75]. В качестве носителя для адсорбции используют различные мембраны [76–82], фильтровальную бумагу [83, 84], углеродные материалы [85] и т.п. Одно из главных преимуществ адсорбции – техническая простота метода. Кроме того, адсорбция – «мягкий» метод иммобилизации, при котором повреждающее воздействие на клетки обычно минимально [86]. Стабильность показаний при использовании сорбированных клеток и ферментов обычно достаточно велика. В ряде публикаций отмечена работа ферментов и клеток без потери активности в течение нескольких недель и даже месяцев [80, 87, 88]. Все перечисленные факторы делают адсорбцию одним из наиболее предпочти-

тельных методических приемов. Имобилизация клеток в составе структур МОКП также может производиться посредством адсорбции, ковалентного связывания клеток на поверхности МОКП, включения их в поры носителя, соосаждения и синтеза *in situ* [89].

Включение в гель используется в биотехнологии приблизительно так же часто, как и адсорбция, и практически незаменимо в случае слабого удерживания микроорганизмов на носителе. Преимущество включения в гелевые или полимерные матрицы в общем случае – более высокая, по сравнению с адсорбцией, стабильность клеток [90]. Кроме того, известно, что в ряде случаев полисахаридные гели (в частности, агаровый) снижают токсическое воздействие ароматических соединений на клетки [91], что выступает важным критерием для применения. Широко используются агаровый [92], кальций-альгинатный [74, 93–95], каррагинановый [96], желатиновый и коллагеновый гели [97–99] и поливиниловый спирт (ПВС) [100–102]. Хотя полимеризация этих носителей происходит в стрессовых условиях (высокая температура либо ионная сила среды, либо УФ-облучение), они обеспечивают высокую стабильность и воспроизводимость работы биоматериала. Достаточно часто используется полиакриламидный гель [103], несмотря на его токсичность. В числе носителей также следует упомянуть криогели на основе ПВС [104, 105] и фотосшитые полимеры типа ENT/ENTP (полимерная смесь на основе полиэтилен- или полипропиленгликоля, гидроксиэтилакрилата и изофорон-диизоцианата, полимеризующаяся в ближнем диапазоне УФ-излучения) или модифицированного ПВС [106], гранулы и пленки на основе поливинилхлорида [107], гидрогели хитозана [108–110], поликарбамилсульфоната [111, 112] и полиуретана [113, 114], пептидные полимеры [115], биотин-авидиновые линкеры [116–118], золь-гелевые матрицы на основе оксида алюминия [119] или композитных полимеров [120–123], а также электрополимеризующиеся пленки полианилина [124–127] и других соединений [128, 129], и наноструктурные материалы (включая углеродные нанотрубки и наночастицы металлов) [130–137]. Общий недостаток включения в гели и полимеры – диффузионные ограничения, накладываемые природой носителя,

в ряде случаев приводящие к кажущемуся снижению скорости биокатализа и активности биоконпонентов.

Применение МОКП в качестве инкапсулирующих матриц приводит к образованию кристаллических внеклеточных структур, схожих со структурами, возникающими при минерализации неорганическими солями. Однако в данном случае внеклеточная структура обладает упорядоченным строением пор и селективной проницаемостью по отношению к ионам и низкомолекулярным соединениям, что оказывает специфическое влияние на жизненный цикл и работу клеток (рис. 2, с).

В качестве тестовых объектов [138] использовали *Saccharomyces cerevisiae* и *Micrococcus luteus*, биоминерализация которых МОКП ZIF-8 показала практически 90% выживаемость в присутствии литиказы и под влиянием антибиотиков, что демонстрирует гомогенность покрытия в отношении как биомакромолекул, так и относительно низкомолекулярных соединений. Кроме этого, было показано, что биоминерализация приводит к гибели клеток, которой можно управлять, вводя соединение, лизирующее экзоцитоскелет (например, ЭДТА). При иммобилизации на поверхности цитозкелета нехарактерного для *S. cerevisiae* фермента β-галактозидазы, способной расщеплять лактозу на естественные нутриенты, наблюдается их усваивание через поры МОКП ZIF-8 и, как следствие, выживаемость и адаптация к олиготрофным условиям [139].

При помощи биоминерализации мономолекулярным слоем МОКП на основе циркония и 1,3,5-трис(4-карбоксифенил)бензола анаэробной бактерии *Moorella thermoacetica* удалось значительно повысить ее выживаемость в аэробных условиях. В данном случае цитопротекция обеспечивалась не только изоляцией клетки от окружающей среды, но и каталитическим действием МОКП, разрушающим активные формы кислорода за счет ненасыщенных координационных положений циркониевых оксокластеров. Интересным фактом оказалась способность бактерий, покрытых МОКП, к размножению, что обеспечивалось эластичностью цитопротекторного слоя, не препятствующего делению [140].

Биоминерализация клеточных структур может нести функции, обратные защитным. Так, с помощью композиционных материалов, включающих порфиринсодержащие МОКП, генерирующие синглетный кислород, осуществляли эффективную фотодинамическую абляцию бактериальных биопленок [141], что может найти применение как в медицинских, так и в биотехнологических прикладных аспектах.

Помимо клеточных структур, биоминерализации можно подвергать фрагменты клеток и вирусных частиц, используемые в качестве вакцин, что повышает их стабильность и регулирует иммунологическую реактивность за счет постепенного высвобождения антигенов [142–144]. Бактериальные клеточные мембраны можно применять в качестве каркаса для МОКП в целях создания микрокапсул с селективным высвобождением содержимого [145]. В ряде случаев МОКП может нести отдельную защитную функцию, например, аналогичную белкам-антифризам, предотвращающим рост кристаллов льда, что может быть использовано для криоконсервирования эритроцитов [36].

МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ИНКАПСУЛИРОВАНИЕ

Разработка высокоэффективных лекарственных средств для осуществления полимодальной терапии онкологических и инфекционных заболеваний требует одновременной доставки или последовательного высвобождения биомолекул. Для решения подобных задач применяется автоматизированное формирование сложных структур с высоким пространственным разрешением, содержащих иммобилизованные клетки и ферменты. Так, использована [146] струйная печать для создания матриц высокой плотности с включенными клетками бактерий. Аналогичный подход связан также с применением струйной печати [147]. При этом клетки, конъюгированные с одноцепочечной ДНК, иммобилизовали на поверхности, модифицированной комплементарной ДНК. Этот подход использовался ранее в отношении ферментов, ДНК и антител [148–151], однако его применение в сочетании с целыми клетками встречается редко. Кроме того, описано использование сканирующей зондовой литографии для формирования носите-

лей на основе микрочаеистых структур, содержащих клетки микроорганизмов [152]. Такие матрицы востребованы в области клеточной биологии, иммунологии и разработки лекарственных препаратов. Кроме органических структур, для инкапсулирования разнородных молекул могут использоваться МОКП. Например, одновременная иммобилизация никель-палладиевых наночастиц и глюкозооксидазы в ZIF-8 приводит к образованию самоорганизующихся кристаллических структур, обладающих ферментативными свойствами. На их основе были разработаны сенсоры глюкозы [153]. При замене никель-палладиевых наночастиц наночастицами Fe_3O_4 композит становится магнитовосприимчивым [154], что может быть использовано для создания управляемых биокатализаторов.

Описаны дизайн и синтез МОКП в качестве носителей одновременно нескольких ферментов для биомедицинского применения [155]. Показано [156], что цирконийсодержащий МОКП $UiO-66$ может одновременно абсорбировать глюкозооксидазу и пероксидазу. Получаемый биокатализатор обладает более высокой активностью по сравнению с несорбированными ферментами, однако из-за равновесного характера адсорбции носитель теряет ферменты в течение нескольких дней. Использование ферментов, включенных в поры МОКП для реализации мультиферментных каскадных реакций, было продемонстрировано [157] на примере конверсии углекислого газа в формиат-анион посредством технологии на основе слоистой структуры, состоящей из МОКП MIL-101(Cr) и HKUST-1 с иммобилизованными карбоангидразой, формиат- и глутаматдегидрогеназой. Данная работа – важное свидетельство возможности разработки биомиметических методов удаления парниковых газов.

Наличие каталитически активных металлоцентров в структуре МОКП, образующихся из-за локальных дефектов и нарушений кристаллической решетки вкуче с эффектом молекулярного распознавания, обусловленным строго упорядоченной формой и интерьером пор, а также высокой площадью поверхности, в ряде случаев приводит к появлению каталитической активности носителя, подобной активности нативных ферментов [158]. На данный момент охарактеризованы структуры, об-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 4 2021

Характеристики различных матриц для инкапсулирования биокомпонентов

Тип инкапсулирующего носителя	Емкость (масса нагрузки к массе носителя)	Диапазон размеров носителя	Диаметр апертур пор/сетки	Мультиинкапсулирование	Стабильность при хранении	Стабильность в физиологических условиях	Токсичность матрицы ^a	Биоразлагаемость	Сложность изготовления матрицы
МОКП	1–130% [164]	10^{-8} – 10^{-3} м	5–100 Å	Да	Высокая	Регулируемая. Зависит от структуры лиганда и типа металлоцентра	Зависит от типа металлоцентра и размеров кристалла	Зависит от структуры лиганда и типа металлоцентра	Низкая
Липосомы	42–96% [25, 165, 166]	20 нм–300 мкм [167–170]	–	Да [171]	Умеренная. От 1 до нескольких месяцев [165, 167]	Низкая [169]. От 0.6 до 13.8 ч [172]	Отсутствует [171]	Высокая [171, 173]	Высокая [26, 31]
Мицеллы	4–20% [174, 175]	10–100 нм [176]	–	Иногда [10, 177]	Низкая	Зависит от природы полимера [174]	Низкая [14]	Зависит от природы полимера [174]	Низкая [177]
Органические полимерные матрицы	90–800% [178, 179]	От 20–200 нм [180] до сотен мкм	0.1–100 нм	Да	Умеренная	Низкая	Зависит от природы носителя [5, 181]	Высокая [5]	Относительно низкая
Неорганические инкапсулирующие матрицы	22–41% [18] 1.7% [19] До 20% [182] 23–100% [21]	от 30–280 до 2000 нм [21, 22, 183, 184]	От 2–3 нм до 2–3 мкм [21, 180, 183]	Да [180]	Высокая	Недостаточно изучена (до 15 дней) [21]	Зависит от различных факторов [19, 21, 22, 180, 183–186]	Активно изучается [21, 183, 186]	Низкая
Полимерсомы	10–60% [187]	5 нм–5 мкм [176]	–	Да [188]	До 6 мес. и более [167]	Зависит от структуры амфифильного блок-сополимера [167]	Зависит от структуры амфифильного блок-сополимера [188]	Зависит от природы носителя	Высокая [189]

^a Матрица, априори состоящая из нетоксичных компонентов

ладающие каталазной [159], пероксидазной [160, 161], лакказной [162] активностью. Подобные МОКП со временем могут быть использованы в качестве аналогов ферментных меток для разработки тест-систем для иммуноферментного и иммунохроматографического анализа.

Возможность инкапсулирования ДНК-ферментов совместно с низкомолекулярными соединениями продемонстрирована [163] на примере синтеза наночастиц МОКП ZIF-8, включающих молекулы ДНК и фотосенсибилизатора. Обнаружено, что получаемый наноматериал, не подвергаясь деградации, эффективно проникает через мембрану опухолевых клеток у самок бестимусных мышей BALB/c – носителей опухолей MCF-7 и позволяет реализовать одновременно фотодинамическую и генную противоопухолевую терапию.

Краткие характеристики, преимущества и недостатки различных носителей для инкапсулирования биокомпонентов представлены в таблице.

Все вышеперечисленные аспекты обуславливают перспективность инкапсулирования и биоминерализации для разработки биоматериалов с контролируемыми и управляемыми параметрами. Такие материалы могут найти самое широкое применение в различных областях биотехнологии и медицины.

ВЫВОДЫ

Инкапсулирование – один из наиболее распространенных методов стабилизации биомолекул и живых клеток. Ввиду широкой области применения и перечня медицинских и биотехнологических задач для инкапсулирования используют практически весь спектр биосовместимых или нетоксичных материалов, образующих структурированные объекты. Общее требование к инкапсулирующим агентам – стабильность содержимого к воздействию внешней среды, неизменность структуры и состава во времени, высокая нагрузочная способность, биоразлагаемость. Однако в большинстве случаев одновременное обеспечение перечисленных свойств затруднено, поскольку органические коллоидные структуры термодинамически нестабильны, а неорганические матрицы либо трудно поддаются разложению в физиологи-

ческих условиях, либо обладают малой емкостью. В этом отношении применение МОКП в качестве инкапсулирующих агентов позволяет удовлетворить большинство из вышеуказанных требований. Это связано с тем, что МОКП характеризуются высокой емкостью, устойчивостью к высушиванию, денатурирующим средствам, а также возможностью придания контролируемых свойств, гибкостью создания и широким разнообразием потенциально реализуемых топологий. Наличие упорядоченной системы пор в МОКП, проницаемых для определённых молекул, термической стабильности и возможности селективной деградации носителя, основанной на различии физиологических условий во внутри- и внеклеточном пространстве, позволяет реализовать новые биотехнологические процессы и создавать медицинские композиционные материалы с заданными свойствами. Таким образом, использование МОКП в качестве носителей и минерализаторов для биомолекул и живых клеток – динамично развивающееся направление, имеющее безусловные перспективы практического применения, включая доставку лекарственных средств, разработку биокатализаторов для биотехнологических целей, формирование клеточных структур для регенерации тканей. На данный момент применение МОКП ограничивается небольшим разнообразием биосовместимых органических лигандов и токсичностью металлоцентров, нехваткой информации о потенциальном использовании ранее не применяемых металлов и лигандов. Однако значительный рост числа исследований, посвященных изучению свойств МОКП, и небольшой промежуток времени от начала их открытия даёт основания полагать, что в течение короткого времени будут разработаны новые терапевтические средства и методы, лекарственные формы, высокоэффективные биокатализаторы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ye C., Chi H. *Materials Sci. Eng: C*. **2018**, 83, 233–246. doi 10.1016/j.msec.2017.10.003
2. Perry S.L., McClements D.J. *Molecules*. **2020**, 25, 1161. doi 10.3390/molecules25051161

3. Pérez-Luna V.H., González-Reynoso O. *Gels*. **2018**, *4*, 61. doi 10.3390/gels4030061
4. Henriksen P.A. *Heart*. **2018**, *104*, 971. doi 10.1136/heartjnl-2017-312103
5. Sikder S., Gote V., Alshamrani M., Sicotte J., Pal D. *Expert Opin. Drug Deliv.* **2019**, *16*, 1113–1131. doi 10.1080/17425247.2019.1662785
6. McClements D.J. *Adv. Colloid Interface Sci.* **2018**, *253*, 1–22. doi 10.1016/j.cis.2018.02.002
7. Richard-Carpentier G., DiNardo C.D. *Hematology*. **2019**, *2019*, 548–556. doi 10.1182/hematology.2019000059
8. Watson D.S., Endsley A.N., Huang L. *Vaccine*. **2012**, *30*, 2256–2272. doi 10.1016/j.vaccine.2012.01.070
9. Schwendener R.A. *Ther. Adv. Vaccines Immunother.* **2014**, *2*, 159–182. doi 10.1177/2051013614541440
10. Zhang Y., Huang Y., Li S. *AAPS PharmSciTech*. **2014**, *15*, 862–871. doi 10.1208/s12249-014-0113-z
11. Gupta S., Kaushal A., Kumar A., Kumar D. *Int. J. Biol. Macromol.* **2017**, *105*, 905–911. doi 10.1016/j.ijbiomac.2017.07.126
12. Xiaolin W., Nada Ben A., Gisela S.A., Maria V.T., Christophe H., Martin F.D., Thibaud C. *Curr. Topics Med. Chem.* **2015**, *15*, 223–244. doi 10.2174/1568026614666141229112734
13. Venditti I. *J. King Saud Univer. Sci.* **2019**, *31*, 398–411. doi 10.1016/j.jksus.2017.10.004
14. Akash M.S., Rehman K., Chen S. *Pharm. Dev. Technol.* **2016**, *21*, 367–378. doi 10.3109/10837450.2014.999785
15. Liu H., Cui Y., Li P., Zhou Y., Chen Y., Tang Y., Lu T. *Anal. Chim. Acta.* **2013**, *776*, 24–30. doi 10.1016/j.aca.2013.03.040
16. Tarhini M., Greige-Gerges H., Elaissari A. *Int. J. Pharm.* **2017**, *522*, 172–197. doi 10.1016/j.ijpharm.2017.01.067
17. Truffi M., Fiandra L., Sorrentino L., Monieri M., Corsi F., Mazzucchelli S. *Pharmacol. Res.* **2016**, *107*, 57–65. doi 10.1016/j.phrs.2016.03.002
18. Andersson J., Rosenholm J., Areva S., Lindén M. *Chem. Mater.* **2004**, *16*, 4160–4167. doi 10.1021/cm0401490
19. Meng H., Xue M., Xia T., Zhao Y.-L., Tamanoi F., Stoddart J.F., Zink J.I., Nel A.E. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12690–12697. doi 10.1021/ja104501a
20. Maciel V.B.V., Yoshida C.M.P., Pereira S.M.S.S., Goycoolea F.M., Franco T.T. *Molecules*. **2017**, *22*, 1707. doi 10.3390/molecules22101707
21. Popat A., Hartono S.B., Stahr F., Liu J., Qiao S.Z., Qing Max Lu G. *Nanoscale*. **2011**, *3*, 2801–2818. doi 10.1039/c1nr10224a
22. *Engineering of Nanobiomaterials. Applications of Nanobiomaterials*. Ed. A. Grumezescu. Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo: Elsevier Inc. **2016**, *2*, 564.
23. Smistad G., Jacobsen J., Sande S.A. *Int. J. Pharm.* **2007**, *330*, 14–22. doi 10.1016/j.ijpharm.2006.08.044
24. Dokka S., Toledo D., Shi X., Castranova V., Rojanasakul Y. *Pharm. Res.* **2000**, *17*, 521–525. doi 10.1023/A:1007504613351
25. Dos Santos N., Cox K.A., McKenzie C.A., van Baarda F., Gallagher R.C., Karlsson G., Edwards K., Mayer L.D., Allen C., Bally M.B. *Biochim. Biophys. Acta.* **2004**, *1661*, 47–60. doi 10.1016/j.bbamem.2003.11.016
26. Pattni B.S., Chupin V.V., Torchilin V.P. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 10938–10966. doi 10.1021/acs.chemrev.5b00046
27. Toh M.-R., Chiu G.N.C. *Asian J. Pharm. Sci.* **2013**, *8*, 88–95. doi 10.1016/j.ajps.2013.07.011
28. Shadyro O.I., Yurkova I.L., Kisel M.A. *Int. J. Radiat. Biol.* **2002**, *78*, 211–217. doi 10.1080/09553000110104065
29. Mohammed A.R., Bramwell V.W., Coombes A.G.A., Perrie Y. *Methods*. **2006**, *40*, 30–38. doi 10.1016/j.ymeth.2006.05.025
30. Stark B., Pabst G., Prassl R. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2010**, *41*, 546–555. doi 10.1016/j.ejps.2010.08.010
31. Edwards K.A., Baeumner A.J. *Talanta*. **2006**, *68*, 1432–1441. doi 10.1016/j.talanta.2005.08.031
32. Glavas-Dodov M., Fredro-Kumbaradzi E., Goracinova K., Simonoska M., Calis S., Trajkovic-Jolevska S., Hincal A.A. *Int. J. Pharm.* **2005**, *291*, 79–86. doi 10.1016/j.ijpharm.2004.07.045
33. Ma G. *J. Control. Rel.* **2014**, *193*, 324–340. doi 10.1016/j.jconrel.2014.09.003
34. Chen Y., Li P., Modica J.A., Drout R.J., Farha O.K. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5678–5681. doi 10.1021/jacs.8b02089
35. Chen T.-T., Yi J.-T., Zhao Y.-Y., Chu X. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9912–9920. doi 10.1021/jacs.8b04457
36. Peng S., Liu J., Qin Y., Wang H., Cao B., Lu L., Yu X. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. **2019**, *11*, 35604–35612. doi 10.1021/acsami.9b15037
37. Mohammadi A., Jafari S.M., Mahoonak A.S., Ghorbani M. *Food Bioprocess Technol.* **2020**. doi 10.1007/s11947-020-02513-x
38. Kumar H., Kuča K., Bhatia S.K., Saini K., Kaushal A., Verma R., Bhalla T.C., Kumar D. *Sensors*. **2020**, *20*, 1966. doi 10.3390/s20071966

39. Aisida S.O., Akpa P.A., Ahmad I., Zhao T.-k., Maaza M., Ezema F.I. *Eur. Polymer J.* **2020**, *122*, 109371. doi 10.1016/j.eurpolymj.2019.109371
40. Blackman L.D., Varlas S., Arno M.C., Houston Z.H., Fletcher N.L., Thurecht K.J., Hasan M., Gibson M.I., O'Reilly R.K. *ACS Central Sci.* **2018**, *4*, 718–723. doi 10.1021/acscentsci.8b00168
41. Varlas S., Foster J.C., Georgiou P.G., Keogh R., Husband J.T., Williams D.S., O'Reilly R.K. *Nanoscale*. **2019**, *11*, 12643–12654. doi 10.1039/C9NR02507C
42. Cui J., Ren S., Sun B., Jia S. *Coordin. Chem. Rev.* **2018**, *370*, 22–41. doi 10.1016/j.ccr.2018.05.004
43. Yoshimoto M., *Enzyme Stabilization and Immobilization: Methods and Protocols*. Ed. S.D. Minter. N.-Y.: Springer **2017**, 9–18. doi 10.1007/978-1-4939-6499-4_2
44. Caruso F., Trau D., Möhwald H., Renneberg R. *Langmuir*. **2000**, *16*, 1485–1488. doi 10.1021/la991161n
45. Chaize B., Colletier J.-P., Winterhalter M., Fournier D. *Artific. Cells, Blood Substit., Biotechnol.* **2004**, *32*, 67–75. doi 10.1081/BIO-120028669
46. Sakr O.S., Borchard G. *Biomacromolecules*. **2013**, *14*, 2117–2135. doi 10.1021/bm400198p
47. van Dongen S.F.M., Nallani M., Cornelissen J.J.L.M., Nolte R.J.M., van Hest J.C.M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1107–1114. doi 10.1002/chem.200802114
48. Le Meins J.F., Sandre O., Lecommandoux S. *Eur. Phys. J. E.* **2011**, *34*, 14. doi 10.1140/epje/i2011-11014-y
49. Zyuzin M.V., Ramos-Cabrer P., Carregal-Romero S., *Immobilization of Enzymes and Cells: Methods and Protocols*. Eds. J.M. Guisan, J.M. Bolivar, F. López-Gallego, J. Rocha-Martín. N.-Y.: Springer. **2020**, 227–241. doi 10.1007/978-1-0716-0215-7_15
50. Nobakht N., Faramarzi M.A., Shafiee A., Khoobi M., Rafiee E. *Int. J. Biol. Macromol.* **2018**, *113*, 8–19. doi 10.1016/j.ijbiomac.2018.02.023
51. Gascón V., Jiménez M.B., Blanco R.M., Sanchez-Sanchez M. *Catalysis Today*. **2018**, *304*, 119–126. doi 10.1016/j.cattod.2017.10.022
52. Tadepalli S., Yim J., Cao S., Wang Z., Naik R.R., Singamaneni S. *Small*. **2018**, *14*, 1702382. doi 10.1002/smll.201702382
53. Liang K., Ricco R., Doherty C.M., Styles M.J., Bell S., Kirby N., Mudie S., Haylock D., Hill A.J., Doonan C.J., Falcaro P. *Nature Commun.* **2015**, *6*, 7240. doi 10.1038/ncomms8240
54. Knedel T.-O., Ricklefs E., Schlüsener C., Urlacher V.B., Janiak C. *ChemistryOpen*. **2019**, *8*, 1337–1344. doi 10.1002/open.201900146
55. Wu X., Yang C., Ge J. *Bioresources Bioprocess.* **2017**, *4*, 24. doi 10.1186/s40643-017-0154-8
56. Liang W., Carraro F., Solomon M.B., Bell S.G., Amenitsch H., Sumbly C.J., White N.G., Falcaro P., Doonan C.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 14298–14305. doi 10.1021/jacs.9b06589
57. Федин В.П., Артемьев А.В. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 901–922. [Artem'ev A.V., Fedin V.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 800–817.] doi 10.1134/S1070428019060101
58. Ганина О.Г., Бондаренко Г.Н., Исаева В.И., Кустов Л.М., Белецкая И.П. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 1813–1821. [Ganina O.G., Bondarenko G.N., Isaeva V.I., Kustov L.M., Beletskaya I.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1813–1820.] doi 10.1134/S1070428019120017
59. Hidalgo T., Alonso-Nocelo M., Bouzo B.L., Reimondez-Troitiño S., Abuin-Redondo C., de la Fuente M., Horcajada P. *Nanoscale*. **2020**, *12*, 4839–4845. doi 10.1039/C9NR08127E
60. Peng S., Bie B., Sun Y., Liu M., Cong H., Zhou W., Xia Y., Tang H., Deng H., Zhou X. *Nature Commun.* **2018**, *9*, 1293. doi 10.1038/s41467-018-03650-w
61. Poddar A., Joglekar M., Hardikar A., Shukla R. *Progenitor Cells*. **2019**, *2029*, 81–91. doi 10.1007/978-1-4939-9631-5_7
62. Teplensky M.H., Fantham M., Poudel C., Hockings C., Lu M., Guna A., Aragones-Anglada M., Moghadam P.Z., Li P., Farha O.K., Bernaldo de Quirós Fernández S., Richards F.M., Jodrell D.I., Kaminski Schierle G., Kaminski C.F., Fairen-Jimenez D. *Chem.* **2019**, *5*, 2926–2941. doi 10.1016/j.chempr.2019.08.015
63. Poddar A., Conesa J.J., Liang K., Dhakal S., Reineck P., Bryant G., Pereiro E., Ricco R., Amenitsch H., Doonan C., Mulet X., Doherty C.M., Falcaro P., Shukla R. *Small*. **2019**, *15*, 1902268. doi 10.1002/smll.201902268
64. Zhang R., Teramura Y., Fukazawa K., Ishihara K. *Macromol. Biosci.* **2020**, e2000114. doi 10.1002/mabi.202000114
65. Lambert C.R., Nijssure D., Huynh V., Wylie R.G. *Biomed. Mater.* **2018**, *13*, 045002. doi 10.1088/1748-605X/aab45d
66. Zhong L., Feng Y., Wang G., Wang Z., Bilal M., Lv H., Jia S., Cui J. *Int. J. Biol. Macromol.* **2020**, *152*, 207–222. doi 10.1016/j.ijbiomac.2020.02.258
67. Zhuang L.L., Li M., Hao Ngo H. *Bioresour Technol.* **2020**, *308*, 123320. doi 10.1016/j.biortech.2020.123320
68. Zhou Y., Chen R., Yang H., Bao C., Fan J., Wang C., Lin Q., Zhu L. *J. Mater. Chem. B.* **2020**, *8*, 727–735. doi 10.1039/c9tb02411e

69. Jafari S., Maleki-Dizaji N., Barar J., Barzegar-Jalali M., Rameshrad M., Adibkia K. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2016**, *91*, 225–235. doi 10.1016/j.ejps.2016.05.014
70. Zhu Z., Chen Z., Luo X., Liang W., Li S., He J., Zhang W., Hao T., Yang Z. *Chemosphere.* **2020**, *240*, 124882. doi 10.1016/j.chemosphere.2019.124882
71. Yu L., Xia K., Gong C., Chen J., Li W., Zhao Y., Guo W., Dai H. *Int. J. Biol. Macromol.* **2020**, *160*, 101–111. doi 10.1016/j.ijbiomac.2020.05.161
72. Zhang W., Wang X.C., Li X.Y., Zhang L.L., Jiang F. *Carbohydr. Polym.* **2020**, *236*, 116043. doi 10.1016/j.carbpol.2020.116043
73. Yilmaz E.N., Zeugolis D.I. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2020**, *8*, 77. doi 10.3389/fbioe.2020.00077
74. Gur S.D., Idil N., Aksoz N. *Appl. Biochem. Biotechnol.* **2018**, *184*, 538–552. doi 10.1007/s12010-017-2566-5
75. Wei C., Zhou Y., Zhuang W., Li G., Jiang M., Zhang H. *J. Biosci. Bioeng.* **2018**, *125*, 377–384. doi 10.1016/j.jbiosc.2017.09.011
76. Heim S., Schnieder I., Binz D., Vogel A., Bilitewski U. *Biosens. Bioelectron.* **1999**, *14*, 187–193.
77. Dubey R.S., Upadhyay S.N. *Biosens. Bioelectron.* **2001**, *16*, 995–1000.
78. Galindo E., Bautista D., Garcia J.L., Quintero R. *Enzyme Microb. Technol.* **1990**, *12*, 642–646. doi 10.1016/0141-0229(90)90001-7
79. Hoshi M., Sasamoto Y., Nonaka M., Toyama K., Watanabe E. *Biosens. Bioelectron.* **1991**, *6*, 15–20.
80. Karube I., Suzuki S., Okada T., Hikuma M. *Biochimie.* **1980**, *62*, 567–573. doi 10.1016/s0300-9084(80)80102-7
81. Kim M.N., Kwon H.S. *Biosens. Bioelectron.* **1999**, *14*, 1–7.
82. Mulchandani P., Lei Y., Chen W., Wang J., Mulchandani A. *Anal. Chim. Acta.* **2002**, *470*, 79–86.
83. Renneberg R., Riedel K., Liebs P., Scheller F. *Anal. Lett.* **1984**, *17*, 349–358.
84. Riedel K., Scheller F. *Analyst.* **1987**, *112*, 341–342.
85. Katrlík J., Brandsteter R., Svorec J., Rosenberg M., Miertus S. *Anal. Chim. Acta.* **1997**, *356*, 217–224.
86. Riedel K., Renneberg R., Wollenberger U., Kaiser G., Scheller F.W. *J. Chem. Tech. Biotechnol.* **1989**, *44*, 85–106.
87. Rechnitz G.A., Kobos R.K., Riechel S.J., Gebauer C.R. *Anal. Chim. Acta.* **1977**, *94*, 357–365.
88. Matsunaga T., Toshihiko S., Tomoda R. *Enzyme Microb. Technol.* **1984**, *6*, 335–358.
89. Bilal M., Adeel M., Rasheed T., Iqbal H.M.N. *J. Mater. Res. Technol.* **2019**, *8*, 2359–2371. doi 10.1016/j.jmrt.2018.12.001
90. Racek J. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1991**, *34*, 473–477.
91. Федоров А.Ю., Волченко Е.В., Сингирцев И.Н., Корженевич В.И., Шуб Г.М. *Приклад. биохим. микробиол.* **1999**, *35*, 165–172.
92. Garcia J.L., Nunez C.J., Gonzalez E.G., Osuna J., Soberon X., Galindo E. *Appl. Biochem. Biotechnol.* **1998**, *73*, 243–256. doi 10.1007/BF02785659
93. Gonchar M.V., Maidan M.M., Moroz O.M., Woodward J.R., Sibirny A.A. *Biosens. Bioelectron.* **1998**, *13*, 945–952. doi 10.1016/s0956-5663(98)00034-7
94. Schmidt A., Standfuss-Gabisch C., Bilitewski U. *Biosens. Bioelectron.* **1996**, *11*, 1139–1145. doi 10.1016/0956-5663(96)82336-0
95. Jung S.W., Byun J.H., Oh S.H., Kim T.H., Park J.S., Rho G.J., Lee J.H. *Carbohydr. Polym.* **2018**, *180*, 216–225. doi 10.1016/j.carbpol.2017.10.029
96. Held M., Schuhmann W., Jahreis K., Schmidt H.L. *Biosens. Bioelectron.* **2002**, *17*, 1089–1094. doi 10.1016/s0956-5663(02)00103-3
97. Svitel J., Curilla O., Tkac J. *Biotechnol. Appl. Biochem.* **1998**, *27*, 153–158.
98. Karube I., Mitsuda S., Suzuki S. *Eur. J. Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1979**, *7*, 343–350.
99. Timur S., Seta L.D., Pazarlioglu N., Pilloton R., Tellefoncu A. *Process Biochem.* **2004**, *39*, 1325–1329.
100. Horsburgh A.M., Mardlin D.P., Turner N.L., Henkler R., Strachan N., Glover L.A., Paton G.I., Killham K. *Biosens. Bioelectron.* **2002**, *17*, 495–501.
101. Riedel K., Beyersdorf-Radeck B., Neumann B., Schaller F. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1995**, *43*, 7–9.
102. Anderson D.E.J., Truong K.P., Hagen M.W., Yim E.K.F., Hinds M.T. *Acta Biomater.* **2019**, *86*, 291–299. doi 10.1016/j.actbio.2019.01.008
103. Wollenberger U., Scheller F., Atrat P. *Anal. Lett.* **1980**, *13*, 1201–1210.
104. Philp J.C., Balmand S., Hajto E., Bailey M.J., Wiles S., Whiteley A.S., Lilley A.K., Hajto J., Dunbar S.A. *Anal. Chim. Acta.* **2003**, *487*, 61–74.
105. Simonian A.L., Rainina E.I., Lozinsky V.I., Badalian I.E., Khachatryan G.E., Tatikian S., Makhlis T.A., Varfolomeyev S.D. *Appl. Biochem. Biotechnol.* **1992**, *36*, 199–210. doi 10.1007/BF02921779
106. Fukui S., Tanaka A. *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* **1984**, *29*, 2–33.
107. Grinyte R., Barroso J., Moller M., Saa L., Pavlov V. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* **2016**, *8*, 29252–29260. doi 10.1021/acsami.6b08362

108. Odaci D., Timur S., Telefoncu A. *Sensors Actuators B: Chem.* **2008**, *134*, 89–94. doi 10.1016/j.snb.2008.04.013
109. Yao Y., Yang L., Feng L.F., Yue Z.W., Zhao N.H., Li Z., He Z.X. *Stem Cell Res. Ther.* **2020**, *11*, 136. doi 10.1186/s13287-020-01637-3
110. Shahzadi L., Yar M., Jamal A., Siddiqi S.A., Chaudhry A.A., Zahid S., Tariq M., Rehman I.U., MacNeil S. *J. Biomater. Appl.* **2016**, *31*, 582–593. doi 10.1177/0885328216650125
111. Chan C., Lehmann M., Tag K., Lung M., Kunze G., Riedel K., Gruendig B., Renneberg R. *Biosens. Bioelectron.* **1999**, *14*, 131–138. doi 10.1016/s0956-5663(98)00110-9
112. Gaberlein S., Spener F., Zaborosch C. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2000**, *54*, 652–658. doi 10.1007/s002530000437
113. Konig A., Riedel K., Metzger J.W. *Biosens. Bioelectron.* **1998**, *13*, 869–874.
114. Konig A., Zaborosch C., Muscat A., Vorlop K.-D., Spener F. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1996**, *45*, 844–850.
115. Faust H.J., Sommerfeld S.D., Rathod S., Rittenbach A., Ray Banerjee S., Tsui B.M.W., Pomper M., Amzel M.L., Singh A., Elisseff J.H. *Biomaterials.* **2018**, *183*, 93–101. doi 10.1016/j.biomaterials.2018.08.045
116. Smirnova D.V., Rubtsova M.Y., Grigorenko V.G., Ugarova N.N. *Photochem. Photobiol.* **2017**, *93*, 541–547. doi 10.1111/php.12666
117. Tham D.K.L., Moukhles H. *J. Vis. Exp.* **2017**, 55974. doi 10.3791/55974
118. Ikononova S.P., Le M.T., Kalla N., Karlsson A.J. *Biotechnol. Appl. Biochem.* **2018**, *65*, 580–585. doi 10.1002/bab.1645
119. Chen D., Cao Y., Liu B., Kong J. *Anal. Bioanal. Chem.* **2002**, *372*, 737–739.
120. Jia J., Tang M., Chen X., Qi L., Dong S. *Biosens. Bioelectron.* **2003**, *18*, 1023–1029.
121. Tetteh G., Khan A.S., Delaine-Smith R.M., Reilly G.C., Rehman I.U. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* **2014**, *39*, 95–110. doi 10.1016/j.jmbbm.2014.06.019
122. Kaiser P., Reich S., Leykam D., Willert-Porada M., Greiner A., Freitag R. *Macromol. Biosci.* **2017**, *17*, 1600442. doi 10.1002/mabi.201600442
123. Magyari K., Nagy-Simon T., Vulpoi A., Popescu R.A., Licarete E., Stefan R., Hernadi K., Papuc I., Baia L. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* **2017**, *76*, 752–759. doi 10.1016/j.msec.2017.03.138
124. Jha S.K., Kanungo M., Nath A., D'Souza S.F. *Biosens. Bioelectron.* **2009**, *24*, 2637–2642. doi 10.1016/j.bios.2009.01.024
125. Strehlitz B., Bohland C. *Fourth Workshop on Biosensors and Biological Techniques in Environmental Analysis*. Spain, Menorca. **1999**, O16
126. Quijada C., Leite-Rosa L., Berenguer R., Bou-Belda E. *Materials (Basel)*. **2019**, *12*, 2516. doi 10.3390/ma12162516
127. Shaikh M.O., Srikanth B., Zhu P.Y., Chuang C.H. *Sensors (Basel)*. **2019**, *19*, 3990. doi 10.3390/s19183990
128. El-Maiss J., Cuccarese M., Maerten C., Lupattelli P., Chiummiento L., Funicello M., Schaaf P., Jierry L., Boulmedais F. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. **2018**, *10*, 18574–18584. doi 10.1021/acsami.8b04764
129. Trzaskowska P.A., Kuzminska A., Butruk-Raszeja B., Rybak E., Ciach T. *Colloids Surf. B Biointerfaces*. **2018**, *167*, 499–508. doi 10.1016/j.colsurfb.2018.04.052
130. Deng L., Guo S., Zhou M., Liu L., Liu C., Dong S. *Biosens. Bioelectron.* **2010**, *25*, 2189–2193.
131. Gorityala B.K., Ma J., Wang X., Chen P., Liu X.W. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2925–2934. doi 10.1039/b919525b
132. Hiep H.M., Endo T., Kim D.K., Tamiya E. *Nanomaterials Synthesis, Interfacing, and Integrating in Devices, Circuits, and Systems II*. Boston, MA. **2007**, 67680I.
133. Hnaïen M., Lagarde F., Bausells J., Errachid A., Jaffrezic-Renault N. *Anal. Bioanal. Chem.* **2010**, 1083–1092. doi 10.1007/s00216-010-4336-x
134. Huang Y., Palkar P.V., Li L.J., Zhang H., Chen P. *Biosens. Bioelectron.* **2010**, *25*, 1834–1837. doi 10.1016/j.bios.2009.12.011
135. Zhu Y.C., Li Z., Liu X.N., Fan G.C., Han D.M., Zhang P.K., Zhao W.W., Xu J.J., Chen H.Y. *Biosens. Bioelectron.* **2020**, *148*, 111836. doi 10.1016/j.bios.2019.111836
136. Yoon J., Shin M., Lee T., Choi J.W. *Materials (Basel)*. **2020**, *13*, 299. doi 10.3390/ma13020299
137. Wang H., Jiang Y., Zhang Y., Zhang Z., Yang X., Ali M.A., Fox E.M., Gobius K.S., Man C. *J. Dairy Sci.* **2018**, *101*, 10775–10791. doi 10.3168/jds.2018-15258
138. Liang K., Richardson J.J., Cui J., Caruso F., Doonan C.J., Falcaro P. *Adv. Mater.* **2016**, *28*, 7910–7914. doi 10.1002/adma.201602335
139. Liang K., Richardson J.J., Doonan C.J., Mulet X., Ju Y., Cui J., Caruso F., Falcaro P. *Angewandte*

- Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 8510–8515. doi 10.1002/anie.201704120
140. Ji Z., Zhang H., Liu H., Yaghi O.M., Yang P. *Proceed. Nat. Acad. Sci.* **2018**, *115*, 10582. doi 10.1073/pnas.1808829115
141. Deng Q., Sun P., Zhang L., Liu Z., Wang H., Ren J., Qu X. *Adv. Funct. Mater.* **2019**, *29*, 1903018. doi 10.1002/adfm.201903018
142. Luzuriaga M.A., Welch R.P., Dharmawardana M., Benjamin C.E., Li S., Shahriarkevisshahi A., Popal S., Tuong L.H., Creswell C.T., Gassensmith J.J. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* **2019**, *11*, 9740–9746. doi 10.1021/acsami.8b20504
143. Zhang Y., Wang F., Ju E., Liu Z., Chen Z., Ren J., Qu X. *Adv. Funct. Mater.* **2016**, *26*, 6454–6461. doi 10.1002/adfm.201600650
144. Zhong X., Zhang Y., Tan L., Zheng T., Hou Y., Hong X., Du G., Chen X., Zhang Y., Sun X. *J. Control. Rel.* **2019**, *300*, 81–92. doi 10.1016/j.jconrel.2019.02.035
145. Li W., Zhang Y., Xu Z., Meng Q., Fan Z., Ye S., Zhang G. *Angewandte Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 955–959. doi 10.1002/anie.201508795
146. Cho M.O., Yoon S., Kim J.K. *1st Global Congress on NanoEngineering for Medicine and Biology: Advancing Health Care through NanoEngineering and Computing, NEMB 2010*. Houston, TX. **2010**, 335–336.
147. Sakurai K., Teramura Y., Iwata H. *Biomaterials.* **2011**, *32*, 3596–3602. doi 10.1016/j.biomaterials.2011.01.066
148. Cho H., Parameswaran M., Yu H.-Z. *Sensors Actuators B: Chem.* **2007**, *123*, 749–756. doi 10.1016/j.snb.2006.10.022
149. Cook C.C., Wang T., Derby B. *Chem. Commun. (Camb).* **2010**, *46*, 5452–5454. doi 10.1039/c0cc00567c
150. Kwok C.Y. *International Conference on Knowledge-Based Intelligent Electronic Systems, Proceedings, KES.* **1998**, *3*, 442–446.
151. Lin L., He W. *Digital Fabrication 2006*. Denver, CO. **2006**, 98.
152. Choi I., Yang Y.I., Kim Y.-J., Kim Y., Hahn J.-S., Choi K., Yi J. *Langmuir.* **2008**, *24*, 2597–2602. doi 10.1021/la701679a
153. Wang Q., Zhang X., Huang L., Zhang Z., Dong S. *Angewandte Chem, Int. Edition.* **2017**, *56*, 16082–16085. doi 10.1002/anie.201710418
154. Ricco R., Wied P., Nidetzky B., Amenitsch H., Falcaro P. *Chem, Commun.* **2020**, *56*, 5775–5778. doi 10.1039/C9CC09358C
155. Lian X. Doctor of Philosophy. **2018**.
156. Ahmad R., Shanahan J., Rizaldo S., Kissel D.S., Stone K.L. *Catalysts.* **2020**, *10*, 499. doi 10.3390/catal10050499
157. Li Y., Wen L., Tan T., Lv Y. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2019**, *7*, 394. doi 10.3389/fbioe.2019.00394
158. Nath I., Chakraborty J., Verpoort F. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4127–4170. doi 10.1039/C6CS00047A
159. Wang J., Li W., Zheng Y.-Q. *Analyst.* **2019**, *144*, 6041–6047. doi 10.1039/C9AN00813F
160. Yang H., Yang R., Zhang P., Qin Y., Chen T., Ye F. *Microchim. Acta.* **2017**, *184*, 4629–4635. doi 10.1007/s00604-017-2509-4
161. He J., Zhang Y., Zhang X., Huang Y. *Scientific Reports.* **2018**, *8*, 5159. doi 10.1038/s41598-018-23557-2
162. Liang H., Lin F., Zhang Z., Liu B., Jiang S., Yuan Q., Liu J. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* **2017**, *9*, 1352–1360. doi 10.1021/acsami.6b15124
163. Wang H., Chen Y., Wang H., Liu X., Zhou X., Wang F. *Angewandte Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 7380–7384. doi 10.1002/anie.201902714
164. Hamed A., Caldera F., Trotta F., Borhani Zaran-di M., Rubin Pedrazzo A., Cecone C., Review M. *Acta Sci. Pharm. Sci.* **2019**, *3*, 107–109. doi 10.13140/RG.2.2.24033.97125
165. Kan P., Tsao C.W., Wang A.J., Su W.C., Liang H.F. *J. Drug Deliv.* **2011**, *2011*, 629234. doi 10.1155/2011/629234
166. Katsai O., Ruban O. *Int. J. Appl. Pharm.* **2019**, *11*, 418–425. doi 10.22159/ijap.2019v11i4.32080
167. Rideau E., Dimova R., Schwillle P., Wurm F.R., Landfester K. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 8572–8610. doi 10.1039/c8cs00162f
168. Заборова О.В. Дис. ...канд. хим. наук. Москва. **2014**.
169. Sharma A., Sharma U.S. *Int. J. Pharm.* **1997**, *154*, 123–140. doi 10.1016/S0378-5173(97)00135-X
170. *Bioceramics and Biocomposites. From Research to Clinical Practice*. Ed. I. Antoniac. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc. **2019**, 385.
171. Mishra M.K., Singh T.K., Tiwari P. *Adv. J. Pharm. Life Sci. Res.* **2016**, *4*, 41–52.
172. Blume G., Cevc G. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* **1993**, *1146*, 157–168. doi 10.1016/0005-2736(93)90351-Y

173. Antimisiaris S.G., Kallinteri P., Fatouros D.G., *Pharm. Sci. Encyclopedia*. **2010**, 1–91. doi 10.1002/9780470571224.pse352
174. Kim S., Shi Y., Kim J.Y., Park K., Cheng J.X. *Expert Opin. Drug Del.* **2010**, 7, 49–62. doi 10.1517/17425240903380446
175. Yang R., Zhang S., Kong D., Gao X., Zhao Y., Wang Z. *Pharm. Res.* **2012**, 29, 3512–3525. doi 10.1007/s11095-012-0848-8
176. Letchford K., Burt H. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2007**, 65, 259–269. doi 10.1016/j.ejpb.2006.11.009
177. Heffernan M.J., Murthy N. *Ann. Biomed. Eng.* **2009**, 37, 1993–2002. doi 10.1007/s10439-009-9734-x
178. Mao A.S., Shin J.W., Utech S., Wang H., Uzun O., Li W., Cooper M., Hu Y., Zhang L., Weitz D.A., Mooney D.J. *Nat. Mater.* **2017**, 16, 236–243. doi 10.1038/nmat4781
179. Chen Y., Zheng X., Qian H., Mao Z., Ding D., Jiang X. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. **2010**, 2, 3532–3538. doi 10.1021/am100709d
180. Li Z., Barnes J.C., Bosoy A., Stoddart J.F., Zink J.I. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 2590–2605. doi 10.1039/c1cs15246g
181. *Biopolymer Nanostructures for Food Encapsulation Purposes*. Ed. S.M. Jafari. London: Academic Press, Elsevier Inc. **2019**, 1, 668. doi 10.1016/C2017-0-03166-X
182. Muñoz B., Rámila A., Pérez-Pariente J., Díaz I., Vallet-Regí M. *Chem. Mater.* **2003**, 15, 500–503. doi 10.1021/cm021217q
183. *Fundamental Biomaterials. Ceramics*. Eds. S. Thomas, P. Balakrishnan, M.S. Sreekala. Duxford: Woodhead Publishing, Elsevier Ltd. **2018**, 498.
184. Lu F., Wu S.H., Hung Y., Mou C.Y. *Small*. **2009**, 5, 1408–1413. doi 10.1002/smll.200900005
185. Chung T.-H., Wu S.-H., Yao M., Lu C.-W., Lin Y.-S., Hung Y., Mou C.-Y., Chen Y.-C., Huang D.-M. *Biomaterials*. **2007**, 28, 2959–2966. doi 10.1016/j.biomaterials.2007.03.006
186. Slowing I.I., Vivero-Escoto J.L., Wu C.W., Lin V.S. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2008**, 60, 1278–1288. doi 10.1016/j.addr.2008.03.012
187. Lin F.-Y., Cheng C.-Y., Chuang Y.-H., Tung S.-H. *Polymer*. **2018**, 134, 117–124. doi 10.1016/j.polymer.2017.11.060
188. Das S., Sharma D.K., Chakrabarty S., Chowdhury A., Sen Gupta S. *Langmuir*. **2015**, 31, 3402–3412. doi 10.1021/la503993e
189. Dionzou M., Morere A., Roux C., Lonetti B., Marty J.D., Mingotaud C., Joseph P., Goudouneche D., Payre B., Leonetti M., Mingotaud A.F. *Soft Matter*. **2016**, 12, 2166–2176. doi 10.1039/c5sm01863c

Methods of Encapsulation of Biomacromolecules and Living Cells. Prospects for Use of Metal-Organic Framework Polymers

A. V. Sokolov, L. V. Limareva, P. V. Ilyasov*, O. V. Gribkova, and A. S. Sustretov

Institute of Experimental Medicine and Biotechnologies, Samara State Medical University

ul. Чапаевская, 89, Samara, 443079 Russia

**e-mail: p.v.ilyasov@samsmu.ru*

Received December 25, 2020; revised December 29, 2020; accepted December 31, 2020

The present review describes methods of encapsulation and biomineralization of macromolecules and living cells. It summarizes primary benefits and disadvantages of the most common carriers, matrixes and materials used to immobilize proteins, nucleic acids or cells, and exemplifies vehicles for multi-functional encapsulation of polypeptide compounds. A particular attention is paid to the prospects for the use of metal-organic framework polymers in medicine and biotechnology.

Keywords: polymer nanoparticles, inorganic nanoparticles, metal-organic framework polymers, immobilization, encapsulation, biomineralization

УДК 547.12

О МЕХАНИЗМЕ ДИМЕРИЗАЦИИ СТАБИЛЬНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ РАДИКАЛОВ

© 2021 г. О. Б. Томилин*, О. В. Бояркина**, Б. С. Танасейчук

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»,
430005, Россия, Саранск, ул. Большевикская, 68
e-mail: *tomilinob@mail.ru, **boyarkinaov@mail.ru

Поступила в редакцию 14.01.2021 г.

После доработки 23.01.2021 г.

Принята к публикации 24.01.2021 г.

При несимметричной димеризации трифенилметильного и диариламинильного радикалов динамика изменения распределения плотности неспаренного электрона от координаты реакции соответствует одноэлектронному переносу от атома – формального носителя неспаренного электрона к бензольному кольцу. Закономерности образования продуктов димеризации обуславливаются кулоновским взаимодействием эффективных зарядов на атомах реагирующей системы. В полярных средах коэффициент прозрачности потенциального барьера одноэлектронного переноса уменьшается, что определяет отсутствие несимметричной димеризации радикалов.

Ключевые слова: стабильные органические радикалы, несимметричная димеризация, одноэлектронный перенос, кулоновское взаимодействие, координата реакции

DOI: 10.31857/S0514749220120029

ВВЕДЕНИЕ

Литература, посвященная закономерностям димеризации свободных органических радикалов, обширна [1–3]. Можно выделить общепринятые положения, опирающиеся на экспериментальные данные. Симметричная димеризация, предполагающая взаимодействие атомов – формальных носителей неспаренного электрона, протекает в высокополярных средах. Ее протекание реализуется в условиях, не обеспечивающих сколь-нибудь длительное существование радикалов, и поэтому подчиняется кинетическому контролю. Указанное протекание димеризации, по общепринятому мнению, обуславливается взаимодействием атомов с наибольшей плотностью неспаренного электрона, образующих между собой σ -связь.

Несимметричная димеризация протекает в апротонных малополярных растворителях и под-

чиняется термодинамическому контролю. Причем изменение полярности растворителя может вызывать распад симметричных димеров и образование несимметричных димеров, как это показано на примере тетрафенилгидразина [4, 5]. Предполагается, что движущая причина такого вида димеризации – электростатическое взаимодействие эффективных зарядов разноименно заряженных атомов.

Краткий обзор общепринятых положений о закономерностях димеризации свободных стабильных органических радикалов позволят сделать некоторые общие заключения. Имеющиеся экспериментальные данные однозначно указывают на принципиальную роль природы растворителя. Однако, пока остается вне рассмотрения вопрос: на какие характеристики электронного строения взаимодействующих радикалов влияет растворитель. Взаимодействие атомов с наибольшей плот-

ностью неспаренного электрона с образованием симметричных димеров противоречит существующему фундаментальному физическому взаимодействию – кулоновскому взаимодействию. Это означает, что механизм взаимодействия двух стабильных органических радикалов с образованием симметричных димеров пока еще не имеет убедительной теоретической интерпретации.

При рассмотрении кулоновского взаимодействия атомов свободных радикалов следует учитывать ближайшее окружение – «реакционную область» реагирующих атомов, так как в радикалах наблюдается чередование знака эффективных зарядов на атомах при сопоставимых расстояниях в «реакционной области».

На протекание димеризации стабильных органических радикалов значительное влияние наряду с кулоновским взаимодействием оказывают имеющиеся стерические факторы [6].

Резюмируя вышеизложенное, можно отметить, что проблема построения механизма димеризации свободных органических радикалов, адекватно

описывающего совокупность имеющихся экспериментальных данных, пока далека от своего окончательного решения.

МОДЕЛЬ И МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящей работе, аналогично подходу, использованному в [7], предпринято исследование изменения характеристик электронного строения взаимодействующих радикалов в зависимости от изменения реакционных координат. Для этого проводился расчет электронного строения реагирующей системы при пошаговом изменении координаты реакции с последующей оптимизацией все остальных геометрических параметров. На схеме 1 представлены рассмотренные реагирующие системы при димеризации трифенилметильного **1** и диариламинильного **2** радикалов.

Пунктирными линиями показаны координаты реакции R путей взаимодействия радикалов. Величина R изменялась в интервале 3.00–1.40 Å с шагом 0.07 Å.

Такая модель исследования, основанная на приближении изолированной молекулы, близка по фи-

Схема 1

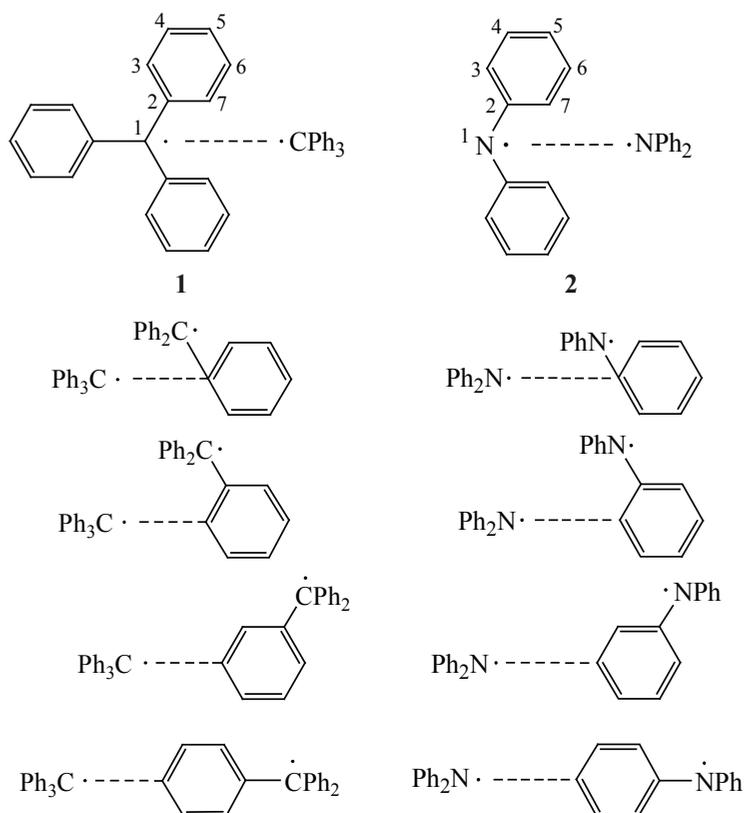
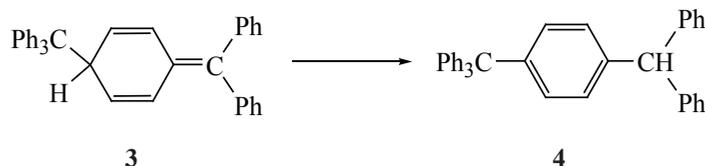


Схема 2



зическому смыслу к взаимодействию радикалов в неполярных растворителях. Поэтому ее результаты будут соотнесены с соответствующими экспериментальными данными.

Расчеты электронной структуры реагирующих систем проводились методом функционала плотности DFT с использованием гибридного функционала UB3LYP [8] в базисе 6-31G [9] в пакете прикладных программ Orca[10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для радикала **1** характерно образование несимметричного димера **3**, имеющего метиленхиноидную структуру и перегруппировывающегося в углеводород Ульмана–Борсума **4** [11] (схема 2).

Можно предположить, что симметричный димер радикала **1** – гексафенилэтан, вероятно, может быть получен восстановлением триарилкарбинола двуххлористым ванадием в сильноокислой среде [12]. Однако, стерические факторы, по-видимому, препятствуют симметричной димеризации образующихся радикалов. Поэтому значительная часть трифенилметильных радикалов выпадает из раствора в твердом виде. При растворении образующегося продукта раствор приобретает интенсивную желтую окраску, которая постепенно ослабевает в связи с образованием несимметричного димера.

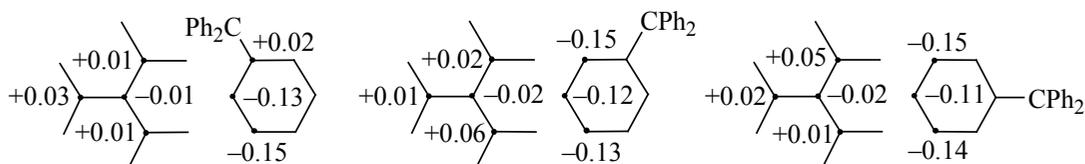
Рассмотрим, следуя схеме 1, четыре возможных взаимодействия атомов углерода при димеризации радикала **1**: $R_{C1C1'}$, $R_{C1C2'}$, $R_{C1C3'}$, $R_{C1C4'}$, $R_{C1C5'}$. В каждой точке координаты реакции проводилась оптимизация геометрии реагирующей си-

стемы и определялась ее полная энергия E_{tot} . Так как реагирующая система – бирадикал, то оптимизация проводилась для триплетного состояния $M = 3$.

Рассмотрение механизмов димеризации стабильных органических радикалов будем проводить, исходя из того, что все химические взаимодействия обуславливаются фундаментальным физическим взаимодействием – кулоновским взаимодействием эффективных зарядов атомов реагирующей системы. Величины эффективных зарядов на атомах радикала **1**, которые могут участвовать во взаимодействии при димеризации, имеют отрицательные значения. Электронейтральность радикала **1** обеспечивается положительными эффективными зарядами на атомах водорода. Однако, эффективные заряды на атомах, образующих C–C связь при димеризации, предполагают кулоновское отталкивание одноименных зарядов. Это означает, что взаимодействие атомов объемных структурных фрагментов радикала **1** предполагает учет дополнительных кулоновских взаимодействий атомов, окружающих выбранный реакционный центр. На схеме 3 показано распределение эффективных зарядов на атомах q_i (а.е.з.) в реакционной области при значении координаты реакции $R_{C1C3'} = R_{C1C4'} = R_{C1C5'} = 3.0 \text{ \AA}$.

Совокупный учет кулоновских взаимодействий реагирующих атомов и атомов, окружающих реакционный центр, осуществляется в вычислении величины E_{tot} реагирующей системы в зависимости от расположения атомов относительно друг друга (рис. 1).

Схема 3



На рис. 1 показано, что величина E_{tot} увеличивается с уменьшением расстояния $R_{C^1C^1'}$ и $R_{C^1C^2'}$, что свидетельствует о невозможности такого взаимодействия в рамках принятых предположений. Зависимости величин E_{tot} от координат $R_{C^1C^3'}$, $R_{C^1C^4'}$, $R_{C^1C^5'}$ в рассматриваемом интервале расстояний имеют экстремум, что указывает на образование переходного состояния в области $\sim 2.00 \text{ \AA}$.

Для установления структуры образующегося переходного состояния рассмотрим изменение плотности неспаренного электрона p_i на атомах реагирующей системы, зависимости которой от $R_{C^1C^3'}$, $R_{C^1C^4'}$, $R_{C^1C^5'}$ представлены на рис. 2, а–с.

При уменьшении $R_{C^1C^3'}$, $R_{C^1C^4'}$ и $R_{C^1C^5'}$ от 2.50 до 1.50 \AA происходит уменьшение суммарной плотности неспаренного электрона до нуля на одной половине образующегося димера и увеличение суммарной плотности неспаренного электрона на другой (атомы C^1-C^7). Представленные результаты можно интерпретировать, как процесс

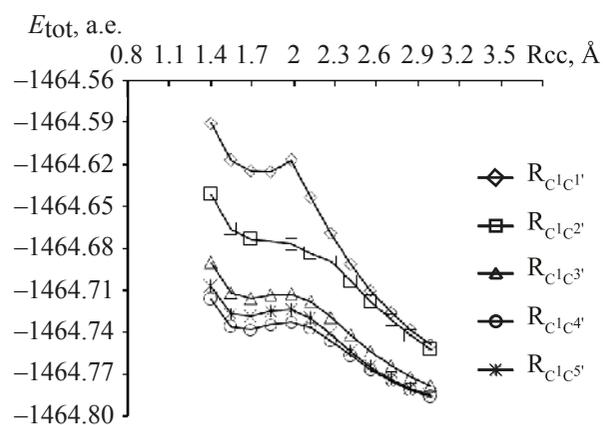


Рис. 1. Зависимости полной энергии E_{tot} реагирующей системы от координаты реакции R_{CC} при димеризации радикала 1

одноэлектронного переноса, который реализуется в интервале расстояний 2.50–1.50 \AA реагирующих атомов. Состоявшееся качественное изменение электронной структуры реагирующей системы в переходном состоянии создает условия для реком-

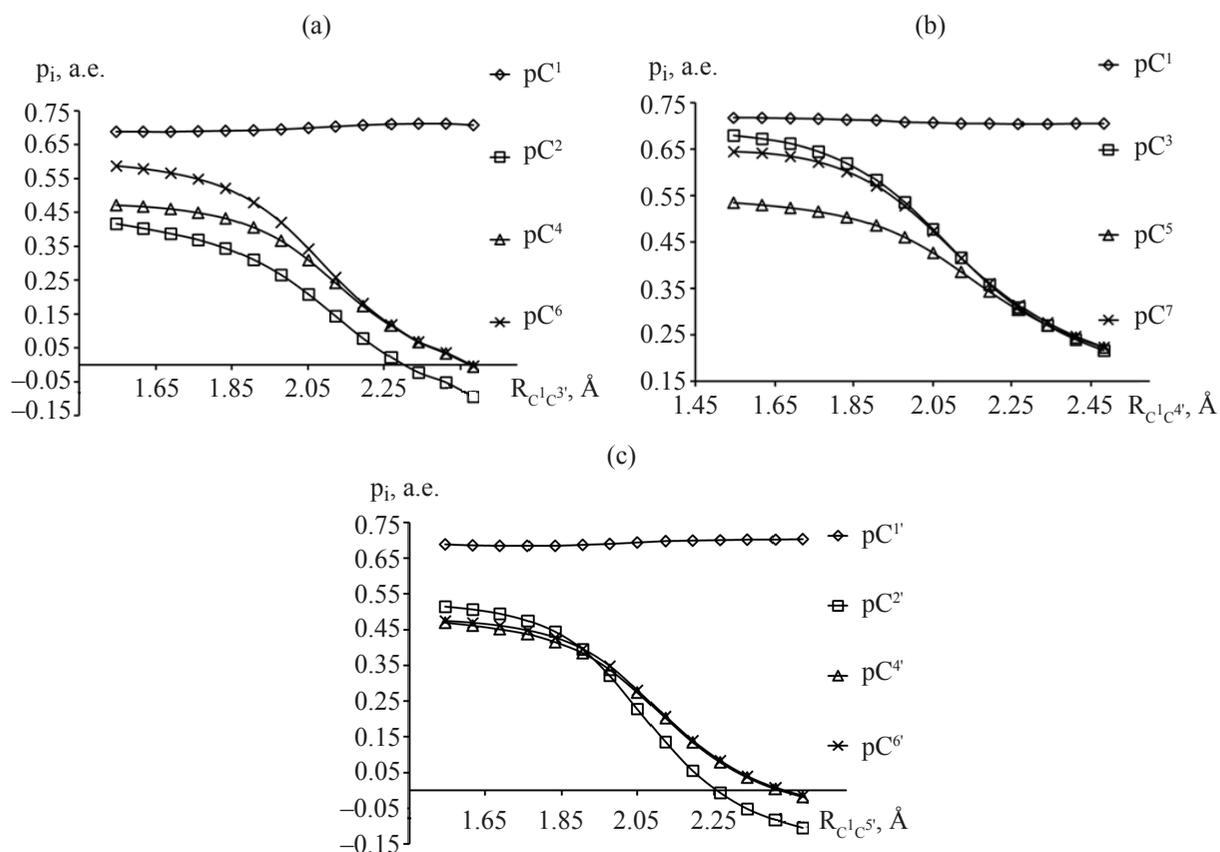


Рис. 2. Зависимости величин спиновой плотности p_i атомов от координаты реакции: (а) – $R_{C^1C^3'}$; (б) – $R_{C^1C^4'}$; (с) – $R_{C^1C^5'}$ при димеризации радикала 1

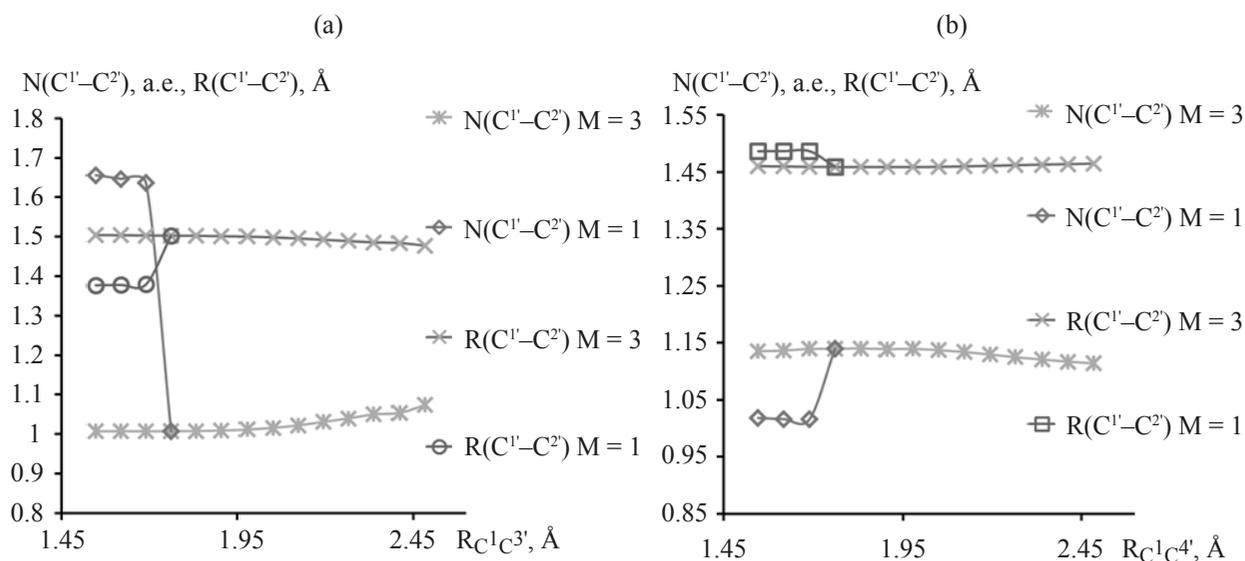


Рис. 3. Зависимости порядка связи $N(C^1-C^2)$ и длины связи $R(C^1-C^2)$ для $M=3$ и $M=1$ от координаты реакции: (а) – $R_{C^1C^3}$; (б) – $R_{C^1C^4}$ при димеризации радикала **1**

бинации неспаренных электронов с образованием синглетного электронного состояния реагирующей системы, что должно найти отражение в электронных и структурных характеристиках.

Важнейший результат одноэлектронного переноса – образование двойной связи C^1-C^2 при димеризации радикала **1** по координатам $R_{C^1C^3}$ и $R_{C^1C^5}$, в отличие от $R_{C^1C^4}$. Об этом свидетельствуют зависимости порядка связи $N(C^1-C^2)$ и длины связи $R(C^1-C^2)$ от изменения координаты реакции $R_{C^1C^3}$ и $R_{C^1C^4}$, представленные на рис. 3. Указанные характеристики в интервале $R_{CC} = 2.5$ –

1.7 Å рассчитывались для триплетного состояния ($M=3$) и в интервале 1.7–1.4 Å для синглетного состояния ($M=1$). Зависимости величин $N(C^1-C^2)$ и $R(C^1-C^2)$ по координате $R_{C^1C^5}$ аналогичны зависимостям по координате $R_{C^1C^3}$.

Таким образом, структура переходного состояния при димеризации радикала **1** с учетом переноса электрона может быть представлена на схеме 4.

Образующиеся переходные состояния в этом случае имеют иное распределение эффективных зарядов на атомах в реакционной области. На схеме 5 приведено распределение величин q_i (а.е.з.)

Схема 4

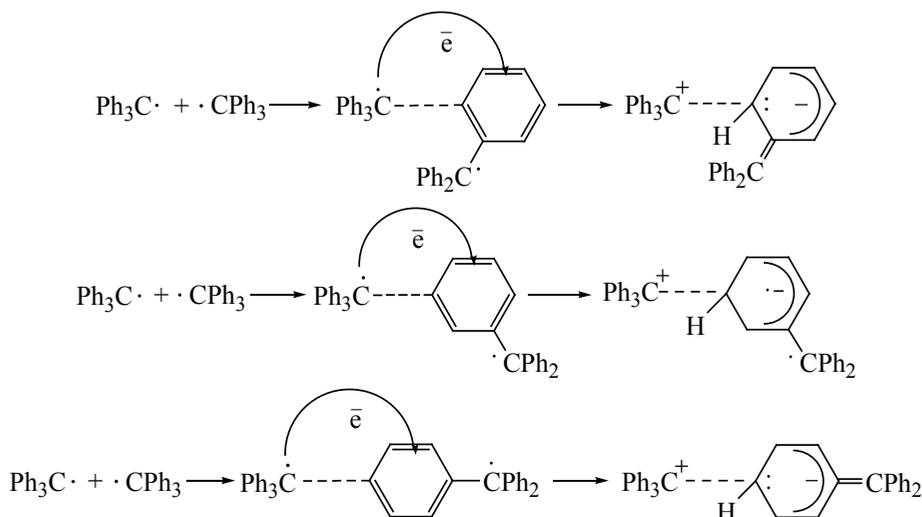
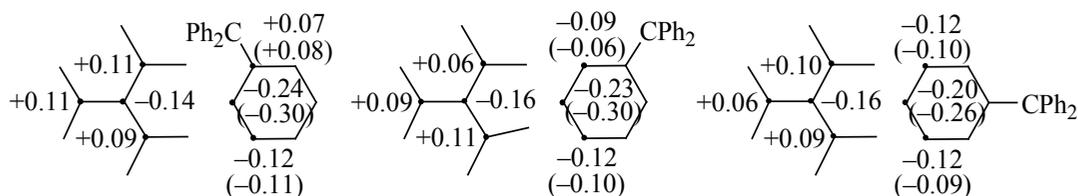


Схема 5



на атомах реакционной области для $M = 1$ при значении координаты реакции $R_{CC} = 1.7 \text{ \AA}$, в скобках – при значении 1.4 \AA .

Кулоновское взаимодействие атомов реакционной области в процессе димеризации после переноса электрона ($R_{CC} = 1.4 \text{ \AA}$) похоже на взаимодействие в начальной стадии ($R_{CC} = 1.7 \text{ \AA}$), однако величины эффективных зарядов становятся иными в бензольном кольце, которое взаимодействует с третичным атомом углерода.

Для учета совокупного кулоновского взаимодействия также были вычислены зависимости полной энергии системы в синглетном состоянии от координаты реакции R_{CC} , которое изменяется в интервале $2.0\text{--}1.4 \text{ \AA}$ с шагом 0.07 \AA (рис. 4). Кроме того, на представленные зависимости наложены зависимости величин E_{tot} , найденные для $M = 3$ в интервале $R_{CC} = 2.5\text{--}1.5 \text{ \AA}$.

Как следует из рис. 4, образование промежуточного соединения и его димера энергетически более выгодно при несимметричной димеризации в *para*-положение бензольного кольца радикала **1**. Это результат полностью соответствует экспериментальным данным [11].

Представленный выше подход исследования динамики изменения электронных характеристик в процессе реакции димеризации органических радикальных систем позволяет удовлетворительно качественно интерпретировать механизм димеризации на основе только фундаментального физического взаимодействия – кулоновского взаимодействия эффективных зарядов атомов молекулы.

Симметричный димер радикала **2** – тетрафенилгидразин получают окислением дифениламина KMnO_4 в ацетоне [13]. В то же время тетрафенилгидразин способен к диссоциации при нагревании в апротонных малополярных растворителях [14,

15] с образованием несимметричных неустойчивых димеров **5** и **6**, выступающих промежуточными продуктами в реакциях синтеза- и *o*-семидионов и их полимеров [4, 16, 17] (схема 6).

Аналогичное поведение проявляют радикалы, димеры которых представлены ниже [18–20] (схема 7).

Как и в случае радикала **1**, величины эффективных зарядов на реагирующих атомах радикала **2** так же имеют отрицательные знаки, причем заряд на атоме азота имеет существенную величину ($q_N = -0.5$ а.е.з.). Таким образом, эффективные заряды на атомах, образующих связь C–N при димеризации, предполагают отталкивание одноименных зарядов. Расширение реакционной области, представленной на схеме 8 ($R_{NC} = 3.0 \text{ \AA}$), также не предполагает димеризации благодаря кулоновскому взаимодействию между реагирующими атомами.

На рис. 5 представлены зависимости E_{tot} от R_{NN} и R_{NC} для взаимодействий $N^1\text{--}N^1$, $N^1\text{--}C^3$, $N^1\text{--}C^4$,

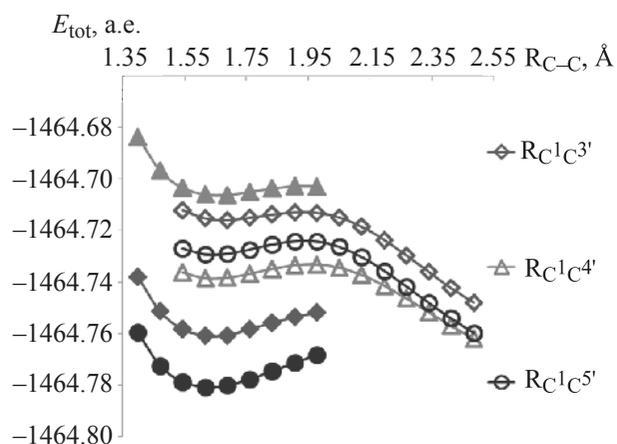


Рис. 4. Зависимости полной энергии E_{tot} реагирующей системы от координаты реакции R_{CC} в интервале $2.5\text{--}1.5 \text{ \AA}$ для $M=3$ (светлые знаки) и в интервале $2.0\text{--}1.4 \text{ \AA}$ для $M=1$ (затемненные знаки) при димеризации радикала **1**

Схема 6

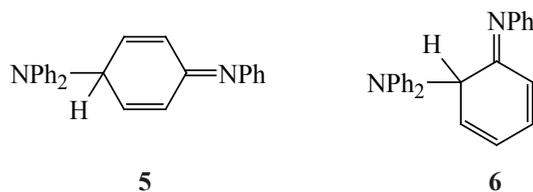


Схема 7

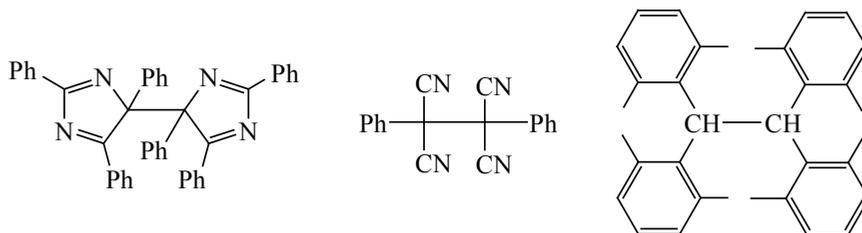
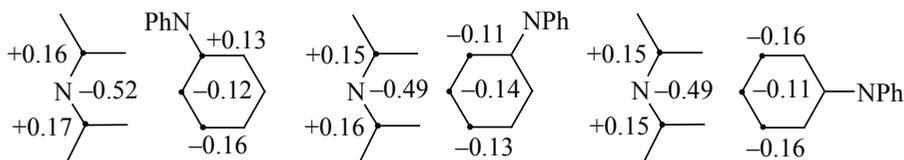


Схема 8



N^1-C^5' при димеризации радикала **2** в триплетном состоянии ($M = 3$). Координаты реакции R_{NN} и R_{NC} изменялись в интервале 3.00–1.40 Å с шагом 0.07 Å.

Как следует из рис. 5, происходит увеличение величины E_{tot} с уменьшением расстояния R , что соответствует реализуемым кулоновским взаимодействиям атомов реакционной области, представленным на схеме 8. Однако, зависимости E_{tot} от $R_{N^1C^3'}$, $R_{N^1C^4'}$, $R_{N^1C^5'}$ имеют экстремумы в области

1.8–1.9 Å, что свидетельствует об образовании переходного состояния с существенным изменением электронного состояния реагирующей системы.

Для установления структуры переходного состояния рассмотрим изменение плотности неспаренного электрона p_i на атомах реагирующих систем в зависимости от $R_{N^1C^3'}$, $R_{N^1C^4'}$, $R_{N^1C^5'}$ (рис. 6).

При уменьшении величины R_{NC} до 1.5 Å происходит уменьшение до нуля плотности неспаренного электрона, локализованной на атомах первой половины димера независимо от направления димеризации. В то же время наблюдается увеличение плотности неспаренного электрона на атомах второй половины димера. Более существенное увеличение плотности неспаренного электрона происходит на атомах $C^{2'}$, $C^{4'}$, $C^{6'}$ при димеризации по связям $N^1-C^{3'}$ и $N^1-C^{5'}$, на атомах $C^{3'}$, $C^{5'}$, $C^{7'}$ при димеризации по связи $N^1-C^{4'}$.

Представленные выше результаты можно интерпретировать как одноэлектронный перенос от одного взаимодействующего радикала к другому, который реализуется в интервале изменения величины R_{NC} , равной 2.00–1.50 Å. Изменение элек-

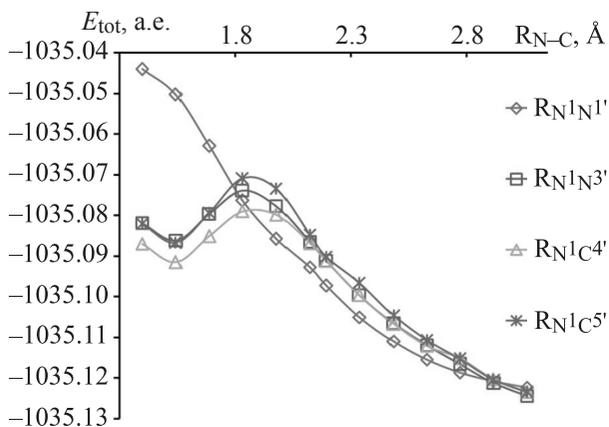


Рис. 5. Зависимости полной энергии E_{tot} реагирующей системы от координат реакции R_{NN} и R_{NC} при димеризации радикала **2**

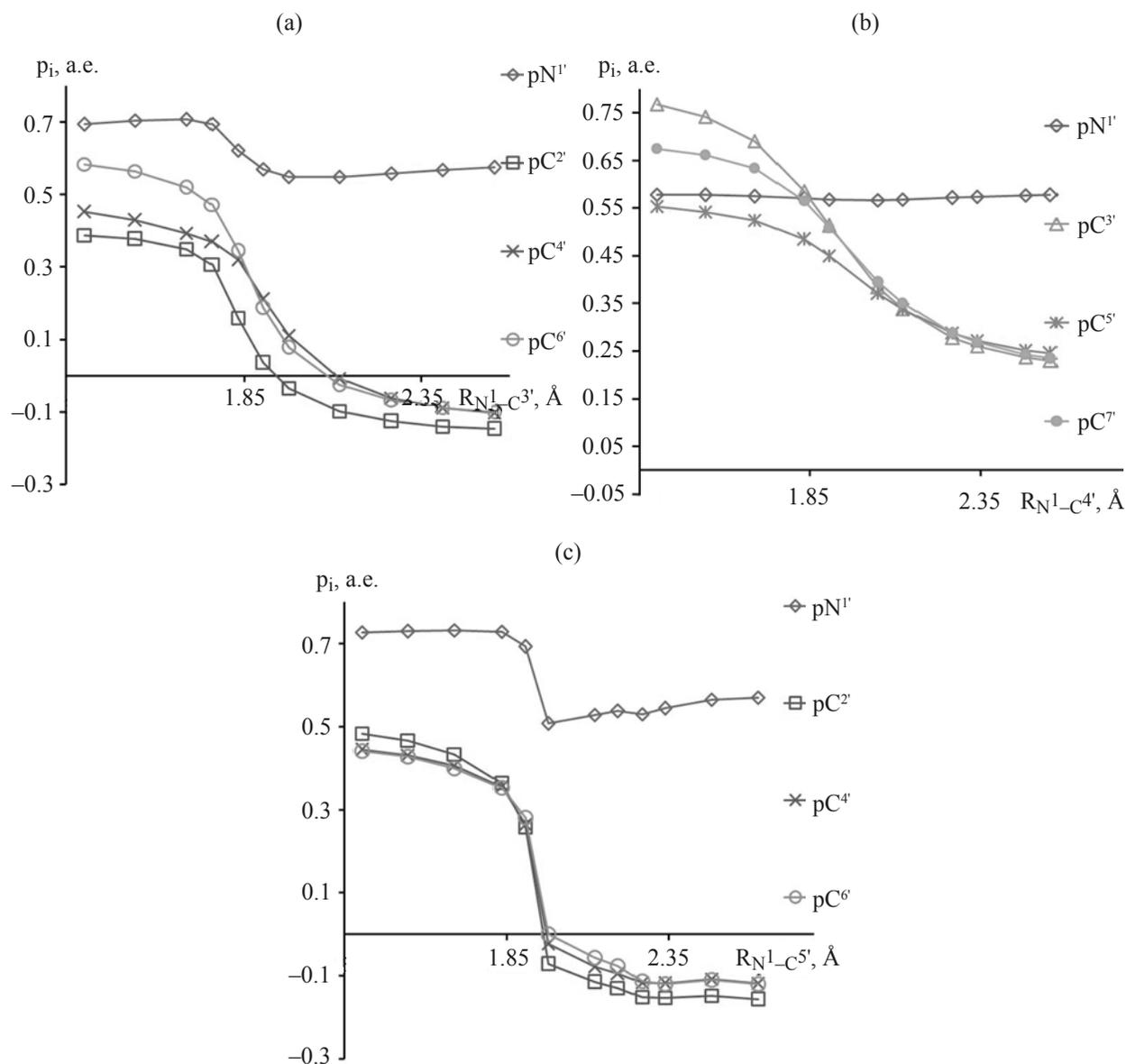


Рис. 6. Зависимости величин плотности неспаренного электрона атомов p_i от координаты реакции: (а) – $R_{N^1C^3}$; (б) – $R_{N^1C^4}$; (с) – $R_{N^1C^5}$ при димеризации радикала **2**

тронного состояния промежуточного соединения создает условия для рекомбинации неспаренных электронов с образованием синглетного электронного состояния ($M = 1$) реагирующей системы, приводящей к изменению электронных и структурных характеристик в промежуточном соединении.

Для исследования изменения электронных и структурных характеристик в промежуточном состоянии вычислим зависимости порядка связи $N(N^1-C^2)$ и длины связи $R(N^1-C^2)$ от изменения координаты реакции $R_{N^1C^3}$ и $R_{N^1C^4}$ в интервале

3.0–1.7 Å для триплетного состояния ($M = 3$) и в интервале 1.7–1.4 Å для синглетного состояния ($M = 1$) (рис. 7). Зависимости величин $N(N^1-C^2)$ и $R(N^1-C^2)$ по координате $R_{N^1C^5}$ аналогичны зависимостям по координате $R_{N^1C^3}$. Как видно из полученных результатов, одноэлектронный перенос приводит к образованию двойной связи N^1-C^2 при димеризации радикала **2** по координате реакции $R_{N^1C^3}$ и $R_{N^1C^5}$.

Таким образом, структура переходного состояния при димеризации радикала **2** с учетом переноса электрона может быть представлена на схеме 9.

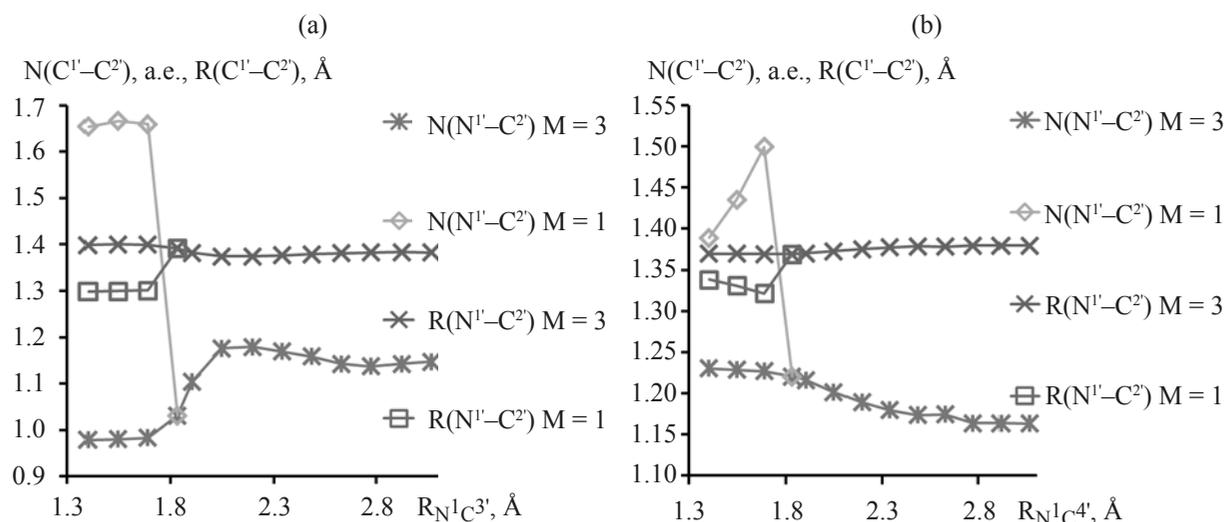


Рис. 7. Зависимости порядка связи $N(N^1-C^2)$ и длины связи $R(N^1-C^2)$ для $M=3$ и $M=1$ от координаты реакции: (a) – $R_{N^1C^3}$; (b) – $R_{N^1C^4}$ при димеризации радикала 2

Естественно, что образующиеся переходные состояния имеют иное распределение эффективных зарядов в реакционной области. На схеме 10 представлено распределение величин q_i (а.е.з) на атомах реакционной области взаимодействующих радикалов для синглетного состояния реагирующей системы при значении координаты реакции $R_{NC} = 2.0$ Å, в скобках – при значении 1.4 Å.

Сравнивая данные, представленные на схемах 8 и 10, можно видеть, что распределение эффективных зарядов на атомах реакционной области изменилось в результате состоявшегося одноэлек-

Схема 9

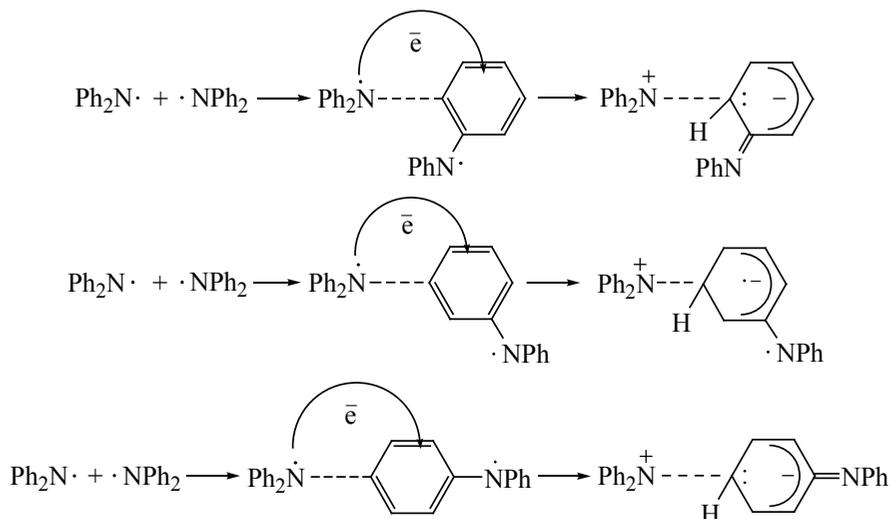
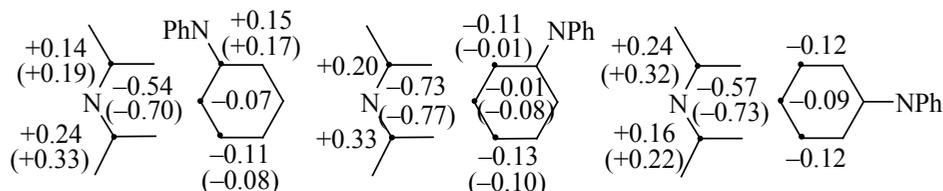


Схема 10



тронного переноса. Эти изменения создают более благоприятное распределение эффективных зарядов для кулоновского взаимодействия в реакционной области при димеризации по связям $N^1-C^{3'}$ и $N^1-C^{5'}$.

Для учета совокупного кулоновского взаимодействия были вычислены зависимости полной энергии E_{tot} реагирующей системы в синглетном состоянии от координаты реакции R_{NC} , которая изменяется в интервале 2.00–1.40 Å с шагом 0.07 Å (рис. 8). Кроме того, на зависимости E_{tot} от R_{NC} наложены зависимости E_{tot} , найденные для триплетного состояния реагирующей системы в интервале $R_{NC} = 2.5-1.5$ Å.

Как следует из рис. 8, значения E_{tot} при образовании промежуточных состояний и их димеров при несимметричной димеризации в *n*- и *o*-положения бензольного кольца радикала **2** – сопоставимые величины. Полученные результаты соответствуют экспериментальным данным [16–18].

ВЫВОДЫ

Несимметричная димеризация стабильных органических радикалов обеспечивается кулоновским взаимодействием эффективных зарядов атомов, которое усиливается переносом электрона от атома-донора одного радикала к атому-акцептору другого радикала. Существование одноэлектронного переноса, как необходимого естественного процесса при несимметричной димеризации, позволяет понять роль природы растворителя при взаимодействии радикалов между собой.

Одноэлектронный перенос представляет собой квантовый эффект преодоления дуальной частицей потенциального барьера. Существенное изменение полярности растворителя также существенно изменяет характеристики потенциального барьера, коэффициент прозрачности которого весьма мал в высокополярных средах. Поэтому в полярных средах несимметричная димеризация радикалов отсутствует из-за маловероятного протекания одноэлектронного переноса.

Естественно, что при симметричной димеризации одноэлектронный перенос не происходит, так как невозможно выделить на координате реакции атом-донор и атом-акцептор. В то же время

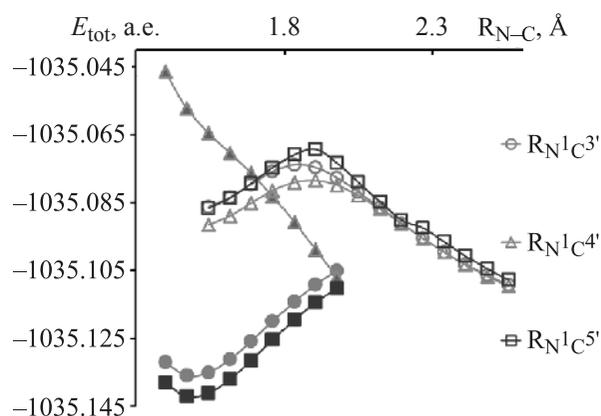


Рис. 8. Зависимости полной энергии E_{tot} реагирующей системы от координаты реакции R_{NC} в интервале 2.5–1.5 Å для $M = 3$ (светлые знаки) и в интервале 2.00–1.40 Å для $M = 1$ (затемненные знаки) при димеризации радикала **2**

полученные результаты показали, что распределение эффективных зарядов на атомах радикалов чувствительно к внешним воздействиям. Можно предположить, что в высокополярных средах происходит существенное изменение распределения эффективных зарядов на атомах реакционной области, которое обеспечивает реализацию кулоновского взаимодействия, приводящего к образованию симметричных димеров.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Худяков И.В., Левин П.П., Кузьмин В.А. *Усп. хим.* **1980**, *49*, 1990–2031. [Khudyakov I.V., Levin P.P., Kuz'min V.A. *Russ. Chem. Rev.* **1980**, *49*, 982–1002.] doi 10.1070/RC1980v049n10ABEH002523
2. Танасейчук Б.С. *ЖОрХ.* **2004**, *40*, 629–632. [Tanaseichuk B.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 603–606.] doi 10.1023/B:RUJO.0000036094.21048.63
3. Розанцев Э.Г., Шолле В.Д. *Органическая химия свободных радикалов*. М.: Химия, **1979**.
4. Welzel P., Dietz C., Echardt G. *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 3550–3565. doi 10.1002/cber.19751081117
5. Musso H. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2881–2886. doi 10.1002/cber.19590921134
6. Томилин О.Б., Танасейчук Б.С., Бояркина О.В. *ЖОрХ.* **2016**, *52*, 1584–1593. [Tomilin O.B., Tanaseichuk B.S., Boyarkina O.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1576–1586.] doi 10.1134/S1070428016110051

7. Томилин О.Б., Бояркина О.В., Танасейчук Б.С. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 1813–1823. [Tomilin O.B., Boyarkina O.V., Tanaseichuk B.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 2049–2056.] doi 10.1134/S1070428020120015
8. Stephens P.J., Devlin F.J., Chabrowski C.F., Frisch M.J. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623–11627. doi 10.1021/j100096a001
9. Hehre W.J., Ditchfield R., Pople J.A. *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257–2261. doi 10.1063/1.1677527
10. Neese F. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **2012**, *2*, 73–78. doi 10.1002/wcms.81
11. Takeuchi H., Nagai T., Tokura N. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1971**, *44*, 753–756. doi 10.1246/bcsj.44.753
12. Conant J.B., Small L.F., Taulor B.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1925**, *47*, 1959–1974. doi 10.1021/ja01684a026
13. Гатгерман Л., Виланд Г. *Практические работы по органической химии*. М.: ГХН, **1948**.
14. Cain C.K., Wisclogle F.Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 1163–1169. doi 10.1021/ja01862a050
15. Танасейчук Б.С., Живечкова Л.А., Ермишов А.Ю. *ЖОрХ*. **1972**, *8*, 758–760.
16. Welzel P., Günter L., Eckhardt G. *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 3624–3639. doi 10.1002/cber.19741071116
17. Wieland H. *Lieb. Ann.* **1911**, *381*, 200–216. doi 10.1002/jlac.19113810203
18. White D.M., Sonnenberg J. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3825–3829. doi 10.1021/ja00968a027
19. Hartzler H.D. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2654–2658. doi 10.1021/jo01346a047
20. Lankamp H., Nauta W.Th., MacLean C. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 249–254. doi 10.1016/S0040-4039(00)75598-5

About the Mechanism of Dimerization of Stable Organic Radicals

O. B. Tomilin*, O. V. Boyarkina**, and B. S. Tanaseichuk

Mordovian State University, ul. Bolshevistskaya, 68, Saransk, 430005 Russia
e-mail: *tomilinob@mail.ru; **boyarkinaov@mail.ru

Received January 14, 2021; revised January 23, 2021; accepted January 24, 2021

In the case of asymmetric dimerization of triphenylmethyl and diarylaminy radicals, the dynamics of the change in the density distribution of an unpaired electron versus the reaction coordinate corresponds to one-electron transfer from an atom that is a formal carrier of an unpaired electron to the benzene ring. The regularities of the formation of dimerization products are determined by the Coulomb interaction of effective charges on the atoms of the reacting system. In polar media, the transparency coefficient of the potential barrier to one-electron transfer decreases, which determines the absence of asymmetric dimerization of radicals.

Keywords: stable organic radicals, asymmetric dimerization, one-electron transfer, Coulomb interaction, reaction coordinate

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН И ИХ ИЗОСТЕРИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ФРАГМЕНТЫ: IX.¹ 1-(1,7,7-ТРИМЕТИЛБИЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТАН-2-ИЛ)-3-*R* МОЧЕВИНЫ И ТИОМОЧЕВИНЫ

© 2021 г. Я. П. Кузнецов^a, Е. К. Дегтяренко^a, В. В. Бурмистров^a, М. Х. Аббас Саиф^a, Д. А. Питушкин^b, А. А. Вернигора^a, Г. М. Бутов^{b, *}

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

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

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

Поступила в редакцию 28.12.2020 г.

После доработки 11.01.2021 г.

Принята к публикации 12.01.2021 г.

Для оценки энантиомерной стереоспецифичности у растворимой эпексидгидролазы человека (hsEH) синтезированы 1,3-дизамещённые мочевины и тиомочевины, содержащие в своей структуре оптически активную бициклическую липофильную группу природного происхождения по реакции (*R*, *S* и *R/S*)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин с ароматическими изоцианатами и изотиоцианатами с выходами до 85% и 88% соответственно. Синтезированные соединения – перспективные ингибиторы репликации РНК-вирусов и hsEH.

Ключевые слова: природные соединения, бицикло[2.2.1]гептан, изоцианат, изотиоцианат, мочевина, галогенсодержащие ароматические изоцианаты, растворимая эпексидгидролаза, оптическая изомерия, рацемат

DOI: 10.31857/S0514749221040030

ВВЕДЕНИЕ

Современная медицинская химия во многом опирается на принципы комбинаторной химии [2]. Поэтому к реакциям, используемым для синтеза потенциально биологически активных соединений, предъявляются требования по простоте синтеза и выделения, а также возможности получения большого числа продуктов из ограниченного числа исходных реагентов [3].

Двух [4] и трехкомпонентные [5] способы получения 1,3-дизамещённых мочевины вполне удов-

летворяют указанным требованиям, а простота выделения позволяет получать чистые продукты, не прибегая к колоночной хроматографии и другим трудоемким способам очистки.

Кроме того, мочевины обладают широким спектром биологически активных свойств, а также – универсальные строительные блоки для синтеза разнообразных биологически активных соединений [6]. 1,3-Дизамещённые мочевины – наиболее эффективные ингибиторы растворимой эпексидгидролазы человека (sEH), перспективные мишени в терапии гипертонических, воспалительных и болевых состояний [7–9]. Следует доба-

¹ Сообщение VIII см. [1].

вить, что мочевины и тиомочевины, полученные на основе борниламина проявляют фунгицидную и инсектицидную активность [10]. Амиды, полученные на основе 3-экзо-аминоизоборнеола, проявили заметную антибактериальную активность в отношении эталонного штамма H37Rv и штамма с множественной лекарственной устойчивостью 43 *Mycobacterium tuberculosis* [11].

Применение природных строительных блоков при создании лекарственных средств – перспективное научное направление [12, 13]. Недостаток некоторых природных соединений (в контексте их применения в медицинской химии) – наличие у них оптических изомеров. *R*- и *S*-энантиомеры могут значительно отличаться по биологической активности, а применение рацематов в медицине ограничено [14].

Известно, что у некоторых белков наблюдается энантиомерная стереоспецифичность. Сообщается что, конфигурация молекулы имеет решающее значение в проявлении биологической активности: (*S,S*)-2,2'-(1,2-этандиндиимино)бис(1-бутанол) имеет активность приблизительно до 500 раз выше, чем у (*R,R*)-энантиомера [15].

Ранее нами была обнаружена энантиомерная стереоспецифичность у hsEH [16]. *S*-Энантиомер 1-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(2-фторфенил) мочевины проявляет в 14 раз более высокую ингибирующую активность по сравнению с *R*-энантиомером. Поэтому дальнейшее изучение энантиомерной стереоспецифичности у hsEH – актуальная задача.

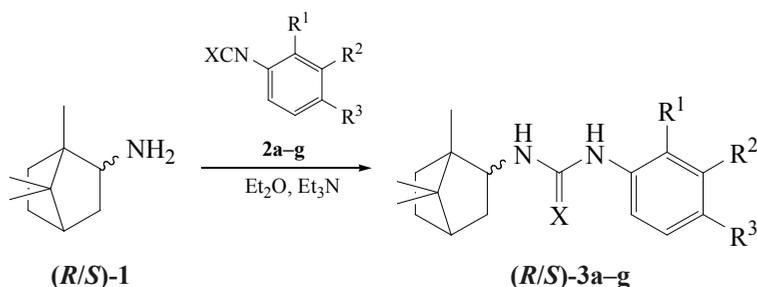
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Осуществлен синтез серии 1,3-дизамещенных мочевинов **3a–d** и тиомочевинов **3e–g** на основе рацемического, а также (*S*)- и (*R*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина (**1**), а также ароматических изоцианатов **2a–d** и изотиоцианатов **2e–g**, замещенные фтором и хлором по ароматическому кольцу (схема 1).

Образование соединений **3a–g** протекает с приемлемым выходом при проведении реакции в диэтиловом эфире. Исходные изоцианаты и изотиоцианаты хорошо растворимы в эфире, как и 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин (**1**), поэтому применение ДМФА в качестве растворителя не требуется. Хотя гидрохлорид соединения **1** не растворим в эфире, однако при добавлении триэтиламина происходит образование гомогенной системы. Затем после добавления в реакционную массу изоцианата практически сразу наблюдается начало выпадения осадка целевой мочевины. В случае тиомочевинов, выпадение осадка начинается через ~30 мин после смешения реагентов.

Структуру полученных соединений подтверждали методом ЯМР-спектроскопии ^1H , ^{13}C , а также масс-спектрометрией. В спектрах ЯМР ^1H соединений **3a–d** присутствует характерный сигнал в области 6.18–7.06 м.д. соответствующий протону NH-мочевинной группы, связанной с бициклическим фрагментом и сигнал в области 8.03–8.55 м.д. соответствующий протону NH-мочевинной группы, связанной с ароматическим кольцом. В спектрах тиомочевинов **3e–g** аналогичные сигналы находятся в области 7.75–7.99 и 9.47–

Схема 1



$\text{R}^2 = \text{F}$, $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{X} = \text{O}$ (**3a**), $\text{R}^3 = \text{F}$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{O}$ (**3b**), $\text{R}^1 = \text{Cl}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{X} = \text{O}$ (**3c**),
 $\text{R}^2 = \text{Cl}$, $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{X} = \text{O}$ (**3d**), $\text{R}^2 = \text{F}$, $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{X} = \text{S}$ (**3e**), $\text{R}^3 = \text{F}$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{S}$ (**3f**),
 $\text{R}^2 = \text{Cl}$, $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{X} = \text{S}$ (**3g**).

Коэффициенты липофильности, температуры плавления и выходы синтезированных соединений **3a–g**

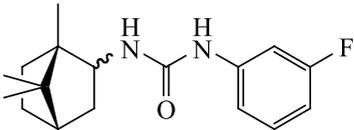
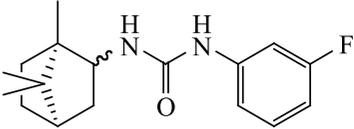
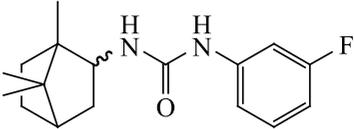
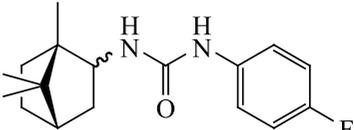
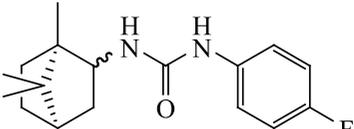
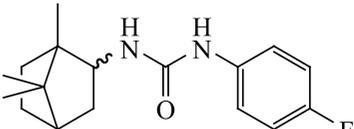
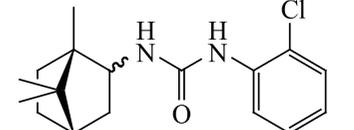
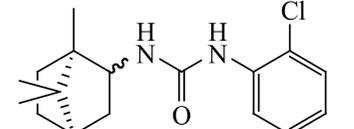
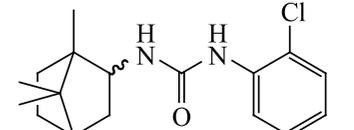
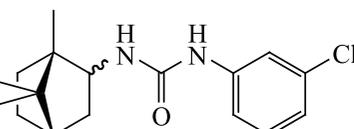
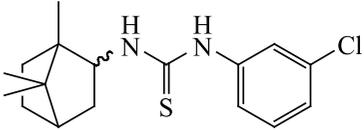
№	Структура	Mr	log P ^a	t _{пл} , °C	Выход, %
(S)-3a		290	4.25	230–231	66
(R)-3a		290	4.25	235–236	57
R/S-3a		290	4.25	222–223	74
(S)-3b		290	4.27	211–212	81
(R)-3b		290	4.27	213–214	85
R/S-3b		290	4.27	200–201	77
(S)-3c		306	4.74	213–214	77
(R)-3c		306	4.74	214–215	55
R/S-3c		306	4.74	209–210	77
(S)-3d		306	4.76	181–182	69

Таблица. (продолжение).

№	Структура	Mr	log P ^a	t _{пл} , °C	Выход, %
(R)-3d		306	4.76	183–184	74
R/S-3d		306	4.76	155–156	64
(S)-3e		306	4.15	117–118 разл.	76
(R)-3e		306	4.15	113–114 разл.	44
R/S-3e		306	4.15	116–117 разл.	72
(S)-3f		306	4.18	100–101 разл.	73
(R)-3f		306	4.18	98–99 разл.	74
R/S-3f		306	4.18	99–100 разл.	88
(S)-3g		322	4.67	95–96 разл.	74
(R)-3g		322	4.67	83–84 разл.	77

Таблица. (продолжение).

№	Структура	Mr	log P ^a	t _{пл.} , °C	Выход, %
R/S-3g		322	4.67	87–88 разл.	82

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

9.76 м.д. В спектре ЯМР ¹⁹F соединения **3a** присутствует сигнал в области –112.42 м.д., в спектре соединения **3e** в области –112.58 м.д., которые соответствуют атому фтора в положении 2 ароматического кольца. Аналогично в спектрах ЯМР ¹⁹F соединений **3b** и **3f** присутствуют сигналы в области –122.84 и –119.11 м.д. соответственно, которые характерны для атома фтора в положении 4 ароматического кольца. При этом сдвиг не зависит от оптической конфигурации соответствующего соединения.

Коэффициент липофильности соединений, содержащих 1,7,7-триметилбicyclo[2.2.1]гептильный фрагмент на 1.13 единиц ниже, чем у соединений, содержащих адамантильную и 4-трифторметоксифенильную липофильные группы (см. таблицу) [16]. При замене кислорода на серу коэффициент липофильности снижается на ~0.1 единицу.

Различие в температурах плавления между R и S изомерами мочевины **3a–d** составляет 1–5°C (R-изомер имеет более высокую температуру плавления). Температура плавления рацемата в среднем на ~14°C ниже, чем у каждого из чистых энантиомеров, что вероятно связано с меньшей регулярностью рацемической смеси, что обуславливает наличие меньшего числа межмолекулярных связей. Тиомочевина **3e–g** плавятся при более низких температурах, чем аналогичные мочевины, однако они плавятся с разложением.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные 3-хлорфенилизоцианат (99%, CAS 2909-38-8), 3-фторфенилизоцианат (99%, CAS 404-72-8), 4-фторфенилизоцианат (98%, CAS 1544-68-9), 3-хлорфенилотиоцианат (98%, CAS 2392-68-9), триэтиламин (BioUltra ≥99.5%, CAS 121-44-8), ДМФА (Anhydrous 99.8%, CAS 68-12-2) производства фирмы «Sigma-Aldrich»; 3-фторфенилизоцианат (97+%, CAS 404-71-7), 4-фторфе-

нилизоцианат (98+%, CAS 1195-45-5), 2-хлорфенилизоцианат (98%, CAS 3320-83-0) производства фирмы Alfa Aesar использовали без очистки. Исходные R, S и рацемический 1,7,7-триметилбicyclo[2.2.1]гептан-2-амин получены по известной методике [17].

Строение полученных соединений подтверждали с помощью ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и элементного анализа. Масс-спектры регистрировали на хромато-масс-спектрометре «Agilent GC 5975/MSD 7820» (Agilent Technologies, США). ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F выполнены на Bruker Avance 600 (Bruker Corporation, США) в растворителе DMSO-*d*₆; химические сдвиги ¹H приведены относительно SiMe₄. Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400» (Perkin-Elmer, США). Температуры плавления определены на приборе OptiMelt MPA100 (Stanford Research Systems, США).

(S)-1-(1,7,7-Триметилбicyclo[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(3-фторфенил) мочевины [(S)-3a]. К 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (S)-1,1,7-триметилбicyclo [2.2.1]гептан-2-амина [(S)-1] в 5 мл диэтилового эфира прибавляли 0.14 г (1.05 ммоль) 3-фторфенил изоцианата (**2a**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали 1 н HCl, а затем водой. Эфирный раствор упаривали, добавляли к 5 мл 1 н HCl и перемешивали еще 30 мин. Осадок отфильтровывали, промывали водой и объединяли с первым осадком. Выход 0.2014 г (66%), т.пл. 230–231°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.75 с (3H, CH₃), 0.86 с (3H, CH₃), 0.91 с (3H, CH₃), 1.13–1.20 м (1H, CH₂), 1.27–1.34 м (1H, CH₂), 1.49–1.55 м (1H, CH₂), 1.60–1.65 м (2H, CH₂), 1.68–1.76 м (1H, CH₂), 2.21–2.27 м [1H, CH–C(CH₃)₂], 3.93–3.99 м (1H, CHNH), 6.29

д (1H, CHNН, J 8.8 Гц), 6.68 т.д (1H, 4-Н аром, J_{HH} 8.4, 2.6 Гц), 6.96–6.98 м (1H, 6-Н аром.), 7.20–7.26 м (1H, 5-Н аром.), 7.43–7.48 м (1H, 2-Н аром.), 8.52 с (1H, NH–Ph–F). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: –112.42 (1F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 290 (12.0) $[M]^+$, 207 (12.0) $[\text{C}_4\text{H}_6\text{–NH–C(O)–NH–Ph–F}]^+$, 180 (5.0) $[\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{–NH–CO}]^+$, 153 (5.0) $[\text{NH–C(O)–NH–Ph–F}]^+$, 137 (10.0) $[\text{C}_{10}\text{H}_{17}]^+$, 110 (100) $[\text{NH–Ph–F}]^+$, 95 (25.0) $[\text{F–Ph}]^+$, 83 (8.0) $[\text{C}_6\text{H}_{11}]^+$, 43 (12.0) $[\text{C}_3\text{H}_7]^+$. Найдено, %: С 70.30; Н 7.95; N 9.68; F 6.51. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 70.32; Н 7.98; N 9.65; F 6.54. M 290.38.

(R)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(3-фторфенил) мочеви́на [(R)-3a]. Получена аналогично соединению **(S)-3a** из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида **(R)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(R)-1]**, 0.14 г (1.05 ммоль) 3-фторфенил изоцианата (**2a**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.1731 г (57%), т.пл. 235–236°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.75 с (3H, CH_3), 0.86 с (3H, CH_3), 0.91 с (3H, CH_3), 1.13–1.20 м (1H, CH_2), 1.27–1.34 м (1H, CH_2), 1.49–1.55 м (1H, CH_2), 1.60–1.65 м (2H, CH_2), 1.68–1.76 м (1H, CH_2), 2.21–2.27 м $[\text{1H, CH–C(CH}_3)_2]$, 3.93–3.99 м (1H, CHNH), 6.29 д (1H, CHNН, J 8.8 Гц), 6.68 т.д (1H, 4-Н аром., J_{HH} 8.4, 2.6 Гц), 6.96–6.98 м (1H, 6-Н аром.), 7.20–7.26 м (1H, 5-Н аром.), 7.43–7.48 м (1H, 2-Н аром.), 8.52 с (1H, NH–Ph–F). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: –112.42 (1F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 290 (12.0) $[M]^+$, 207 (12.0) $[\text{C}_4\text{H}_6\text{–NH–C(O)–NH–Ph–F}]^+$, 180 (5.0) $[\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{–NH–CO}]^+$, 153 (5.0) $[\text{NH–C(O)–NH–Ph–F}]^+$, 137 (10.0) $[\text{C}_{10}\text{H}_{17}]^+$, 110 (100) $[\text{NH–Ph–F}]^+$, 95 (25.0) $[\text{F–Ph}]^+$, 83 (8.0) $[\text{C}_6\text{H}_{11}]^+$, 43 (12.0) $[\text{C}_3\text{H}_7]^+$. Найдено, %: С 70.29; Н 7.96; N 9.69; F 6.50. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 70.32; Н 7.98; N 9.65; F 6.54. M 290.38.

(R/S)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(3-фторфенил) мочеви́на (R/S)-3a). Получена аналогично соединению **(S)-3a** из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида **(R/S)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина (R/S)-1)**, 0.14 г (1.05 ммоль) 3-фторфенил изоцианата (**2a**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.2278 г (74%), т.пл. 222–223°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.75 с (3H, CH_3), 0.86 с (3H, CH_3), 0.91 с (3H, CH_3), 1.13–1.20

м (1H, CH_2), 1.27–1.34 м (1H, CH_2), 1.49–1.55 м (1H, CH_2), 1.60–1.65 м (2H, CH_2), 1.68–1.76 м (1H, CH_2), 2.21–2.27 м $[\text{1H, CH–C(CH}_3)_2]$, 3.93–3.99 м (1H, CHNH), 6.29 д (1H, CHNН, J 8.8 Гц), 6.68 т.д (1H, 4-Н аром., J_{HH} 8.4, 2.6 Гц), 6.96–6.98 м (1H, 6-Н аром.), 7.20–7.26 м (1H, 5-Н аром.), 7.43–7.48 м (1H, 2-Н аром.), 8.52 с (1H, NH–Ph–F). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: –112.42 (1F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 290 (12.0) $[M]^+$, 207 (12.0) $[\text{C}_4\text{H}_6\text{–NH–C(O)–NH–Ph–F}]^+$, 180 (5.0) $[\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{–NH–CO}]^+$, 153 (5.0) $[\text{NH–C(O)–NH–Ph–F}]^+$, 137 (10.0) $[\text{C}_{10}\text{H}_{17}]^+$, 110 (100) $[\text{NH–Ph–F}]^+$, 95 (25.0) $[\text{F–Ph}]^+$, 83 (8.0) $[\text{C}_6\text{H}_{11}]^+$, 43 (12.0) $[\text{C}_3\text{H}_7]^+$. Найдено, %: С 70.29; Н 7.96; N 9.69; F 6.50. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 70.32; Н 7.98; N 9.65; F 6.54. M 290.38.

(S)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(4-фторфенил) мочеви́на [(S)-3b]. Получена аналогично соединению **(S)-3a** из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида **(S)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(S)-1]**, 0.14 г (1.05 ммоль) 4-фторфенил изоцианата (**2b**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.2485 г (81%), т.пл. 211–212°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.75 с (3H, CH_3), 0.86 с (3H, CH_3), 0.91 с (3H, CH_3), 1.14–1.20 м (1H, CH_2), 1.27–1.33 м (1H, CH_2), 1.49–1.55 м (1H, CH_2), 1.61–1.65 м (2H, CH_2), 1.68–1.75 м (1H, CH_2), 2.21–2.27 м $[\text{1H, CH–C(CH}_3)_2]$, 3.96 д.д.д.д (1H, CHNH, J_{HH} 11.0, 8.8, 4.6, 2.2 Гц), 6.18 д (1H, CHNН, J 8.7 Гц), 7.03–7.06 м (2H, 3,5-Н аром.), 7.35–7.39 м (2H, 2,6-Н аром.), 8.31 с (1H, NH–Ph–F). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: –122.84 (1F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 290 (12.0) $[M]^+$, 207 (12.0) $[\text{C}_4\text{H}_6\text{–NH–C(O)–NH–Ph–F}]^+$, 180 (5.0) $[\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{–NH–CO}]^+$, 153 (5.0) $[\text{NH–C(O)–NH–Ph–F}]^+$, 137 (10.0) $[\text{C}_{10}\text{H}_{17}]^+$, 110 (100) $[\text{NH–Ph–F}]^+$, 95 (25.0) $[\text{F–Ph}]^+$, 83 (8.0) $[\text{C}_6\text{H}_{11}]^+$, 43 (12.0) $[\text{C}_3\text{H}_7]^+$. Найдено, %: С 70.30; Н 7.97; N 9.62; F 6.52. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 70.32; Н 7.98; N 9.65; F 6.54. M 290.38.

(R)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(4-фторфенил) мочеви́на [(R)-3b]. Получена аналогично соединению **(S)-3a** из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида **(R)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(R)-1]**, 0.14 г (1.05 ммоль) 4-фторфенил изоцианата (**2b**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.2597 г (85%), т.пл. 213–214°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ ,

м.д.: 0.75 с (3H, CH₃), 0.86 с (3H, CH₃), 0.91 с (3H, CH₃), 1.14–1.20 м (1H, CH₂), 1.27–1.33 м (1H, CH₂), 1.49–1.55 м (1H, CH₂), 1.61–1.65 м (2H, CH₂), 1.68–1.75 м (1H, CH₂), 2.21–2.27 м [1H, CH–C(CH₃)₂], 3.96 д.д.д.д (1H, CHNH, J_{HH} 11.0, 8.8, 4.6, 2.2 Гц), 6.18 д (1H, CHNH, J 8.7 Гц), 7.03–7.06 м (2H, 3,5-Н аром.), 7.35–7.39 м (2H, 2,6-Н аром.), 8.31 с (1H, NH–Ph–F). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: –122.84 (1F). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 290 (12.0) [*M*]⁺, 207 (12.0) [C₄H₆–NH–C(O)–NH–Ph–F]⁺, 180 (5.0) [C₁₀H₁₇–NH–CO]⁺, 153 (5.0) [NH–C(O)–NH–Ph–F]⁺, 137 (10.0) [C₁₀H₁₇]⁺, 110 (100) [NH–Ph–F]⁺, 95 (25.0) [F–Ph]⁺, 83 (8.0) [C₆H₁₁]⁺, 43 (12.0) [C₃H₇]⁺. Найдено, %: С 70.34; Н 8.02; N 9.64; F 6.51. C₁₇H₂₃FN₂O. Вычислено, %: С 70.32; Н 7.98; N 9.65; F 6.54. *M* 290.38.

(*R/S*)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(4-фторфенил) мочевины (*R/S*-3b). Получена аналогично соединению (*S*)-3a из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (*R/S*)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина (*R/S*-1), 0.14 г (1.05 ммоль) 4-фторфенил изоцианата (**2b**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.2352 г (77%), т.пл. 200–201°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.75 с (3H, CH₃), 0.86 с (3H, CH₃), 0.91 с (3H, CH₃), 1.14–1.20 м (1H, CH₂), 1.27–1.33 м (1H, CH₂), 1.49–1.55 м (1H, CH₂), 1.61–1.65 м (2H, CH₂), 1.68–1.75 м (1H, CH₂), 2.21–2.27 м [1H, CH–C(CH₃)₂], 3.96 д.д.д.д (1H, CHNH, J_{HH} 11.0, 8.8, 4.6, 2.2 Гц), 6.18 д (1H, CHNH, J 8.7 Гц), 7.03–7.06 м (2H, 3,5-Н аром.), 7.35–7.39 м (2H, 2,6-Н аром.), 8.31 с (1H, NH–Ph–F). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: –122.84 (1F). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 290 (12.0) [*M*]⁺, 207 (12.0) [C₄H₆–NH–C(O)–NH–Ph–F]⁺, 180 (5.0) [C₁₀H₁₇–NH–CO]⁺, 153 (5.0) [NH–C(O)–NH–Ph–F]⁺, 137 (10.0) [C₁₀H₁₇]⁺, 110 (100) [NH–Ph–F]⁺, 95 (25.0) [F–Ph]⁺, 83 (8.0) [C₆H₁₁]⁺, 43 (12.0) [C₃H₇]⁺. Найдено, %: С 70.34; Н 8.02; N 9.64; F 6.51. C₁₇H₂₃FN₂O. Вычислено, %: С 70.32; Н 7.98; N 9.65; F 6.54. *M* 290.38.

(*S*)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(2-хлорфенил) мочевины [(*S*)-3c]. Получена аналогично соединению (*S*)-3a из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (*S*)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(*S*)-1], 0.16 г (1.05 ммоль) 2-хлорфенил изоцианата (**2c**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.2492 г (77%), т.пл. 213–214°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ,

м.д.: 0.77 с (3H, CH₃), 0.86 с (3H, CH₃), 0.92 с (3H, CH₃), 1.15–1.21 м (1H, CH₂), 1.27–1.33 м (1H, CH₂), 1.51–1.56 м (1H, CH₂), 1.64 т (1H, CH₂, J 4.4 Гц), 1.69 т (1H, CH₂, J 4.4 Гц), 1.72–1.77 м (1H, CH₂), 2.25 д.д.д.д [1H, CH–C(CH₃)₂], J_{HH} 13.1, 11.0, 4.7, 3.2 Гц], 3.99 д.д.д.д (1H, CHNH, J_{HH} 11.0, 8.8, 4.6, 2.2 Гц), 6.93 т.т (1H, 4-Н Ph, J_{HH} 7.6, 1.5 Гц), 7.06 д (1H, CHNH, J 8.6 Гц), 7.22 д.д.д (2H, 5-Н аром., J_{HH} 8.7, 7.3, 1.6 Гц), 7.38 д.д (1H, 3-Н аром., J_{HH} 8.0, 1.5 Гц), 8.03 с (1H, NH–Ph–Cl), 8.19 д.д (1H, 6-Н аром., J_{HH} 8.4, 1.6 Гц). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 306 (5.0) [*M*]⁺, 279 (50.0) [C₃H₄–NH–C(O)–NH–Ph–Cl]⁺, 252 (20.0) [C₆H₁₁–NH–C(O)–NH–Ph–Cl]⁺, 209 (100) [C₈H₁₂–NH–C(O)–NH–Ph–Cl]⁺, 180 (5.0) [C₁₀H₁₇–NH–CO]⁺, 150 (7.0) [C₈H₁₁–NH–CO]⁺, 126 (25.0) [NH–Ph–Cl]⁺, 97 (15.0) [C₇H₁₃]⁺, 82 (3.0) [C₆H₁₀]⁺, 73 (16.0) [C₅H₁₃]⁺, 55 (5.0) [C₄H₇]⁺, 43 (15.0) [C₃H₇]⁺. Найдено, %: С 66.56; Н 7.59; N 9.10. C₁₇H₂₃ClN₂O. Вычислено, %: С 66.55; Н 7.56; N 9.13. *M* 306.83.

(*R*)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(2-хлорфенил) мочевины [(*R*)-3c]. Получена аналогично соединению (*S*)-3a из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (*R*)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(*R*)-1], 0.16 г (1.05 ммоль) 2-хлорфенил изоцианата (**2c**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.1772 г (55%), т.пл. 214–215°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.77 с (3H, CH₃), 0.86 с (3H, CH₃), 0.92 с (3H, CH₃), 1.15–1.21 м (1H, CH₂), 1.27–1.33 м (1H, CH₂), 1.51–1.56 м (1H, CH₂), 1.64 т (1H, J 4.4 Гц, CH₂), 1.69 т (1H, J 4.4 Гц, CH₂), 1.72–1.77 м (1H, CH₂), 2.25 д.д.д.д [1H, CH–C(CH₃)₂], J_{HH} 13.1, 11.0, 4.7, 3.2 Гц], 3.99 д.д.д.д (1H, CHNH, J_{HH} 11.0, 8.8, 4.6, 2.2 Гц), 6.93 т.т (1H, 4-Н Ph, J_{HH} 7.6, 1.5 Гц), 7.06 д (1H, CHNH, J 8.6 Гц), 7.22 д.д.д (2H, 5-Н аром., J_{HH} 8.7, 7.3, 1.6 Гц), 7.38 д.д (1H, 3-Н аром., J_{HH} 8.0, 1.5 Гц), 8.03 с (1H, NH–Ph–Cl), 8.19 д.д (1H, 6-Н аром., J_{HH} 8.4, 1.6 Гц). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 306 (5.0) [*M*]⁺, 279 (50.0) [C₃H₄–NH–C(O)–NH–Ph–Cl]⁺, 252 (20.0) [C₆H₁₁–NH–C(O)–NH–Ph–Cl]⁺, 209 (100) [C₈H₁₂–NH–C(O)–NH–Ph–Cl]⁺, 180 (5.0) [C₁₀H₁₇–NH–CO]⁺, 150 (7.0) [C₈H₁₁–NH–CO]⁺, 126 (25.0) [NH–Ph–Cl]⁺, 97 (15.0) [C₇H₁₃]⁺, 82 (3.0) [C₆H₁₀]⁺, 73 (16.0) [C₅H₁₃]⁺, 55 (5.0) [C₄H₇]⁺, 43 (15.0) [C₃H₇]⁺. Найдено, %: С 66.52; Н 7.60; N 9.12. C₁₇H₂₃ClN₂O. Вычислено, %: С 66.55; Н 7.56; N 9.13. *M* 306.83.

(*R/S*)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(2-хлорфенил) мочевины (*R/S*-3с). Получена аналогично соединению (**S**)-3а из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (*R/S*)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина (**R/S**-1), 0.16 г (1.05 ммоль) 2-хлорфенил изоцианата (**2с**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.2337 г (77%), т.пл. 209–210°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.77 с (3H, CH₃), 0.86 с (3H, CH₃), 0.92 с (3H, CH₃), 1.15–1.21 м (1H, CH₂), 1.27–1.33 м (1H, CH₂), 1.51–1.56 м (1H, CH₂), 1.64 т (1H, J 4.4 Гц, CH₂), 1.69 т (1H, J 4.4 Гц, CH₂), 1.72–1.77 м (1H, CH₂), 2.25 д.д.д.д [1H, CH–C(CH₃)₂, J_{HH} 13.1, 11.0, 4.7, 3.2 Гц], 3.99 д.д.д.д (1H, CHNH, J_{HH} 11.0, 8.8, 4.6, 2.2 Гц), 6.93 т.т (1H, 4-Н Ph, J_{HH} 7.6, 1.5 Гц), 7.06 д (1H, CHNH, J 8.6 Гц), 7.22 д.д.д (2H, 5-Н аром., J_{HH} 8.7, 7.3, 1.6 Гц), 7.38 д.д (1H, 3-Н аром., J_{HH} 8.0, 1.5 Гц), 8.03 с (1H, NH–Ph–Cl), 8.19 д.д (1H, 6-Н аром., J_{HH} 8.4, 1.6 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 306 (5.0) [M]⁺, 279 (50.0) [C₃H₄–NH–C(O)–NH–Ph–Cl]⁺, 252 (20.0) [C₆H₁₁–NH–C(O)–NH–Ph–Cl]⁺, 209 (100) [C₈H₁₂–NH–C(O)–NH–Ph–Cl]⁺, 180 (5.0) [C₁₀H₁₇–NH–CO]⁺, 150 (7.0) [C₈H₁₁–NH–CO]⁺, 126 (25.0) [NH–Ph–Cl]⁺, 97 (15.0) [C₇H₁₃]⁺, 82 (3.0) [C₆H₁₀]⁺, 73 (16.0) [C₅H₁₃]⁺, 55 (5.0) [C₄H₇]⁺, 43 (15.0) [C₃H₇]⁺. Найдено, %: С 66.52; Н 7.60; N 9.12. С₁₇H₂₃ClN₂O. Вычислено, %: С 66.55; Н 7.56; N 9.13. M 306.83.

(*S*)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(3-хлорфенил) мочевины [(*S*)-3д]. Получена аналогично соединению (**S**)-3а из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (*S*)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(**S**)-1], 0.16 г (1.05 ммоль) 3-хлорфенил изоцианата (**2д**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.2242 г (69%), т.пл. 181–182°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.75 с (3H, CH₃), 0.86 с (3H, CH₃), 0.91 с (3H, CH₃), 1.15–1.20 м (1H, CH₂), 1.27–1.33 м (1H, CH₂), 1.51–1.55 м (1H, CH₂), 1.61–1.64 м (2H, CH₂), 1.71–1.76 м (1H, CH₂), 2.21–2.27 м [1H, CH–C(CH₃)₂], 3.96 д.д.д.д (1H, CHNH, J_{HH} 11.0, 8.6, 4.6, 2.2 Гц), 6.33 д (1H, CHNH, J 8.7 Гц), 6.92 д.т.д (1H, 4-Н аром., J_{HH} 7.9, 2.0, 0.9 Гц), 7.03 д.д.д (1H, 6-Н аром., J_{HH} 7.5, 2.1, 1.4 Гц), 7.12 д.д.д (1H, 5-Н аром., J_{HH} 8.2, 2.1, 1.0 Гц), 7.23 т.д (1H, 2-Н аром., J_{HH} 8.1, 1.5 Гц), 8.55 с (1H, NH–Ph–Cl). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 306 (5.0) [M]⁺, 279 (50.0) [C₃H₄–NH–C(O)–NH–Ph–Cl]⁺, 252 (20.0) [C₆H₁₁–NH–C(O)–NH–Ph–Cl]⁺,

209 (100) [C₈H₁₂–NH–C(O)–NH–Ph–Cl]⁺, 180 (5.0) [C₁₀H₁₇–NH–CO]⁺, 150 (7.0) [C₈H₁₁–NH–CO]⁺, 126 (25.0) [NH–Ph–Cl]⁺, 97 (15.0) [C₇H₁₃]⁺, 82 (3.0) [C₆H₁₀]⁺, 73 (16.0) [C₅H₁₃]⁺, 55 (5.0) [C₄H₇]⁺, 43 (15.0) [C₃H₇]⁺. Найдено, %: С 66.51; Н 7.55; N 9.09. С₁₇H₂₃ClN₂O. Вычислено, %: С 66.55; Н 7.56; N 9.13. M 306.83.

(*R*)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(3-хлорфенил) мочевины [(*R*)-3д]. Получена аналогично соединению (**S**)-3а из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (*R*)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(**R**)-1], 0.16 г (1.05 ммоль) 3-хлорфенил изоцианата (**2д**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.2387 г (74%), т.пл. 183–184°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.75 с (3H, CH₃), 0.86 с (3H, CH₃), 0.91 с (3H, CH₃), 1.15–1.20 м (1H, CH₂), 1.27–1.33 м (1H, CH₂), 1.51–1.55 м (1H, CH₂), 1.61–1.64 м (2H, CH₂), 1.71–1.76 м (1H, CH₂), 2.21–2.27 м [1H, CH–C(CH₃)₂], 3.96 д.д.д.д (1H, CHNH, J_{HH} 11.0, 8.6, 4.6, 2.2 Гц), 6.33 д (1H, CHNH, J 8.7 Гц), 6.92 д.т.д (1H, 4-Н аром., J_{HH} 7.9, 2.0, 0.9 Гц), 7.03 д.д.д (1H, 6-Н аром., J_{HH} 7.5, 2.1, 1.4 Гц), 7.12 д.д.д (1H, 5-Н аром., J_{HH} 8.2, 2.1, 1.0 Гц), 7.23 т.д (1H, 2-Н аром., J_{HH} 8.1, 1.5 Гц), 8.55 с (1H, NH–Ph–Cl). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 306 (5.0) [M]⁺, 279 (50.0) [C₃H₄–NH–C(O)–NH–Ph–Cl]⁺, 252 (20.0) [C₆H₁₁–NH–C(O)–NH–Ph–Cl]⁺, 209 (100) [C₈H₁₂–NH–C(O)–NH–Ph–Cl]⁺, 180 (5.0) [C₁₀H₁₇–NH–CO]⁺, 150 (7.0) [C₈H₁₁–NH–CO]⁺, 126 (25.0) [NH–Ph–Cl]⁺, 97 (15.0) [C₇H₁₃]⁺, 82 (3.0) [C₆H₁₀]⁺, 73 (16.0) [C₅H₁₃]⁺, 55 (5.0) [C₄H₇]⁺, 43 (15.0) [C₃H₇]⁺. Найдено, %: С 66.59; Н 7.59; N 9.15. С₁₇H₂₃ClN₂O. Вычислено, %: С 66.55; Н 7.56; N 9.13. M 306.83.

(*R/S*)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(3-хлорфенил) мочевины (*R/S*-3д). Получена аналогично соединению (**S**)-3а из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (*R/S*)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина (**R/S**-1), 0.16 г (1.05 ммоль) 3-хлорфенил изоцианата (**2д**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.2542 г (64%), т.пл. 185–186°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.75 с (3H, CH₃), 0.86 с (3H, CH₃), 0.91 с (3H, CH₃), 1.15–1.20 м (1H, CH₂), 1.27–1.33 м (1H, CH₂), 1.51–1.55 м (1H, CH₂), 1.61–1.64 м (2H, CH₂), 1.71–1.76 м (1H, CH₂), 2.21–2.27 м [1H, CH–C(CH₃)₂], 3.96 д.д.д.д (1H, CHNH, J_{HH} 11.0, 8.6, 4.6, 2.2 Гц),

6.33 д (1H, CHNH, J 8.7 Гц), 6.92 д.т.д (1H, 4-Н аром., J_{HH} 7.9, 2.0, 0.9 Гц), 7.03 д.д.д (1H, 6-Н аром., J_{HH} 7.5, 2.1, 1.4 Гц), 7.12 д.д.д (1H, 5-Н аром., J_{HH} 8.2, 2.1, 1.0 Гц), 7.23 т.д (1H, 2-Н аром., J_{HH} 8.1, 1.5 Гц), 8.55 с (1H, NH-Ph-Cl). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 306 (5.0) $[M]^+$, 279 (50.0) $[C_3H_4-NH-C(O)-NH-Ph-Cl]^+$, 252 (20.0) $[C_6H_{11}-NH-C(O)-NH-Ph-Cl]^+$, 209 (100) $[C_8H_{12}-NH-C(O)-NH-Ph-Cl]^+$, 180 (5.0) $[C_{10}H_{17}-NH-CO]^+$, 150 (7.0) $[C_8H_{11}-NH-CO]^+$, 126 (25.0) $[NH-Ph-Cl]^+$, 97 (15.0) $[C_7H_{13}]^+$, 82 (3.0) $[C_6H_{10}]^+$, 73 (16.0) $[C_5H_{13}]^+$, 55 (5.0) $[C_4H_7]^+$, 43 (15.0) $[C_3H_7]^+$. Найдено, %: С 66.58; Н 7.60; N 9.11. $C_{17}H_{23}ClN_2O$. Вычислено, %: С 66.55; Н 7.56; N 9.13. M 306.83.

(S)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(3-фторфенил) тиомочевина [(S)-3e]. Получена аналогично соединению (S)-3a из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (S)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(S)-1], 0.16 г (1.05 ммоль) 3-фторфенил изотиоцианата (2e) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.2465 г (76%), т.пл. 117–118°C (разл.). Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.82 с (3H, CH₃), 0.87 с (3H, CH₃), 0.93 с (3H, CH₃), 1.20–1.26 м (1H, CH₂), 1.34–1.40 м (1H, CH₂), 1.53–1.59 м (1H, CH₂), 1.65–1.70 м (2H, CH₂), 1.72–1.76 м (1H, CH₂), 2.26–2.33 м [1H, CH-C(CH₃)₂], 3.07–3.12 м (1H, CHNH), 6.86 т.д (1H, 4-Н аром., J_{HH} 8.4, 2.9 Гц), 7.19–7.26 м (1H, 6-Н аром.), 7.31 т.д (1H, 5-Н аром., J_{HH} 8.2, 6.8 Гц), 7.82 д (1H, 2-Н аром., J 12.1 Гц), 7.97 д (1H, NH-CH, J 8.4 Гц), 9.76 с (1H, NH-Ph-F). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: -112.58 (1F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 274 (15.0) $[C_{10}H_{17}-NH-C-NH-Ph-F]^+$, 164 (7.0) $[C_{10}H_{17}-NH-C]^+$, 154 (15.0) $[SC-NH-Ph-F]^+$, 137 (20.0) $[C_{10}H_{17}]^+$, 110 (95.0) $[NH-Ph-F]^+$, 95 (100) $[Ph-F]^+$, 83 (5.0) $[C_6H_{11}]^+$, 73 (3.0) $[C_5H_{13}]^+$, 57 (5.0) $[C_4H_9]^+$, 43 (15.0) $[C_3H_7]^+$. Найдено, %: С 66.65; Н 7.56; N 9.13; F 6.22; S 10.44. $C_{17}H_{23}FN_2S$. Вычислено, %: С 66.63; Н 7.57; N 9.14; F 6.20; S 10.46. M 306.44.

(R)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(3-фторфенил) тиомочевина [(R)-3e]. Получена аналогично соединению (S)-3a из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (R)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(R)-1], 0.16 г (1.05 ммоль) 3-фторфенил изотиоцианата (2e) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.1421 г

(44%), т.пл. 113–114°C (разл.). Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.82 с (3H, CH₃), 0.87 с (3H, CH₃), 0.93 с (3H, CH₃), 1.20–1.26 м (1H, CH₂), 1.34–1.40 м (1H, CH₂), 1.53–1.59 м (1H, CH₂), 1.65–1.70 м (2H, CH₂), 1.72–1.76 м (1H, CH₂), 2.26–2.33 м [1H, CH-C(CH₃)₂], 3.07–3.12 м (1H, CHNH), 6.86 т.д (1H, 4-Н аром., J_{HH} 8.4, 2.9 Гц), 7.19–7.26 м (1H, 6-Н аром.), 7.31 т.д (1H, 5-Н аром., J_{HH} 8.2, 6.8 Гц), 7.82 д (1H, 2-Н аром., J 12.1 Гц), 7.97 д (1H, NHCH, J 8.4 Гц), 9.76 с (1H, NH-Ph-F). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: -112.58 (1F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 274 (15.0) $[C_{10}H_{17}-NH-C-NH-Ph-F]^+$, 164 (7.0) $[C_{10}H_{17}-NH-C]^+$, 154 (15.0) $[SC-NH-Ph-F]^+$, 137 (20.0) $[C_{10}H_{17}]^+$, 110 (95.0) $[NH-Ph-F]^+$, 95 (100) $[Ph-F]^+$, 83 (5.0) $[C_6H_{11}]^+$, 73 (3.0) $[C_5H_{13}]^+$, 57 (5.0) $[C_4H_9]^+$, 43 (15.0) $[C_3H_7]^+$. Найдено, %: С 66.66; Н 7.55; N 9.16; F 6.20; S 10.43. $C_{17}H_{23}FN_2S$. Вычислено, %: С 66.63; Н 7.57; N 9.14; F 6.20; S 10.46. M 306.44.

(R/S)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(3-фторфенил) тиомочевина (R/S)-3e. Получена аналогично соединению (S)-3a из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (R/S)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина (R/S)-1), 0.16 г (1.05 ммоль) 3-фторфенил изотиоцианата (2e) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.1421 г (44%), т.пл. 116–117°C (разл.). Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.82 с (3H, CH₃), 0.87 с (3H, CH₃), 0.93 с (3H, CH₃), 1.20–1.26 м (1H, CH₂), 1.34–1.40 м (1H, CH₂), 1.53–1.59 м (1H, CH₂), 1.65–1.70 м (2H, CH₂), 1.72–1.76 м (1H, CH₂), 2.26–2.33 м [1H, CH-C(CH₃)₂], 3.07–3.12 м (1H, CHNH), 6.86 т.д (1H, 4-Н аром., J_{HH} 8.4, 2.9 Гц), 7.19–7.26 м (1H, 6-Н аром.), 7.31 т.д (1H, 5-Н аром., J_{HH} 8.2, 6.8 Гц), 7.82 д (1H, 2-Н аром., J 12.1 Гц), 7.97 д (1H, NHCH, J 8.4 Гц), 9.76 с (1H, NH-Ph-F). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: -112.58 (1F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 274 (15.0) $[C_{10}H_{17}-NH-C-NH-Ph-F]^+$, 164 (7.0) $[C_{10}H_{17}-NH-C]^+$, 154 (15.0) $[SC-NH-Ph-F]^+$, 137 (20.0) $[C_{10}H_{17}]^+$, 110 (95.0) $[NH-Ph-F]^+$, 95 (100) $[Ph-F]^+$, 83 (5.0) $[C_6H_{11}]^+$, 73 (3.0) $[C_5H_{13}]^+$, 57 (5.0) $[C_4H_9]^+$, 43 (15.0) $[C_3H_7]^+$. Найдено, %: С 66.66; Н 7.55; N 9.16; F 6.20; S 10.43. $C_{17}H_{23}FN_2S$. Вычислено, %: С 66.63; Н 7.57; N 9.14; F 6.20; S 10.46. M 306.44.

(S)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(4-фторфенил) тиомочевина [(S)-3f].

Получена аналогично соединению (**S**)-**3a** из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (*S*)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(**S**)-**1**], 0.16 г (1.05 ммоль) 4-фторфенил изотиоцианата (**2f**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.2371 г (73%), т.пл. 100–101°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.82 с (3H, CH₃), 0.87 с (3H, CH₃), 0.92 с (3H, CH₃), 1.20–1.25 м (1H, CH₂), 1.33–1.39 м (1H, CH₂), 1.51–1.58 м (1H, CH₂), 1.64–1.68 м (2H, CH₂), 1.70–1.76 м (1H, CH₂), 2.25–2.31 м [1H, CH–C(CH₃)₂], 3.07–3.12 м (1H, CHNH), 7.11–7.15 м (2H, 3,5-Н аром.), 7.50–7.56 м (2H, 2,6-Н аром.), 7.75 д (1H, NHCH, *J* 8.4 Гц), 9.47 с (1H, NH–Ph–F). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: –119.11 (1F). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 274 (15.0) [C₁₀H₁₇–NH–C–NH–Ph–F]⁺, 164 (7.0) [C₁₀H₁₇–NH–C]⁺, 154 (15.0) [SC–NH–Ph–F]⁺, 137 (20.0) [C₁₀H₁₇]⁺, 110 (95.0) [NH–Ph–F]⁺, 95 (100) [Ph–F]⁺, 83 (5.0) [C₆H₁₁]⁺, 73 (3.0) [C₅H₁₃]⁺, 57 (5.0) [C₄H₉]⁺, 43 (15.0) [C₃H₇]⁺. Найдено, %: С 66.62; Н 7.58; N 9.14; F 6.19; S 10.47. C₁₇H₂₃FN₂S. Вычислено, %: С 66.63; Н 7.57; N 9.14; F 6.20; S 10.46. *M* 306.44.

(R)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(4-фторфенил) тиомочевина [(R)-3f]. Получена аналогично соединению (**S**)-**3a** из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (*R*)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(**R**)-**1**], 0.16 г (1.05 ммоль) 4-фторфенил изотиоцианата (**2f**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.2392 г (74%), т.пл. 98–99°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.82 с (3H, CH₃), 0.87 с (3H, CH₃), 0.92 с (3H, CH₃), 1.20–1.25 м (1H, CH₂), 1.33–1.39 м (1H, CH₂), 1.51–1.58 м (1H, CH₂), 1.64–1.68 м (2H, CH₂), 1.70–1.76 м (1H, CH₂), 2.25–2.31 м [1H, CH–C(CH₃)₂], 3.07–3.12 м (1H, CHNH), 7.11–7.15 м (2H, 3,5-Н аром.), 7.50–7.56 м (2H, 2,6-Н аром.), 7.75 д (1H, NHCH, *J* 8.4 Гц), 9.47 с (1H, NH–Ph–F). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: –119.11 (1F). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 274 (15.0) [C₁₀H₁₇–NH–C–NH–Ph–F]⁺, 164 (7.0) [C₁₀H₁₇–NH–C]⁺, 154 (15.0) [SC–NH–Ph–F]⁺, 137 (20.0) [C₁₀H₁₇]⁺, 110 (95.0) [NH–Ph–F]⁺, 95 (100) [Ph–F]⁺, 83 (5.0) [C₆H₁₁]⁺, 73 (3.0) [C₅H₁₃]⁺, 57 (5.0) [C₄H₉]⁺, 43 (15.0) [C₃H₇]⁺. Найдено, %: С 66.61; Н 7.59; N 9.11; F 6.22; S 10.47. C₁₇H₂₃FN₂S. Вычислено, %: С 66.63; Н 7.57; N 9.14; F 6.20; S 10.46. *M* 306.44.

(R/S)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(4-фторфенил) тиомочевина [(R/S)-3f]. Получена аналогично соединению (**S**)-**3a** из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (*R/S*)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина (**R/S**)-**1**, 0.16 г (1.05 ммоль) 4-фторфенил изотиоцианата (**2f**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.2837 г (88%), т.пл. 99–100°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.82 с (3H, CH₃), 0.87 с (3H, CH₃), 0.92 с (3H, CH₃), 1.20–1.25 м (1H, CH₂), 1.33–1.39 м (1H, CH₂), 1.51–1.58 м (1H, CH₂), 1.64–1.68 м (2H, CH₂), 1.70–1.76 м (1H, CH₂), 2.25–2.31 м [1H, CH–C(CH₃)₂], 3.07–3.12 м (1H, CHNH), 7.11–7.15 м (2H, 3,5-Н аром.), 7.50–7.56 м (2H, 2,6-Н аром.), 7.75 д (1H, NHCH, *J* 8.4 Гц), 9.47 с (1H, NH–Ph–F). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: –119.11 (1F). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 274 (15.0) [C₁₀H₁₇–NH–C–NH–Ph–F]⁺, 164 (7.0) [C₁₀H₁₇–NH–C]⁺, 154 (15.0) [SC–NH–Ph–F]⁺, 137 (20.0) [C₁₀H₁₇]⁺, 110 (95.0) [NH–Ph–F]⁺, 95 (100) [Ph–F]⁺, 83 (5.0) [C₆H₁₁]⁺, 73 (3.0) [C₅H₁₃]⁺, 57 (5.0) [C₄H₉]⁺, 43 (15.0) [C₃H₇]⁺. Найдено, %: С 66.61; Н 7.59; N 9.11; F 6.22; S 10.47. C₁₇H₂₃FN₂S. Вычислено, %: С 66.63; Н 7.57; N 9.14; F 6.20; S 10.46. *M* 306.44.

(S)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(3-хлорфенил) тиомочевина [(S)-3g]. Получена аналогично соединению (**S**)-**3a** из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (*S*)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(**S**)-**1**], 0.18 г (1.05 ммоль) 3-хлорфенил изотиоцианата (**2g**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.2510 г (74%), т.пл. 95–96°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.82 с (3H, CH₃), 0.87 с (3H, CH₃), 0.93 с (3H, CH₃), 1.20–1.26 м (1H, CH₂), 1.34–1.40 м (1H, CH₂), 1.53–1.59 м (1H, CH₂), 1.65–1.70 м (2H, CH₂), 1.72–1.76 м (1H, CH₂), 2.26–2.33 м [1H, CH–C(CH₃)₂], 3.07–3.12 м (1H, CHNH), 7.10 д.д (1H, 4-Н аром., *J*_{HH} 8.2, 2.2 Гц), 7.31 т (1H, 6-Н аром., *J* 8.0 Гц), 7.38 д.д.д (1H, 5-Н аром., *J*_{HH} 8.3, 2.2, 1.0 Гц), 7.96 уш.с (1H, 2-Н аром.), 7.99 д (1H, NHCH, *J* 8.5 Гц), 9.75 с (1H, NH–Ph–Cl). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 287 (15.0) [C₁₀H₁₇–NH–C–NH–Ph]⁺, 169 (100) [SC–NH–Ph–Cl]⁺, 153 (15.0) [NH–C–Ph–Cl]⁺, 137 (20.0) [C₁₀H₁₇]⁺, 110 (50.0) [Ph–Cl]⁺, 95 (10.0) [C₇H₁₁]⁺, 68 (3.0) [C₅H₈]⁺, 55 (5.0) [C₄H₇]⁺, 43 (5.0) [C₃H₇]⁺. Найдено, %: С 63.20; Н 7.20; N 8.70; S 9.95. C₁₇H₂₃ClN₂S.

Вычислено, %: С 63.24; Н 7.18; N 8.68; S 9.93. *M* 322.90.

(*R*)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(3-хлорфенил) тиомочевина [(*R*)-3g]. Получена аналогично соединению (*S*)-3a из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (*R*)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(*R*)-1], 0.18 г (1.05 ммоль) 3-хлорфенил изотиоцианата (**2g**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.2607 г (77%), т.пл. 83–84°C (разл.). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.82 с (3H, CH₃), 0.87 с (3H, CH₃), 0.93 с (3H, CH₃), 1.20–1.26 м (1H, CH₂), 1.34–1.40 м (1H, CH₂), 1.53–1.59 м (1H, CH₂), 1.65–1.70 м (2H, CH₂), 1.72–1.76 м (1H, CH₂), 2.26–2.33 м [1H, CH–C(CH₃)₂], 3.07–3.12 м (1H, CHNH), 7.10 д.д (1H, 4-Н аром., *J*_{HH} 8.2, 2.2 Гц), 7.31 т (1H, 6-Н аром., *J* 8.0 Гц), 7.38 д.д.д (1H, 5-Н аром., *J*_{HH} 8.3, 2.2, 1.0 Гц), 7.96 уш.с (1H, 2-Н аром.), 7.99 д (1H, NHCH, *J* 8.5 Гц), 9.75 с (1H, NH–Ph–Cl). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 287 (15.0) [C₁₀H₁₇–NH–C–NH–Ph]⁺, 169 (100) [SC–NH–Ph–Cl]⁺, 153 (15.0) [NH–C–Ph–Cl]⁺, 137 (20.0) [C₁₀H₁₇]⁺, 110 (50.0) [Ph–Cl]⁺, 95 (10.0) [C₇H₁₁]⁺, 68 (3.0) [C₅H₈]⁺, 55 (5.0) [C₄H₇]⁺, 43 (5.0) [C₃H₇]⁺. Найдено, %: С 63.22; Н 7.21; N 8.72; S 9.90. C₁₇H₂₃ClN₂S. Вычислено, %: С 63.24; Н 7.18; N 8.68; S 9.93. *M* 322.90.

(*R/S*)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(3-хлорфенил) тиомочевина (*R/S*-3g). Получена аналогично соединению (*S*)-3a из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (*R/S*)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина (*R/S*-1), 0.18 г (1.05 ммоль) 3-хлорфенил изотиоцианата (**2g**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.28028 г (82%), т.пл. 87–88°C (разл.). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.82 с (3H, CH₃), 0.87 с (3H, CH₃), 0.93 с (3H, CH₃), 1.20–1.26 м (1H, CH₂), 1.34–1.40 м (1H, CH₂), 1.53–1.59 м (1H, CH₂), 1.65–1.70 м (2H, CH₂), 1.72–1.76 м (1H, CH₂), 2.26–2.33 м [1H, CH–C(CH₃)₂], 3.07–3.12 м (1H, CHNH), 7.10 д.д (1H, 4-Н аром., *J*_{HH} 8.2, 2.2 Гц), 7.31 т (1H, 6-Н аром., *J* 8.0 Гц), 7.38 д.д.д (1H, 5-Н аром., *J*_{HH} 8.3, 2.2, 1.0 Гц), 7.96 уш.с (1H, 2-Н аром.), 7.99 д (1H, NHCH, *J* 8.5 Гц), 9.75 с (1H, NH–Ph–Cl). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 287 (15.0) [C₁₀H₁₇–NH–C–NH–Ph]⁺, 169 (100) [SC–NH–Ph–Cl]⁺, 153 (15.0) [NH–C–Ph–Cl]⁺, 137 (20.0) [C₁₀H₁₇]⁺, 110 (50.0) [Ph–Cl]⁺, 95 (10.0) [C₇H₁₁]⁺, 68 (3.0) [C₅H₈]⁺, 55

(5.0) [C₄H₇]⁺, 43 (5.0) [C₃H₇]⁺. Найдено, %: С 63.22; Н 7.21; N 8.72; S 9.90. C₁₇H₂₃ClN₂S. Вычислено, %: С 63.24; Н 7.18; N 8.68; S 9.93. *M* 322.90.

ВЫВОДЫ

Синтезирована серия 1,3-дизамещённых мочеви́н, содержащих в своей структуре оптически активную бициклическую липофильную группу природного происхождения по реакции рацемического, а также энантиомерно чистых *L*- и *D*-изомеров 1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина с ароматическими изотиоцианатами и изотиоцианатами с выходом до 88%. Синтезированные мочевины – перспективные ингибиторы репликации РНК-вирусов и растворимой эпоксидгидролазы человека.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-33-60024.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Питушкин Д.А., Бурми́стров В.В., Бутов Г.М. *ЖОрХ*. **2021**, *57*, 339–351. [Pitushkin D.A., Burmistrov V.V., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*.] doi 10.1134/S1070428021030027
2. Rasheed A., Farhat R. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2013**, *4*, 2502–2516. doi 10.13040/IJPSR.0975-8232.4(7).2502-16
3. Boger D.L., Brotherton C.E. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4050–4055. doi 10.1021/cc990064+
4. Burmistrov V., Morisseau C., D'yachenko V., Rybakov V.B., Butov G.M., Hammock B.D. *J. Fluor. Chem.* **2019**, *220*, 48–53. doi 10.1016/j.jfluchem.2019.02.005
5. Wang X.M., Mao S., Cao L., Xie X.X., Xin M.H., Lian J.F., Cao Y.X., Zhang S.Q. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 5662–5671. doi 10.1016/j.bmc.2015.07.017
6. Ghosh A.K., Brindisi M. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 2751–2788. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b01541
7. Hwang S.H., Weckler A.T., Zhang G., Morisseau C., Nguyen L.V., Fu S.H., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 3732–3737. doi 10.1016/j.bmcl.2013.05.011

8. Lee K.S.S., Liu J.Y., Wagner K.M., Pakhomova S., Dong H., Morisseau C., Fu S.H., Yang J., Wang P., Ulu A., Mate C.A., Nguyen L.V., Hwang S.H., Edin M.L., Mara A.A., Wulff H., Newcomer M.E., Zeldin D.C., Hammock B.D. *J. Med. Chem.* **2015**, *57*, 7016–7030. doi 10.1021/jm500694p
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. Buchbauer G., Spreitzer H., Puringer C. *Arch. Pharm.* **1990**, *323*, 367–373. doi 10.1002/ardp.19903230609
11. Stavrov G., Valcheva V., Philipova I., Doytchinov I. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *70*, 372–379. doi 10.1016/j.ejmech.2013.10.015
12. Romashov L.V., Ananikov V.P. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10593–10598. doi 10.1039/C6OB01731B
13. Galkin K., Ananikov V.P. *Chem. Sus. Chem.* **2019**, *12*, 2976–2982. doi 10.1002/cssc.201900592
14. Ameredes B.T., Calhoun W.J., Barnes P.J. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2006**, *174*, 965–969. doi 10.1164/rccm.2606001
15. Shepherd R.G., Baughn C., Cantrall M.L., Goodstein B., Thomas J.P., Wilkinson R.G. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1966**, *135*, 686–710. doi 10.1111/j.1749-6632.1966.tb45516.x
16. Burmistrov V., Morisseau C., Karlov D., Pitushkin D., Vernigora A., Rasskazova E., Butov G.M., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127430. doi 10.1016/j.bmcl.2020.127430
17. Новаков И.А., Навроцкий М.Б., Мкртчян А.С., Волобоев С.Н., Вострикова О.В., Вернигора А.А., Брунилин Р.В. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 1781–1788. [Novakov I.A., Nawrozkiy M.B., Mkrtychyan A.S., Voloboev S.N., Vostrikova O.V., Vernigora A.A., Brunilin R.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1742–1748.] doi 10.1134/S1070428019110162

Synthesis and Properties of 1,3-Disubstituted Ureas and its Isosteric Analogs Containing Polycyclic Fragments: IX. 1-(1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-3-R Ureas and Thioureas

Y. P. Kuznetsov^a, E. K. Degtyarenko^a, V. V. Burmistrov^a, M. H. Abbas Saeef^a,
D. A. Pitushkin^b, A. A. Vernigora^a, and G. M. Butov^{b, *}

^a *Volgograd State Technical University (VSTU), Leninskii prosp., 28, Volgograd, 400005 Russia*

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

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

Received December 28, 2020; revised January 11, 2021; accepted January 12, 2021

Series of 1,3-disubstituted ureas and thioureas, containing optically active bicyclic lipophilic group of natural origin was synthesized by reaction of (*R*, *S* and *R/S*)-1,1,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptane-2-amine with aromatic isocyanates and isothiocyanates with up to 85% and 88% yield. Synthesized ureas are promising as replication inhibitors of RNA-viruses and inhibitors of human soluble epoxide hydrolase.

Keywords: natural compounds, bicyclo[2.2.1]heptane, isocyanate, isothiocyanate, urea, halogenated aromatic isocyanates, soluble epoxide hydrolase, optical isomerism, racemate

ОСОБЕННОСТИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО РАСКРЫТИЯ ОКСИРАНОВОГО ЦИКЛА АНИОНАМИ ТЕТРААЛКИЛАММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ В ПРИСУТСТВИИ ПРОТОНОДОНОРОВ

© 2021 г. С. Г. Бахтин^{a,*}, Е. Н. Швед^b, М. А. Синельникова^a, Ю. Н. Беспалько^c

^a ГОУ ВПО «Донецкий национальный университет», Украина, 283001 Донецк, ул. Университетская, 24

^b Донецкий национальный университет им. Василя Стуса,

Украина, 21021 Винница, ул. 600-Летия, 21

^c Katholieke Universiteit Leuven (KU Leuven), Oude Markt 13, Leuven, 3000 Belgium

*e-mail: s.bahtin@donnu.ru

Поступила в редакцию 14.01.2021 г.

После доработки 26.01.2021 г.

Принята к публикации 27.01.2021 г.

Кинетическими и спектральными (УФ) методами исследованы особенности свойств солей тетраалкиламмония в реакции нуклеофильного раскрытия оксиранового цикла в системе «эпихлоргидрин (ЭХГ) – протондонор – [(C₂H₅)₄NX]» (протондонор: бензойная кислота, 4-нитрофенол; X: бензоат, нитрат). Установлен порядок реакции: по тетраалкиламмониевым солям – первый, по бензойной кислоте – нулевой, по 4-нитрофенолу – меньше нуля. На основании мониторинга накопления образующегося в системе «ЭХГ – 4-нитрофенол – [(C₂H₅)₄NX]» 4-нитрофенолят-аниона при варьировании концентрации как исходной тетраалкиламмониевой соли, так и самого протондонора – 4-нитрофенола – детализирован механизм нуклеофильного раскрытия оксиранового цикла. Установлено, что имеет место необратимое расхождение аниона исходной тетраалкиламмониевой соли за счет его атаки на оксирановый цикл при участии протондонорного реагента, приводящее к генерированию 4-нитрофенолята тетраэтиламмония, который катализирует последующее образование продукта реакции. Увеличение концентрации 4-нитрофенола снижает скорость образования как 4-нитрофенолят-аниона, так и реакции в целом, что соответствует механизму катализа, когда осуществляется нуклеофильная атака анионом соли на электрофильно неактивированный протондонором оксирановый цикл.

Ключевые слова: оксиран, тетраалкиламмониевая соль, катализ нуклеофилами, протондонорный реагент, механизм катализа

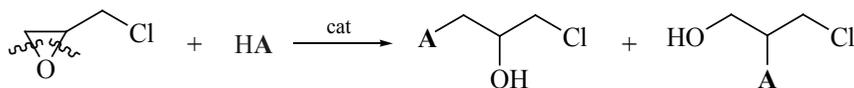
DOI: 10.31857/S0514749221040042

ВВЕДЕНИЕ

Раскрытие оксиранового цикла протондонорными реагентами НА (схема 1) принадлежит к числу фундаментальных органических реакций, получивших широкое применение в процессах производства материалов для покрытий [1, 2], клеев, герметиков, эпоксидных смол [3], композитных матриц [4], красителей [5], растворителей [6], лекарственных препаратов, биологически активных соединений [7]. Среди оксиранов особое внима-

ние заслуживает эпихлоргидрин [ЭХГ, 2-(хлорметил)оксиран]. Его реакции с различными реагентами НА (спиртами, фенолами, карбоновыми кислотами, аминами) приводят к образованию ациклических продуктов оксиалкилирования, все 3 атома углерода которых содержат функциональную группу (схема 1), что позволяет активно их использовать в тонком органическом синтезе для получения разнообразных полифункциональных соединений.

Схема 1



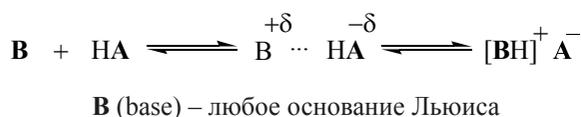
A – анион любого протонодонорного реагента **HA**

Скорость некаталитических реакций оксалирования реагентов **HA** обычно относительно низка [8]. Успехи синтетической химии оксиранов во многом обусловлены применением специальных катализаторов. В частности, реакция, представленная схемой 1, катализируется различными классами органических и неорганических оснований (**B**): третичными аминами жирного [9] и жирноароматического [10] рядов, гетероциклическими аминами [11], соединениями типа MPh_3 ($M = P$ [12], Sb [13]), солями щелочных и щелочноземельных металлов [14], четвертичными аммониевыми солями [15]. Одни из наиболее эффективных катализаторов, обеспечивающих высокую региоселективность раскрытия эпоксидного цикла [16, 17] – третичные амины и тетраалкиламмониевые соли, которые в ходе реакции способны генерировать из протонодонора реакционноспособные нуклеофильные частицы A^- .

Для объяснения каталитического действия оснований **B** в литературе предложено несколько механизмов реакции, принципиальное различие которых заключается в роли, приписываемой **B**: основание (общеосновной механизм [18–21]) или нуклеофил (нуклеофильный механизм [22–25], механизм переноса аниона нуклеофильного реагента ионной парой [26, 27]). Когда **B** проявляет свойства основания, то первоначально происходит его взаимодействие с протонодонорным кислотным реагентом **HA** и образуется интермедиат, существующий как комплекс с водородной связью или ионная пара (схема 2) [18–21].

В случае, когда **B** проявляет свойства нуклеофила, предполагается первоначальное его взаимодействие с субстратом (оксираном) с промежуточ-

Схема 2



ным образованием тетраалкиламмониевой соли (схема 3) [22–25, 27].

Интермедиаты, полученные в обоих случаях, когда **B** действует как основание или как нуклеофил, содержат в своем составе реакционноспособный нуклеофил A^- , что приводит далее к образованию конечных продуктов раскрытия цикла ЭХГ под действием **HA** (схема 1). Результаты наших предыдущих работ, проведенных с помощью комплекса кинетических методов исследования реакционных систем «эпихлоргидрин – карбоновая кислота – третичный амин», свидетельствуют о том, что в реакции раскрытия цикла ЭХГ реагентами **HA** в присутствии органических оснований R_3Y ($Y = N, P$) каталитическая активность последних определяется в большей степени их нуклеофильностью, а не основностью [26, 27]. Более того, установлено постепенное необратимое расхождение R_3Y [28, 29], которое может соответствовать только его участию в реакции кватернизации эпихлоргидрином (схема 3) с образованием $[R_3YCH_2CH(OH)CH_2Cl]^+ A^-$, обеспечивающей генерирование A^- .

Вместе с тем реакция кватернизации (схема 3) не может считаться элементарной, так как в таком виде она – тримолекулярна и должна иметь кинетический порядок реакции по реагенту **HA** первый, что не соответствует экспериментальным данным [30]. Это ограничение потребовало выяснения природы электрофильной компоненты – свободно или активированного протонодонором оксирана (схема 4).

Наличие данного равновесия делает возможным существование двух путей раскрытия оксиранового цикла под действием присутствующих в

Схема 3

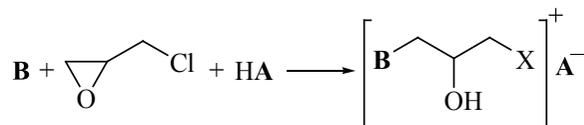
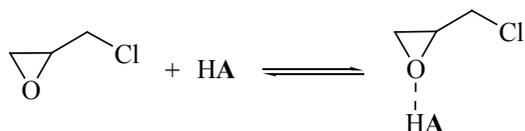


Схема 4



системе нуклеофилов (схема 5), которые различаются последовательностью стадий протонирования оксирана и атаки нуклеофилом.

На примере системы «эпихлоргидрин – карбоновая кислота – третичный амин» ранее нами было показано, что R_3N (**B**) атакует только электрофильно активированный оксирановый цикл (путь II, схема 5). Для дальнейшей детализации механизма реакции необходимо изучение свойств анионов тетраалкиламмониевых солей ($cat = [R_4N]X$, **B** = X^-), которые или изначально вводятся в систему в роли катализаторов, или образуются из третичных аминов ($cat = R_3N$) по реакции из схемы 3. Объектом настоящего исследования выбрана реакционная система «эпихлоргидрин – протонодонорный реагент HA – $[(C_2H_5)_4N]X$ », где протонодонор – бензойная кислота или 4-нитрофенол, X^- – бензоат или нитрат-анионы. Исследования проводили при помощи кинетических методов, потенциометрического кислотно-основного титрования протонодонорного реагента, УФ-спектроскопического мониторинга свойств аниона A^- .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первоначальный этап исследования – установление кинетических закономерностей суммарной реакции раскрытия цикла ЭХГ бензойной кислотой в присутствии тетраалкиламмониевых солей

на основании экспериментальных данных, полученных по кинетической методике I (расходование карбоновой кислоты, см. экспериментальную часть). Так, уравнение скорости суммарной реакции бензойной кислоты с ЭХГ при катализе $[(C_2H_5)_4N]C_6H_5COO$ или $[(C_2H_5)_4N]NO_3$ описывается выражением:

$$r = -\frac{d[C_6H_5COOH]}{dt} = (k_{non} + k_{cat}[cat]^x)[ЭХГ]^y[C_6H_5COOH]^z, \quad (1)$$

где k_{non} и k_{cat} – константы скорости некаталитической и каталитической реакции, соответственно; $k_{obs} = k_{non} + k_{cat}[cat]^x$ – наблюдаемая константа скорости.

Кинетические кривые расходования бензойной кислоты ($[C_6H_5COOH]$, моль/л), полученные при различных начальных концентрациях солей – линейны в координатах $[C_6H_5COOH] - t$ (рис. 1). Это указывает на нулевой порядок реакции по карбоновой кислоте ($z = 0$).

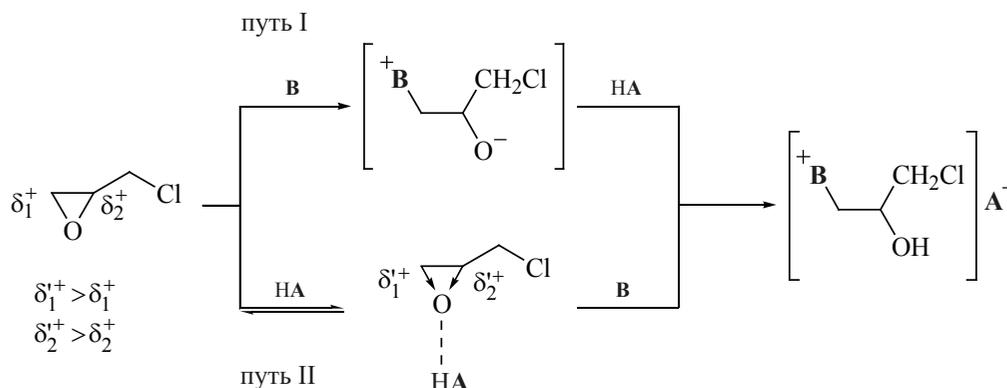
С учетом найденного нулевого порядка реакции по C_6H_5COOH и избытка оксирана (псевдопорядок по ЭХГ, $y = 1$) наблюдаемые константы скорости рассчитывали по уравнению:

$$k_{obs} = \frac{[C_6H_5COOH]_0 - [C_6H_5COOH]}{[ЭХГ]_0 t}, \quad (2)$$

где $[C_6H_5COOH]_0$ и $[ЭХГ]_0$ – начальная концентрация кислоты и оксирана (12.5 моль/л), соответственно; t – время реакции, с.

Сопоставление наблюдаемых констант скорости реакции ЭХГ с бензойной кислотой и началь-

Схема 5



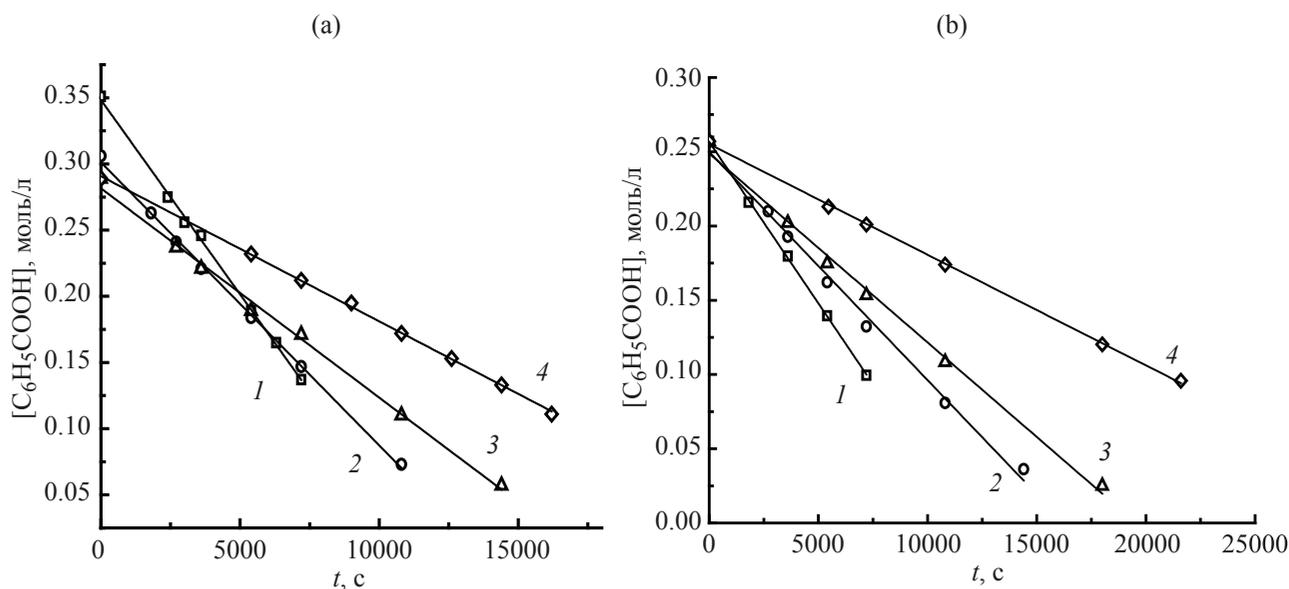


Рис. 1. Кинетические кривые расходования бензойной кислоты в реакции с ЭХГ при 60°C при катализе бензоатом (а) и нитратом (б) тетраэтиламмония; [cat], моль/л: 1 – 0.00500, 2 – 0.00375, 3 – 0.00250, 4 – 0.00125

ных концентраций катализатора показывает наличие прямой зависимости как в случае бензоата (уравнение 3), так и нитрата (уравнение 4) тетраэтиламмония, что указывает на первый порядок реакции по соли:

$$k_{\text{obs}} = (3.5 \pm 0.5) \times 10^{-7} + (4.2 \pm 0.2) \times 10^{-4} [\text{cat}]$$

$$(r = 0.998), \quad (3)$$

$$k_{\text{obs}} = (3 \pm 1) \times 10^{-7} + (3.0 \pm 0.3) \times 10^{-4} [\text{cat}]$$

$$(r = 0.988). \quad (4)$$

Из уравнений 3 и 4 видно, что $k_{\text{non}} \ll k_{\text{cat}}$. Таким образом, исследуемые соли – эффективные катализаторы раскрытия оксиранового цикла карбоновой кислотой. Каталитическая константа скорости реакции, катализируемой бензоатом тетраэтиламмония ($k_{\text{cat}} = 4.2 \times 10^{-4}$ л/моль с), несколько выше, чем в случае соответствующего нитрата ($k_{\text{cat}} = 3.0 \times 10^{-4}$ л/моль с).

Вместе с тем кинетическая методика I, как было отмечено выше, не предоставляет непосредственную информацию о свойствах самого катализатора – аниона соли – на начальной стадии реакции, поскольку основана на измерении текущей концентрации кислотного реагента. Кроме того, определение концентрации именно $\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}^-$ (истинный катализатор), присутствующего в системе в каталитических количествах, на фоне го-

раздо более высокой концентрации протонодонора $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$, затруднительно.

В то же время реализация схемы 3, когда В действует как нуклеофил, предполагает генерирование аниона протонодонорного реагента за счет первоначального раскрытия цикла оксирана анионом тетраалкиламмониевой соли (ЭХГ, по сути, выступает «посредником»). В связи с этим для отдельного определения поведения аниона соли и реагента НА нами была исследована система «ЭХГ–AgOH–[(C_2H_5) $_4\text{N}$]X», в которой в качестве протонодонорного реагента выступает замещенный фенол (4-нитрофенол). В соответствии со схемой 3 атака аниона X^- тетраалкиламмониевой соли на оксирановый цикл при участии AgOH приводит к трансформации последнего в соответствующий анион AgO^- . Образование фенолят-аниона из фенола можно зафиксировать с помощью УФ-спектроскопии, так как при переходе AgOH в AgO^- происходят батохромный и гиперхромный сдвиги за счет усиления сопряжения аниона O^- с бензольным ядром [31].

Действительно, как показали результаты эксперимента (рис. 2, для бензоата тетраэтиламмония), при добавлении растворов солей [(C_2H_5) $_4\text{N}$]X в ЭХГ к раствору 4-нитрофенола в ЭХГ появляется новая полоса в длинноволновой области УФ-спектра ($\lambda = 420$ нм), что объясняется образова-

нием 4-нитрофенолят-аниона за счет атаки оксирана бензоатом или нитратом при участии AgOH (схема 3). Интенсивность этого поглощения постепенно возрастает по ходу реакции. Кроме того, наблюдается непрерывное уменьшение интенсивности полосы поглощения исходного 4-нитрофенола ($\lambda = 312 \text{ нм}$).

Альтернативное генерирование AgO^- по схеме 2 следует исключить, поскольку кислотно-основные взаимодействия по Бренстеду принадлежат к быстрым процессам (реакция протекает практически мгновенно) и кислотность 4-нитрофенола ($\text{p}K_a = 7.15$ [32]) существенно меньше, чем бензойной ($\text{p}K_a = 4.20$ [32]) или азотной ($\text{p}K_a = -1.64$ [33]) кислот, поэтому бензоат- или нитрат-анион не сможет вызвать существенное депротонирование 4-нитрофенола.

Для мониторинга накопления образующегося в системе «ЭХГ–4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{OH}-[(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{N}]\text{X}$ » 4-нитрофенолят-аниона были проведены кинетические измерения при варьировании концентрации как исходной тетраалкиламмониевой соли, так и самого протонодонора – 4-нитрофенола (методика кинетических измерений II).

Как следует из рис. 3, понижение начальной концентрации соли ($\{[(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{N}]\text{X}\}_0$) приводит к уменьшению начальной скорости накопления 4-нитрофенолят-аниона (r_0 , тангенс угла наклона

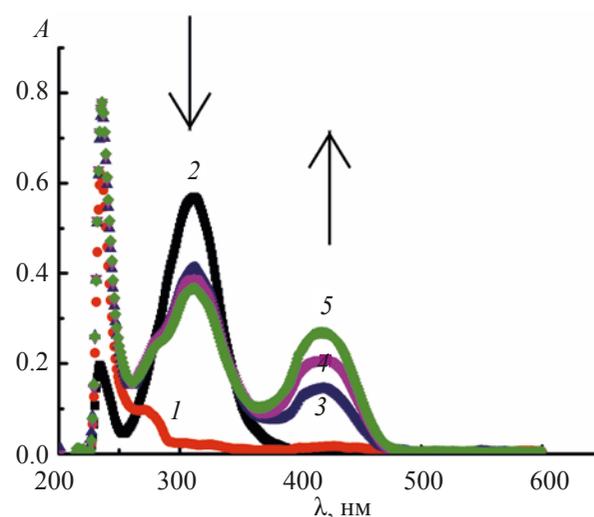


Рис. 2. УФ-спектры бензоата тетраэтиламмония 5.17×10^{-5} моль/л (1), 4-нитрофенола 4.60×10^{-5} моль/л (2) и реакционной системы в ЭХГ (3–5) при 25°C

кривых в начальный момент времени) как в случае бензоата, так и в случае нитрата тетраэтиламмония (рис. 4).

Порядок реакции по соли, определенный методом Вант-Гоффа (наклон прямых в координатах $\lg r_0 - \lg \{[(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{N}]\text{X}\}_0$, оказался близок к единице: в случае бензоата тетраэтиламмония равен (1.24 ± 0.06) , в случае нитрата тетраэтиламмония составляет (1.1 ± 0.2) . Это вполне согласуется со схемой 3, поскольку скорость такого процесса

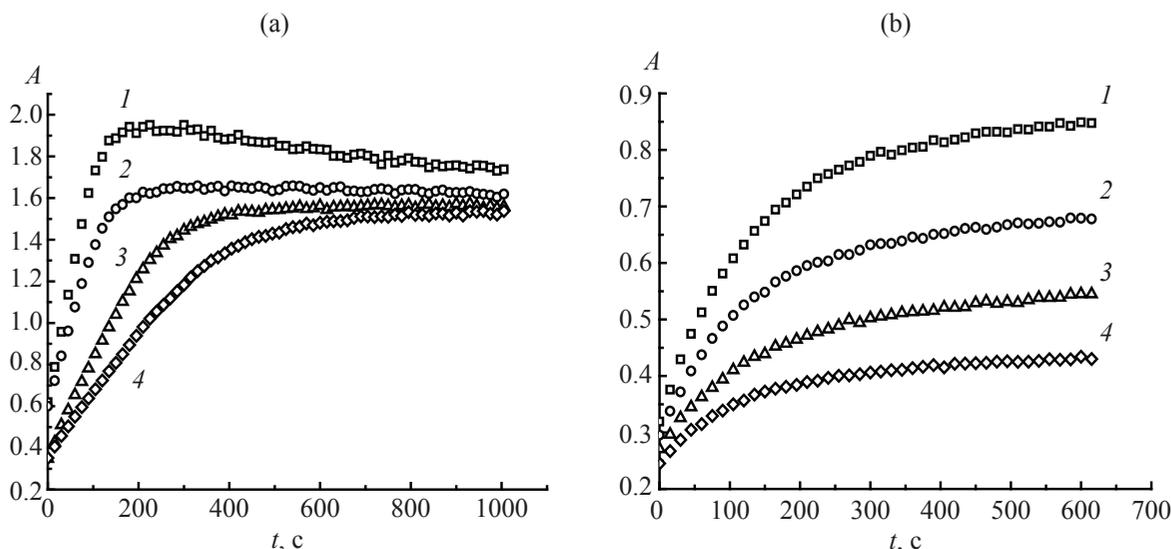


Рис. 3. Кинетические кривые накопления 4-нитрофенолята в реакции анионов тетраалкиламмониевых солей с ЭХГ (12.5 моль/л) в присутствии 4-нитрофенола (0.109 моль/л) при различных начальных концентрациях солей (25°C): (а) – бензоат, (б) – нитрат; $\{[(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{N}]\text{X}\}_0$, моль/л: 1 – 0.0250, 2 – 0.0200, 3 – 0.0143, 4 – 0.0100

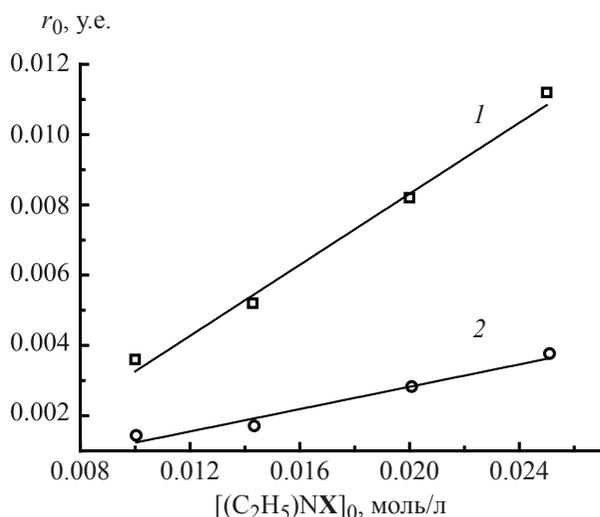


Рис. 4. Зависимость начальной скорости накопления 4-нитрофенолята от начальной концентрации тетраэтиламмониевой соли в реакции с ЭХГ (12.5 моль/л) в присутствии 4-нитрофенола (0.109 моль/л) при 25°C; 1 – бензоат, 2 – нитрат

должна линейно зависеть от концентрации нуклеофила – аниона соли, атакующего оксирановый цикл.

Согласно схеме 5, раскрытие оксиранового цикла под действием нуклеофила возможно по двум путям. Для ответа на вопрос, какой из этих путей наиболее предпочтительный, то есть, с каким из электрофилов (свободным оксираном – путь I или протонированным – путь II) реагирует

анион соли, было изучено влияние концентрации протонодонора на скорость реакции. Так, если бензоат- или нитрат-анион атакует активированный протонодонором эпихлоргидрин (электрофильно активированный), то должен наблюдаться первый порядок реакции по фенолу [30] и кинетические зависимости в координатах «интенсивность поглощения – время» и «начальная скорость реакции – концентрация фенола» должны быть аналогичными кривым, представленным на рис. 3 и 4, соответственно. Если же реализуется атака на свободный эпихлоргидрин, то скорость накопления 4-нитрофенолята не должна зависеть от начальной концентрации фенола, участвующего в быстром протонировании уже после скорость-лимитирующей стадии (порядок по фенолу нулевой).

Результаты экспериментальных кинетических исследований оказались неожиданными (рис. 5): при понижении исходной концентрации фенола начальная скорость образования фенолята возрастает (рис. 6).

Порядок реакции по фенолу оказался отрицательным для реакции ЭХГ как с бензоатом $[-(0.92 \pm 0.07)]$, так и с нитратом $[-(0.6 \pm 0.1)]$ тетраэтиламмония. Полученные данные показывают, что в системе «ЭХГ–4–O₂NC₆H₄OH–[(C₂H₅)₄N]X», когда исходный нуклеофил – анион соли, протонодонорный реагент ингибирует первоначальное

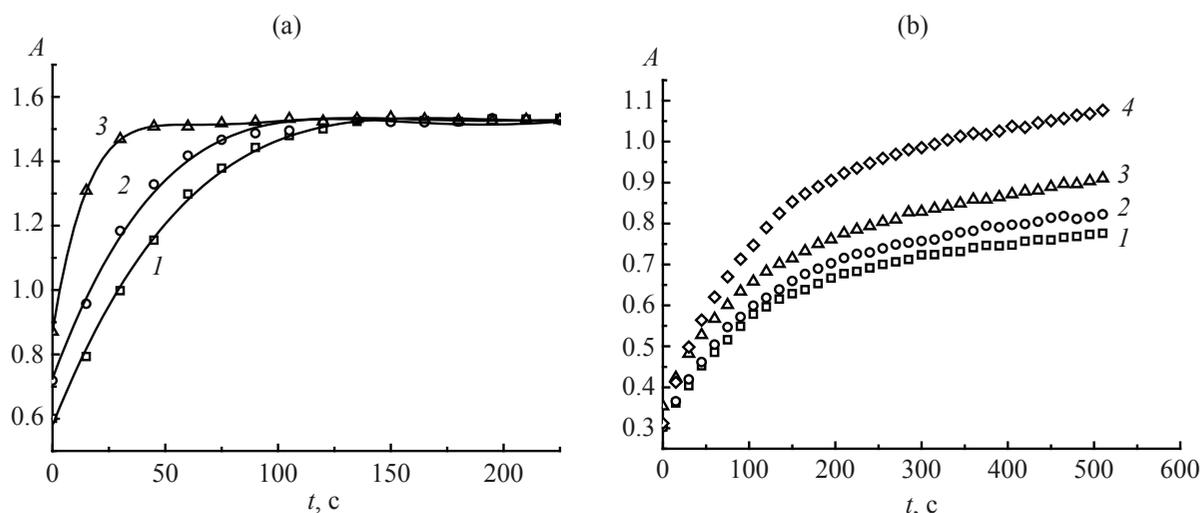


Рис. 5. Кинетические кривые накопления 4-нитрофенолята в реакции анионов тетраалкиламмониевых солей (0.025 моль/л) с ЭХГ (12.5 моль/л) в присутствии 4-нитрофенола, полученные при различных начальных концентрациях 4-нитрофенола при 25°C; (а) – бензоат ([ArOH]₀, моль/л: 1 – 0.109, 2 – 0.087, 3 – 0.044), (б) – нитрат ([ArOH]₀, моль/л: 1 – 0.109, 2 – 0.087, 3 – 0.062, 4 – 0.044)

раскрытие оксиранового цикла. При этом абсолютное значение порядка по фенолу в случае нитрата меньше, что согласуется с более низкой основностью нитрат-аниона, чем бензоата, поэтому чувствительность к концентрации протонодонора и вклад такого связывания ниже.

Механизм нуклеофильного раскрытия оксиранового цикла с учетом полученных данных можно продемонстрировать схемой 6, когда реализуется путь I (схема 5) с последовательным образованием двух солей. Первая соль **C** (алкоголят), первоначально образующаяся при взаимодействии бензоата или нитрата тетраэтиламмония с молекулой свободного эпихлоргидрина, быстро реагирует с протонодонорным реагентом, приводя к образованию продукта реакции – хлоргидринового эфира и фенолята тетраэтиламмония **D**, участвующего в последующих циклах раскрытия оксиранового цикла в присутствии протонодонора.

Обнаруженные закономерности нуклеофильной реакционной способности анионов тетраалкиламмониевых солей противоположны тем, которые мы наблюдали ранее для систем, в которых в роли исходных катализаторов выступали третичные амины [28, 29], атаковавшие только активированный протонодонором оксиран. Можно предположить, что в случае солей роль электрофильного активатора в определенной степени выполняет противоион – катион тетраалкиламмония, который стабилизирует алкоголят, образующийся в ходе нуклеофильного раскрытия свободного оксирана [33].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре Bruker Avance II 400 МГц (Германия).

Схема 6

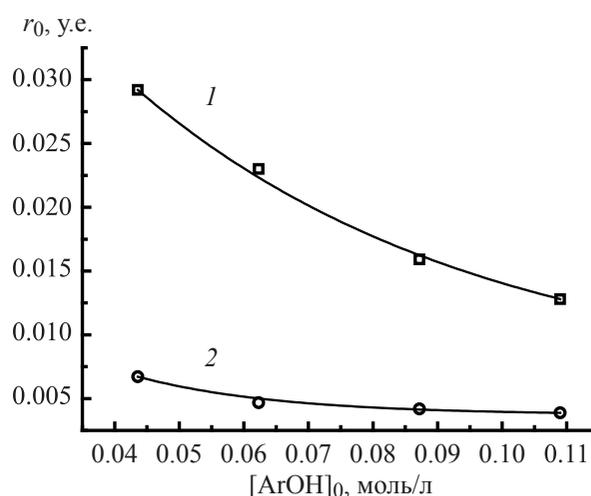
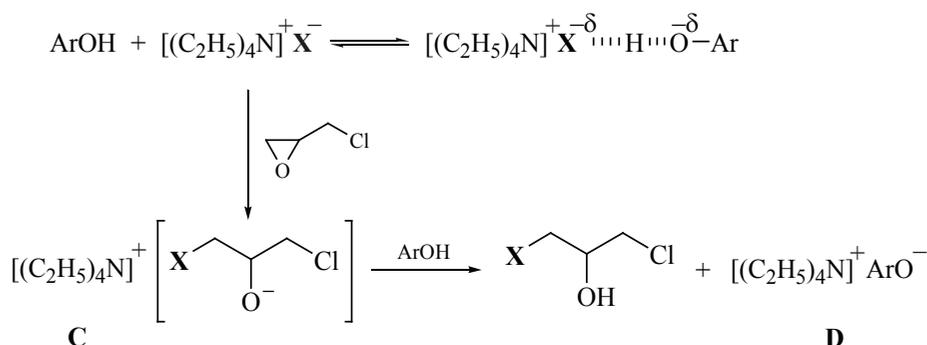


Рис. 6. Зависимость начальной скорости накопления 4-нитрофенолята от начальной концентрации 4-нитрофенола в реакции анионов тетраэтиламмониевых солей (0.025 моль/л) с ЭХГ (12.5 моль/л) при 25°C; 1 – бензоат, 2 – нитрат

УФ-спектры получены на спектрофотометре СФ-2000 (Россия).

Промышленно выпускаемый эпихлоргидрин сушили в течение 1 сут над гранулами гидроксида натрия, а затем перегоняли при атмосферном давлении, собирая фракцию с т.кип. 115–116°C; n_D 1.438 (115.5°C; n_D 1.438 [31]). Бензойную кислоту очищали возгонкой при температуре 100°C; т.пл. 121–122°C (122.4°C [31]). Очистку 4-нитрофенола проводили перекристаллизацией его фенолята (обработка NaOH) из водного раствора соляной кислоты (10%); т.пл. 113–115°C (т.пл. 115°C [31]).

Бензоат тетраэтиламмония. Смешивали водные растворы бензойной кислоты и гидроксида натрия (в мольном соотношении 1:1). Затем добавляли эквимолярное количество нитрата сере-

бра (водный раствор). Выпавший осадок бензоата серебра отфильтровывали, а затем переносили в стакан с дистиллированной водой и к суспензии добавляли по каплям раствор бромид тетраэтиламмония (эквимольное количество) при интенсивном перемешивании. Выпавший осадок бромида серебра удаляли фильтрованием. Фильтрат упаривали на водяной бане и полученный остаток кипятили с бензолом в колбе с насадкой Дина-Старка в течение 4 ч для удаления остатков воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и сушили в вакууме. Выход соли количественный. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.20 т (12H, 4CH₃, J 8.0 Гц), 3.30 к (8H, 4CH₂, J 8.0 Гц), 7.25–7.75 м (5H, C₆H₅).

Нитрат тетраэтиламмония. Синтезировали аналогично бензоату тетраэтиламмония, добавляя бромид тетраэтиламмония к водному раствору нитрата серебра.

Методика кинетических измерений I. Мониторинг концентрации карбоновой кислоты проводили при помощи потенциометрического кислотно-основного титрования. В один из 2 отростков кинетической колбы вносили раствор бензойной кислоты (0.2 моль/л) в 2 мл ЭХГ, а в другой – раствор катализатора $[(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{N}]\text{X}$ соответствующей концентрации в 1 мл ЭХГ. Колбу помещали в термостат при 60°C. После термостатирования (10 мин) растворы быстро смешивали и колбу снова помещали в термостат. За начальный момент времени реакции принимали время смешивания растворов. Через необходимый промежуток времени реакцию останавливали добавлением 10 мл охлажденной до 0–5°C смеси изопропилового спирта и воды (1:1 по объему) при быстром перемешивании (метод разбавления и охлаждения). Содержимое колбы количественно переносили дистиллированной водой в ячейку для титрования. Текущую концентрацию протондонорного реагента определяли методом потенциометрического кислотно-основного титрования 0.1 моль/л раствором NaOH на универсальном иономере ЭВ-74 ($\Delta\text{pH} = \pm 0.05$) при 25°C с использованием стеклянного (ЭСЛ-43-07) и вспомогательного (ЭВ1-1М3) электродов.

Методика кинетических измерений II (мониторинг накопления фенолят-аниона). Аналогичным

образом приготовленные растворы 4-нитрофенола (2 мл) и $[(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{N}]\text{X}$ (1 мл) в ЭХГ быстро смешивали и помещали в кварцевую кювету ($l = 1$ см) спектрофотометра. Для регистрации УФ-спектра измеряли оптическую плотность реакционной смеси непосредственно в кювете при 25°C относительно раствора сравнения – чистого ЭХГ.

ВЫВОДЫ

Исследована кинетика и механизм оксиалкилирования протондонорных нуклеофильных реагентов (бензойной кислоты и 4-нитрофенола) эпихлоргидрином в присутствии бензоата и нитрата тетраэтиламмония. При изучении нуклеофильно-электрофильных и кислотно-основных взаимодействий в системах «оксиран–протондонор–тетраалкиламмониевая соль» установлено, что в начале реакции анион соли расходуется в стадии по $\text{S}_{\text{N}}2$ механизму с раскрытием цикла свободного оксирана, образуя соответствующий алкоколят. Дальнейшее протонирование этого алкоколята протондонорным реагентом приводит к трансформации последнего в реакционноспособный анион, который затем атакует оксирановый цикл, приводя к конечным продуктам реакции.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Blank W.J., He Z.A., Picci M. *J. Coat. Technol.* **2002**, *74*, 33–41. doi 10.1007/BF02720158
- Yan Z., Deng J., Chen Y., Luo G. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2020**, *59*, 19168–19176. doi 10.1021/acs.iecr.0c02906
- Pascualt J.P., Williams R.J.J. *Epoxy Polymers: New Materials and Innovations*. Weinheim: John Wiley & Sons, **2009**.
- Arslan M., Sanyal R., Sanyal A. *Polym. Chem.* **2020**, *11*, 615–629. doi 10.1039/C9PY01679A
- Zhou H., Steinhilber D., Schlaad H., Sisson A.L., Haag R. *React. Funct. Polym.* **2011**, *71*, 356–361. doi 10.1016/j.reactfunctpolym.2010.11.018
- Subramanian S., Park J., Byun J., Jung Y., Yavuz C.T. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* **2018**, *10*, 9478–9484. doi 10.1021/acsami.8b00485
- Singh G.S., Mollet K., D’Hooghe M., Kimpe N. *Chem. Rev.* **2012**, *113*, 1441–1498. doi 10.1021/cr3003455
- Усачев В.В. Дис. ... канд. хим. наук. Донецк. **2008**.

9. Kucharski M., Chmiel-Szukiewicz E. *J. Appl. Polym. Sci.* **2000**, *78*, 2081–2088. doi 10.1002/1097-4628(20001213)78:12<2081::AID-APP40>3.0.CO;2-Q
10. Швед Е.Н., Усачов В.В., Козорезова Е.И. *Укр. хим. ж.* **2007**, *73*, 113–117.
11. Швед Е.Н., Петренко Е.Н., Пожидаев М.А. *ЖОрХ.* **2001**, *37*, 1804–1806. [Shved E.N., Petrenko E.N., Pozhidaev M.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 1723–1725.] doi 10.1023/A:1013922017887
12. Rafizadeh M., Ghasemi H., Haddadi-Asl V. *Chin. J. Polym. Sci.* **2006**, *24*, 599–608. doi 10.1142/S0256767906001709
13. Schneider C., Brauner J. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *23*, 4445–4450. doi 10.1002/1099-0690(200112)2001:23<4445::AID-EJOC4445>3.0.CO;2-U
14. Bukowska A., Guskov A.K., Makarov M.K., Rokaszewski E., Svets V.F. *J. Chem. Techn. Biotechnol.* **1995**, *63*, 374–378. doi 10.1002/jctb.280630411
15. Usachev V.V., Shved E.N. *Mendeleev Commun.* **2002**, *12*, 113–114. doi 10.1070/MC2002v012n03ABEH001586
16. Синельникова М.А., Швед Е.Н. *ЖОрХ.* **2014**, *50*, 343–348. [Sinel'nikova M.A., Shved E.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 332–336.] doi 10.1134/S107042801403004X
17. Xia X.Y., Sun W., He W., Feng Y., Zhan L., Luo Y. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 877–883. doi 10.1134/S107042802005022X.
18. Tanaka Y., Okada A., Suzuki M. *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 3258–3264. doi 10.1139/v70-547
19. Сорокин М.Ф., Гершанова Э.Л. *Кинетика и катализ.* **1967**, *8*, 512–519.
20. Lubczak J., Lubczak R., Naróg D. *Open J. Phys. Chem.* **2018**, *8*, 67–79. doi 10.4236/ojpc.2018.83005
21. Швец В.Ф., Тюкова О.А. *ЖОрХ.* **1971**, *7*, 1847–1850.
22. Сорокин М.Ф., Шодэ Л.Г. *ЖОрХ.* **1968**, *4*, 666–669.
23. Maitre C., Ganachaud F., Ferreira O., Lutz J.F., Pain-toux Y., Hemery P. *Macromolecules.* **2000**, *33*, 7730–7736. doi 10.1021/ma0007132
24. Bobbink F.D., Vasilyev D., Hulla M., Chamam S., Menoud F., Laurency G., Dyson P.J. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 2589–2594. doi 10.1021/acscatal.7b04389
25. Tsutsumi Y., Yamakawa K., Yoshida M., Ema T., Sakai T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5728–5731. doi 10.1021/ol102539x
26. Бахтин С.Г., Швед Е.Н., Беспалько Ю.Н. *Кинетика и катализ.* **2016**, *57*, 49–53. [Bakhtin S.G., Shved E.N., Bepal'ko Y.N. *Kinet. Catal.* **2016**, *57*, 47–51.] doi 10.1134/S002315841601002X
27. Bakhtin S., Bepal'ko Y., Shved E. *React. Kinet. Mech. Catal.* **2016**, *119*, 139–148. doi 10.1007/s11144-016-1051-4
28. Bakhtin S., Shved E., Bepal'ko Y. *J. Phys. Org. Chem.* **2017**, *30*, e3717. doi 10.1002/poc.3717
29. Bakhtin S., Shved E., Bepalko Y., Tyurina T., Palchykov V. *J. Phys. Org. Chem.* **2020**, *33*, e4071. doi 10.1002/poc.4071
30. Bakhtin S., Shved E., Bepal'ko Y., Stepanova Y. *Prog. React. Kinet. Mec.* **2018**, *43*, 121–135. doi 10.3184/146867818X15161889114501
31. Иоффе Б.В., Костиков Р.Р., Разин В.В. *Физические методы определения строения органических соединений.* М.: Высшая школа, **1984**.
32. Shields G.C., Seybold P.G. *Computational Approaches for the Prediction of pK_a Values.* Boca Raton: CRC Press, **2013**.
33. Зинченко А.В., Изотова С.Г., Румянцев А.В. *Новый справочник химика и технолога. Химическое равновесие. Свойства растворов.* СПб.: Проффессионал, **2004**.
34. Yutilova K., Bepal'ko Y., Shved E. *Croat. Chem. Acta.* **2019**, *92*, 357–367. doi 10.5562/cca3505
35. Amarego W.L.F., Chai C. *Purification of Laboratory Chemicals.* Oxford: Butterworth-Heinemann, **2005**.

Peculiarities of Nucleophilic Opening of the Oxirane Ring by Tetraalkylammonium Salts Anions in the Presence of Proton Donors

S. G. Bakhtin^{a, *}, E. N. Shved^b, M. A. Sinelnikova^a, and Y. N. Bespalko^c

^a Donetsk national university, ul. Universitetskaya, 24, Donetsk, 283001 Ukraine

^b Donetsk national university named after Vasyl Stus, ul. 600-Letiya, 21, Vinnytsia, 21021 Ukraine

^c Katholieke Universiteit Leuven (KU Leuven), Oude Markt 13, Leuven, 3000 Belgium

*e-mail: s.bahtin@donnu.ru

Received January 14, 2021; revised January 26, 2021; accepted January 27, 2021

The behavior of tetraalkylammonium salts in the reaction of nucleophilic opening of the oxirane ring in the system “epichlorohydrin (ECH) – proton donor – [(C₂H₅)₄N]X” (proton donor: benzoic acid, 4-nitrophenol; X: benzoate, nitrate) was studied by kinetic and spectral (UV) methods. The reaction orders were evaluated: the first order for tetraalkylammonium salts, zero one for benzoic acid, and less than zero reaction order for 4-nitrophenol. Basing on the monitoring of the accumulation of 4-nitrophenolate anion formed in the “ECH – 4-nitrophenol – [(C₂H₅)₄N]X” system upon varying concentrations of both the initial tetraalkylammonium salt and the proton donor – 4-nitrophenol – the mechanism of nucleophilic opening of the oxirane ring was detailed. It was found that there is an irreversible consumption of the anion of the initial tetraalkylammonium salt due to its attack on the oxirane ring with the participation of a proton donor reagent, leading to the generation of tetraethylammonium 4-nitrophenolate, that catalyzes the subsequent formation of the reaction product. An increase in the concentration of 4-nitrophenol reduces the rate of both the formation of 4-nitrophenolate anion and the total reaction, which corresponds to the mechanism of catalysis, when a nucleophilic attack by the salt anion on the oxirane ring electrophilically not activated by the proton donor is carried out.

Keywords: oxirane, tetraalkylammonium salt, catalysis by nucleophiles, proton donor reagent, mechanism of catalysis

ПРОИЗВОДНЫЕ ОКСАЗИНА, ТИАЗИНА И ХИНОКСАЛИНА С БЕНЗИЛЬНЫМ ФРАГМЕНТОМ НА ОСНОВЕ 3-АРИЛ-2-БРОМПРОПАНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ЭФИРОВ

© 2021 г. Н. Т. Походило, Р. Л. Мартяк, М. П. Роговык, В. С. Матийчук, М. Д. Обушак*

Львовский национальный университет им. Ивана Франко, Украина, 79005 Львов, ул. Кирилла и Мефодия, 6
*e-mail: mykola.obushak@lnu.edu.ua

Поступила в редакцию 07.01.2021 г.
После доработки 23.01.2021 г.
Принята к публикации 26.01.2021 г.

Реакцией эфиров 3-арил-2-бромпропановых кислот с *o*-фенилендиамином, *o*-меркаптоанилином и цистеином получены производные хиноксалина, тиазина и тиоморфолина соответственно с арилметильными заместителями. Аналогичные производные бензоксазина образуются при взаимодействии хлорангидридов 3-арил-2-бромпропановых кислот с *o*-аминофенолом или *o*-метоксианилином.

Ключевые слова: хиноксалин, бензотиазин, бензоксазин, тиоморфолин, реакция Меервейна, бромарилрование, гетероциклизация

DOI: 10.31857/S0514749221040054

ВВЕДЕНИЕ

В предыдущих наших работах продемонстрированы возможности применения 3-арил-2-бромпропановых кислот и их эфиров в конструировании пятичленных гетероциклов с арилметильным (бензильным) фрагментом [1–9]. С точки зрения медицинской химии наличие бензильного заместителя обычно способствует биологической активности соединений. Однако спектр синтетических приемов для формирования такого фрагмента ограничен и часто для этого необходимы дорогостоящие и труднодоступные металлоорганические реагенты и катализаторы.

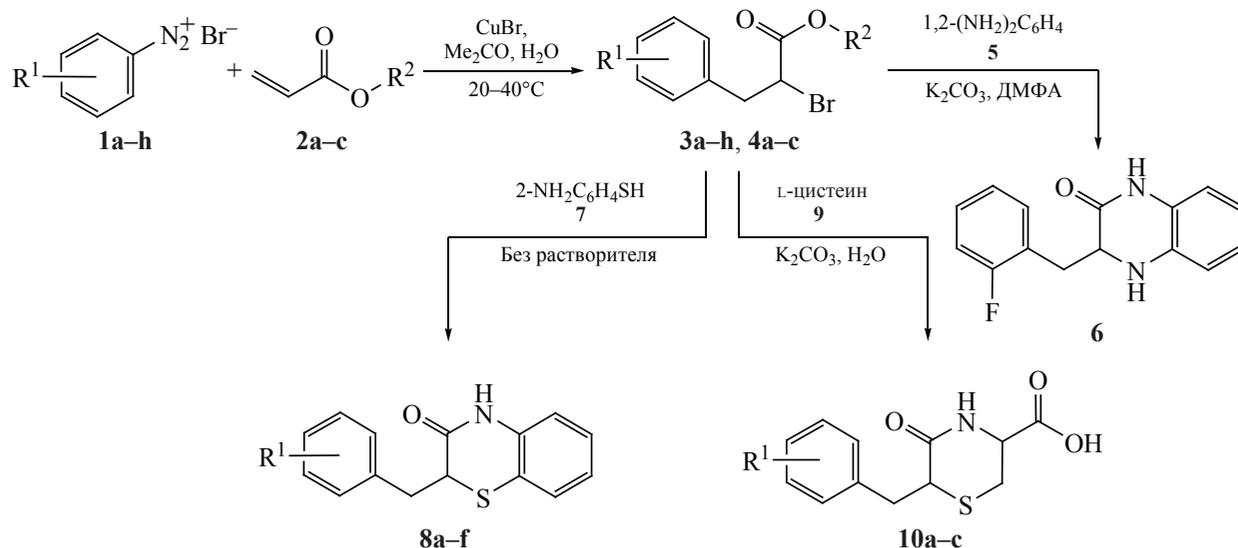
В настоящей работе мы исследовали возможность получения шестичленных гетероциклов – производных оксазина, тиазина и хиноксалина с бензильными заместителями. Важно отметить биоизостеризм этих гетероциклов и следующую из этого их взаимозаменяемость в биомедицинских исследованиях и поиске соединений-лидеров [10–12]. В частности, изучены свойства произво-

дных упомянутых классов гетероциклов в качестве антигипертензивных [13], бактериостатических [14] и антиаритмических [15] агентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве ключевого реагента для конструирования оксазинового, тиазинового и хиноксалинового циклов мы использовали 3-арил-2-бромпропановые кислоты и их эфиры **3**, **4** – продукты бромарилрования акриловой кислоты и акрилатов в условиях реакции Меервейна [16–18]. Известно, что эфиры акриловой кислоты **2** вступают в реакцию с бромидом арендиазония **1** в присутствии CuBr или CuBr₂, образуя эфиры 3-арил-2-бромпропановых кислот [1, 5]. По аналогичной схеме можно получать и 3-арил-2-бромпропановые кислоты **4**, однако бромарилрование акриловой кислоты сопряжено с некоторыми препаративными осложнениями [7]. В то же время, продукты бромарилрования акрилатов **3** легко выделять в чистом виде [1, 4, 5], а соответствующие кислоты **4** можно получать гидролизом этих эфиров в мягких

Схема 1



- 1, R¹ = H (a), 4-*i*-Pr (b), 4-Bu (c), 2-F (d), 4-F (e), 2-Cl (f), 4-Cl (g), 2,4-Cl₂ (h), 2,5-Cl₂ (i), 3,4-Cl₂ (j);
 2, R² = H (a), Me (b), Et (c); 3, R¹ = H, R² = Et (a), R¹ = 4-*i*-Pr, R² = Et (b), R¹ = 4-Bu, R² = Et (c);
 R¹ = 2-F, R² = Me (d), R¹ = 4-F, R² = Et (e), R¹ = 2-Cl, R² = Et (f), R¹ = 4-Cl, R² = Et (g);
 R¹ = 3,4-Cl₂, R² = Me (h); 4, R² = H: R¹ = 2,4-Cl₂ (a); R¹ = 2,5-Cl₂ (b), R¹ = 3,4-Cl₂ (c);
 8, R¹ = H (a), 4-*i*-Pr (b), 4-Bu (c), 2-Cl (d), 4-Cl (e), 3,4-Cl₂ (f); 10, R¹ = H (a), 2-F (b), 4-F (c).

условиях. Отметим, что эфиры 3-арил-2-бромпропановых кислот **3** могут быть легко превращены в 3-арил-2-меркаптопропановые кислоты [2], которые также – перспективные структурные блоки в синтезе шестичленных гетероциклов. Например, взаимодействием меркаптокислот с замещенными *o*-хлорнитробензолами, последующими восстановлением и циклизацией получают 1,4-бензотиазин-3-оны [19, 20].

Рассматривая эфиры и кислоты **3**, **4** как синтетические эквиваленты биелектрофильного C₂-синтона, мы исследовали их взаимодействие с 1,4-бинуклеофильными реагентами с целью получения шестичленных гетероциклов. Известно, что производные анилина, содержащие в *орто*-положении гидроксильную, амино- или меркаптогруппу вступают в подобные циклизации [21–26].

Установлено, что при взаимодействии бромэфира **3d** с *o*-фенилендиамином **5** в среде ДМФА в присутствии K₂CO₃ образуется хиноксалиновый цикл, в результате чего получен 3-(2-фторбензил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-он **6** с выходом 84% (схема 1). Реакция начинается при комнатной температуре и сопровождается интенсивным вы-

делением тепла. После 8 ч по данным ТСХ исходные реагенты в реакционной среде исчезли, но аннелирование пиперазинового цикла было не полным. Для завершения циклизации реакционную смесь нагревали при 120°C на протяжении 1 ч.

Реакции эфиров 3-арил-2-бромпропановых кислот **3** с *S,N*-нуклеофилами изучены на примере *o*-меркаптоанилина **7** и цистеина **9** (схема 1). Соединения **3a–c**, **f–h** взаимодействуют с *o*-меркаптоанилином **7** при нагревании реагентов без растворителя. Реакция начинается при 120°C и заканчивается через 30–50 мин при 150–160°C образованием бензотиазин-3-онов **8a–f** с выходами 40–86%. Наиболее вероятно, сначала происходит нуклеофильное замещение атома брома меркаптогруппой, а затем, при повышении температуры – 6-экзо-триг циклизация с участием амино- и карбонильной групп. Таким же образом с *o*-меркаптоанилином **7** реагируют 3-арил-2-бромпропановые кислоты **4**, однако выходы соединений **8** в данном случае оказались немного ниже. В качестве алифатического *S,N*-нуклеофила в реакции с α -бромэфирами **3** испытали цистеин **9**. Оказалось, что циклизация гладко протекает при кипячении реагентов в

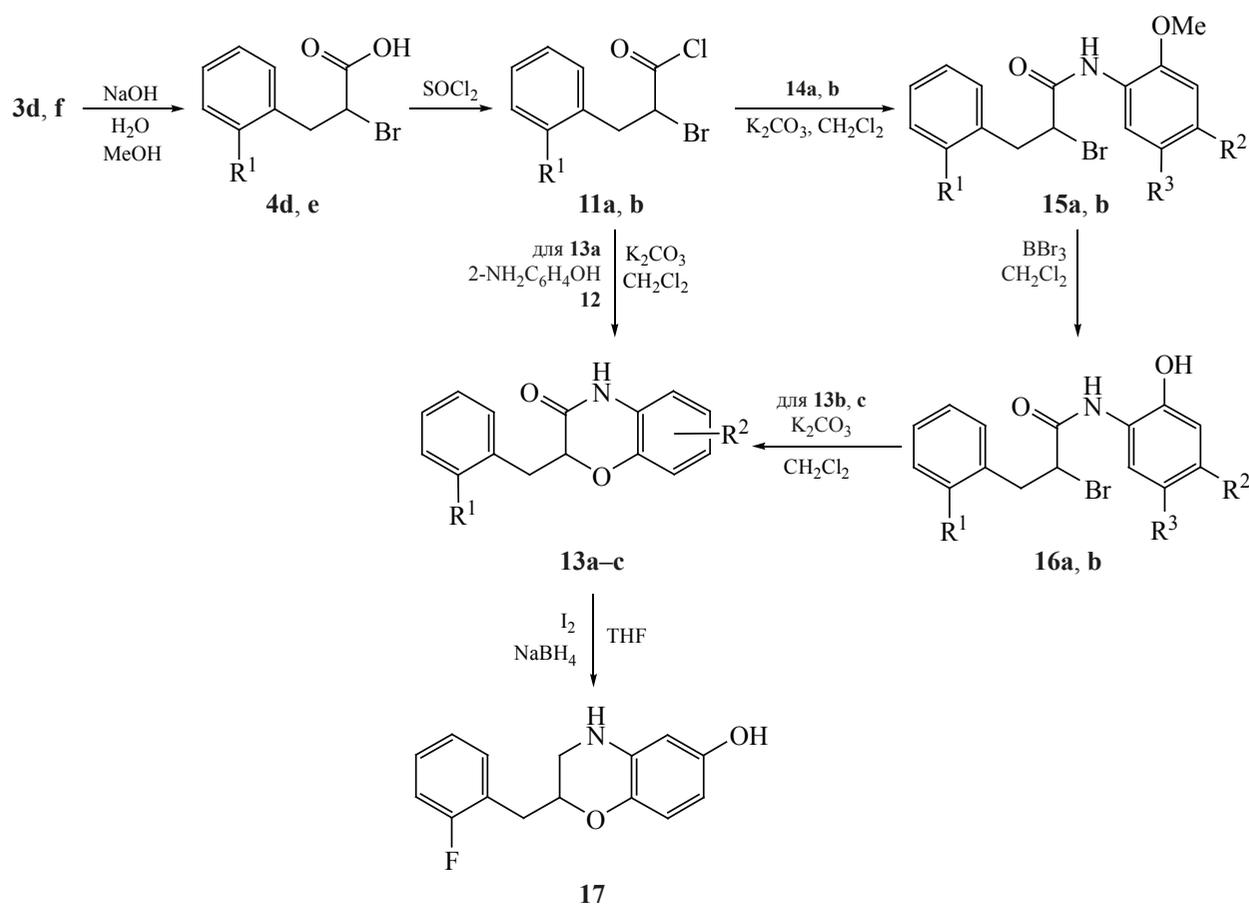
водно-спиртовой среде в присутствии двух эквивалентов основания, в результате чего получены 6-бензил-5-оксотиморфолин-3-карбоновые кислоты **10a–c** с хорошими выходами (схема 1).

Способ конструирования производных оксазина с бензильными заместителями, исходя из бромэфиров **3**, представляется весьма перспективным. Однако, поскольку атом кислорода гидроксильной группы аминофенола **12** – более слабый нуклеофильный центр, чем амина- и меркапто-группы в фенилендиаминах **4** и меркаптоанилине **6**, то возрастает вероятность побочных реакций. Поэтому для формирования оксазинового цикла мы выбрали несколько иной подход. Эфиры **3d, f** превращали в соответствующие кислоты **4d, e** и хлорангидриды **11a, b**, что позволило проводить циклизации хемоселективно (схема 2). На

примере хлорангидрида **11a** показано, что оксазиновый цикл можно получить одностадийно путем ацилирования аминогруппы аминофенола **12** в мягких условиях в дихлорметане с последующей циклизацией при кипячении. Выход бензоксазина **13a** составил 91%.

Для введения гидроксильных групп в молекулу бензоксазина осуществлен многостадийный синтез. Ацилированием 2,4- и 2,5-диметоксианилинов **14a, b** хлорангидридами **11a, b** получали амиды **15a, b**, в которых одну из метоксигрупп превращали в гидроксильную (соединения **16a, b**) действием BBr_3 (схема 2). Циклизация амидов **16a, b** в бензоксазины **13b, c** происходит при кипячении в дихлорметане и присутствии поташа. Карбонильную группу в соединениях **13b, c** можно восстанавливать с помощью диборана, генери-

Схема 2



11, $R^1 = F$ (**a**), $R^1 = Cl$ (**b**); **13**, $R^1 = F$, $R^2 = H$ (**a**), $R^1 = F$, $R^2 = 7-MeO$ (**b**),
 $R^1 = Cl$, $R^2 = 6-MeO$ (**c**); **14**, 2,4-(MeO)₂C₆H₃NH₂ (**a**), 2,5-(MeO)₂C₆H₃NH₂ (**b**);
15, 16, $R^1 = F$, $R^2 = H$, $R^3 = MeO$ (**a**), $R^1 = Cl$, $R^2 = MeO$, $R^3 = H$ (**b**).

рованного *in situ* из боргидрида натрия и йода в тетрагидрофуране, что было продемонстрировано на примере получения 3,4-дигидро-1,4-бензоксазина **17**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе VarianUnity+400 (Varian Co., США) с рабочей частотой 400 МГц, растворитель ДМСО- d_6 . Внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры получены на хроматомасс-спектрометре Agilent 1100 LC/MSD (Agilent Technologies Co., США) со способом ионизации АРСІ. Элементный анализ выполнен на приборе Carlo Erba 1106 (Carlo-Erba Co., Италия). Температуры плавления определяли на приборе Voetius (VEB Wägetechnik Rapido, Германия).

Синтез эфиров 3-арил-2-бромпропионовых кислот 3 (*общая методика*) [5]. Раствор арендиазоний бромида (полученный диазотированием 0.2 моль соответствующего ароматического амина **1** в 72 мл конц. НВг при 0°C раствором 13.8 г (0.2 моль) нитрита натрия в 40 мл воды) по каплям, при интенсивном перемешивании, прибавляли к раствору 0.22 моль метил- или этилакрилата и 3 г CuBr в 150 мл ацетона. Температуру поддерживали в диапазоне 20–40°C. После полного прекращения выделения азота реакцию смесь выливали в 200 мл воды, органическую фазу отделяли и сушили MgSO₄. Растворитель упаривали, а остаток перегоняли в вакууме. Этил 2-бром-3-фенилпропаноат (**3a**) [5], этил 2-бром-3-(4-бутилфенил)пропаноат (**3c**) [4], этил 2-бром-3-(4-фторфенил)пропаноат (**3e**) [4], этил 2-бром-3-(2-хлорфенил)пропаноат (**3f**) [7], этил 4-бром-3-(4-хлорфенил)пропаноат (**3g**) [5], метил 2-бром-3-(3,4-дихлорфенил)пропаноат (**3h**) [9] описаны ранее.

Этил-2-бром-3-(4-изопропилфенил)пропаноат (3b). Выход 22.14 г (37%), вязкая жидкость. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.21 т (3H, CH₃, J 7.4 Гц), 1.22 д (6H, CH₃, J 7.2 Гц), 2.56–2.60 м (1H, CH), 3.14 д.д (1H, CH₂, J 13.8, 6.4 Гц), 3.34 д.д (1H, CH₂, J 13.8, 9.0 Гц), 4.12 к (2H, OCH₂, J 7.4 Гц), 4.52 т (1H, CH, J 7.4 Гц), 7.04 д (2H, H_{аром}^{2,6}, J 7.2 Гц), 7.10 д (2H, H_{аром}^{3,5}, J 7.2 Гц). Масс-спектр (ХИ), m/z : 299, 301 [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 56.29; Н 6.27. C₁₄H₁₉BrO₂. Вычислено, %: С 56.20; Н 6.40.

Метил 2-бром-3-(2-фторфенил)пропаноат (3d). Выход 27.15 г (52%), вязкая жидкость. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.27 д.д (1H, CH₂, J 13.8, 7.4 Гц), 3.43 д.д (1H, CH₂, J 13.8, 7.4 Гц), 4.59 т (1H, CH, J 7.4 Гц), 3.71 с (3H, OCH₃). 7.02–7.18 м (2H, H_{аром}^{3,5}), 7.22–7.40 м (2H, H_{аром}^{4,6}). Масс-спектр (ХИ), m/z : 261; 263 [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 46.13; Н 3.72. C₁₀H₁₀BrFO₂. Вычислено, %: С 46.00; Н 3.86.

3-Арил-2-бромпропановые кислоты 4a–c (*общая методика*) [27–29]. К раствору диазосоли, приготовленной диазотированием при 0°C 0.05 моль соответствующего ароматического амина, 3.45 г (0.05 моль) NaNO₂ и 15 мл 48% НВг в 50 мл ацетона, прибавляли 40 мл акриловой кислоты, и при температуре 5–10°C – 0.2 г CuBr. Температура реакционной смеси быстро поднималась до 25–30°C. После прекращения выделения азота реакцию смесь выливали в 700 мл воды, органический слой отделяли, смешивали с 200 мл воды и прибавляли небольшой избыток NaHCO₃. Нерастворимый остаток отфильтровывали, фильтрат подкисляли соляной кислотой до кислой реакции. Маслообразное вещество, если оно не кристаллизовалось, растирали в бензоле и дважды перекристаллизовывали из бензола.

2-Бром-3-(2,4-дихлорфенил)пропановая кислота (4a). Выход 6.41 г (43%), т.пл. 99–100°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.29 д.д (1H, CH₂, J 14.4, 8.1 Гц), 3.48 д.д (1H, CH₂, J 14.4, 8.1 Гц), 4.53 т (1H, CH, J 7.5 Гц), 7.32 д.д (1H, H_{аром}⁵, J 7.8, 1.8 Гц), 7.40 д (1H, H_{аром}⁶, J 7.8 Гц), 7.48 д (1H, H_{аром}³, J 1.8 Гц). Масс-спектр (ХИ), m/z : 297; 299 [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 36.46; Н 2.21. C₉H₇BrCl₂O₂. Вычислено, %: С 36.28; Н 2.37.

2-Бром-3-(2,5-дихлорфенил)пропановая кислота (4b). Выход 6.70 г (45%), т.пл. 122–123°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.31 д.д (1H, CH₂, J 13.8, 8.1 Гц), 3.49 д.д (1H, CH₂, J 13.8, 8.1 Гц), 4.56 т (1H, CH, J 6.9 Гц), 7.32 д.д (1H, H_{аром}⁴, J 8.7, 2.7 Гц), 7.42 д (1H, H_{аром}³, J 8.7 Гц), 7.43 д (1H, H_{аром}⁶, J 2.7 Гц). Масс-спектр (ХИ), m/z : 297; 299 [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 36.24; Н 2.23. C₉H₇BrCl₂O₂. Вычислено, %: С 36.28; Н 2.37.

2-Бром-3-(3,4-дихлорфенил)пропановая кислота (4c). Выход 4.47 г (30%), т.пл. 97–98°C.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 3.14 д.д (1H, CH_2 , J 14.7, 7.2 Гц), 3.38 д.д (1H, CH_2 , J 14.7, 7.2 Гц), 4.55 т (1H, CH , J 7.2 Гц), 7.25 д.д (1H, $\text{H}_{\text{аром}}^6$, J 7.5, J 2.1 Гц), 7.47 д (1H, $\text{H}_{\text{аром}}^5$, J 7.5 Гц), 7.51 д (1H, $\text{H}_{\text{аром}}^2$, J 2.1 Гц), 13.00 уш.с (1H, COOH). Масс-спектр (ХИ), m/z : 297; 299 $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 36.39; Н 2.28. $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrCl}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 36.28; Н 2.37.

3-Арил-2-бромпропановые кислоты 4d, e. Смешивали раствор 0.02 моль эфира 3-арил-2-бромпропионовой кислоты **3** (**d** или **f**) в 45 мл метанола с раствором 0.8 г NaOH в 10 мл воды и оставляли на ночь. Метанол упаривали в вакууме без нагревания, водный раствор обрабатывали хлористым метиленом, прибавляли соляную кислоту до кислой реакции, образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали на фильтре гексаном.

2-Бром-3-(2-фторфенил)пропановая кислота (4d). Выход 4.59 г (93%), т.пл. 70°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 3.21 д.д (1H, CH_2 , J 14.2, 7.4 Гц), 3.39 д.д (1H, CH_2 , J 14.2, 7.4 Гц), 4.45 т (1H, CH , J 7.4 Гц), 7.03–7.23 м (2H, $\text{H}_{\text{аром}}^{3,5}$), 7.22–7.39 м (2H, $\text{H}_{\text{аром}}^{4,6}$). Масс-спектр (ХИ), m/z : 247; 249 $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 43.93; Н 3.11. $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrFO}_2$. Вычислено, %: С 43.75; Н 3.26.

2-Бром-3-(2-хлорфенил)пропановая кислота (4e). Выход 4.64 г (88%), т.пл. 116°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 3.28 д.д (1H, CH_2 , J 13.8, 7.4 Гц), 3.49 д.д (1H, CH_2 , J 13.8, 7.4 Гц), 4.48 т (1H, CH , J 7.2 Гц), 7.67–6.98 м (4H_{аром}). Масс-спектр (ХИ), m/z : 263; 265 $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 41.18; Н 3.19. $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrClO}_2$. Вычислено, %: 41.02; Н 3.06.

3-(2-Фторбензил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-он (6). Смесь 0.22 г (2 ммоль) *o*-фенилендиамина **5**, 0.52 г (2 ммоль) метил 2-бром-3-(2-фторфенил)пропаноата **3d** и 0.28 г K_2CO_3 в 1 мл ДМФА оставляли при интенсивном перемешивании на ночь, затем нагревали в течение 3 ч при 120°C. Охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и отфильтровывали образовавшийся осадок хиноксалина **6**. Промывали водой и смесью дихлорметан–гексан, 1:3, перекристаллизовывали из этой же смеси. Выход 0.43 г (84%), т.пл. 123°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$),

δ , м.д.: 2.81 д.д (1H, CH_2 , J 14.0, 7.0 Гц), 2.98 д.д (1H, CH_2 , J 14.0, 4.2 Гц), 3.99 д.д (1H, CH , J 7.0, 4.2 Гц), 5.95 с (1H, NH), 6.54–6.64 м (1H_{аром}), 6.66–6.82 м (3H_{аром}), 7.07–7.16 м (2H_{аром}), 7.19–7.32 м (2H_{аром}), 10.28 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ), m/z : 257 $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 70.19; Н 5.27; N 10.78. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 70.30; Н 5.11; N 10.93.

2-R¹-бензил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазин-3-оны 8a–f (общая методика). Смесь 5 ммоль соответствующего эфира 3-арил-2-бромпропионовой кислоты **3** и 0.59 мл (0.69 г, 5.5 ммоль) *o*-меркаптоанилина **6** нагревали при температуре 120–160°C без растворителя в течение 30–50 мин до затвердевания реакционной смеси. После охлаждения твердый остаток растирали в спирте, отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола или смеси этанол–ДМФА. С целью получения синтезированных соединений в виде свободных оснований, в процессе кристаллизации прибавляли 2 мл 25% раствора аммиака на 15 мл растворителя.

2-Бензил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазин-3-он (8a). Выход 1.10 г (86%), т.пл. 158–158.5°C (этанол–ДМФА, 5:1). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 2.69 д.д (1H, CH_2 , J 14.0, 8.4 Гц), 3.19 д.д (1H, CH_2 , J 14.0, 5.8 Гц), 3.60 д.д (1H, CH , J 8.4, 5.8 Гц), 6.94 т (1H, H^7 , J 7.8 Гц), 7.00 д (1H, H^5 , J 7.8 Гц), 7.12–7.28 м (7H_{аром}), 10.59 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ), m/z : 256 $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 70.30; Н 5.09; N 5.29. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NOS}$. Вычислено, %: С 70.56; Н 5.13; N 5.49.

2-[4-Изопропилбензил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазин-3-он (8b). Выход 0.86 г (58%), т.пл. 152–153°C (этанол). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 1.22 д (6H, CH_3 , J 7.2 Гц), 2.58 к (1H, CH , J 7.2 Гц), 2.86 д.д (1H, CH_2 , J 14.0, 7.4 Гц), 3.15 д.д (1H, CH_2 , J 14.0, 5.8 Гц), 3.56 д.д (1H, CH , J 7.4, 4.8 Гц), 7.15–6.91 м (8H_{аром}), 10.57 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ), m/z : 298 $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 72.56; Н 6.36; N 4.87. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NOS}$. Вычислено, %: С 72.69; Н 6.44; N 4.71.

2-(4-н-Бутилбензил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазин-3-он (8c). Выход 1.04 г (67%), т.пл. 119–120°C (этанол). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 1,17 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц),

2.40–2.65 м (7H, CH₂), 3.10 д.д (1H, CH₂, *J* 14.0, 7.4 Гц), 3.75 д.д (1H, CH, *J* 7.4, 4.0 Гц), 6.97 т (1H, H⁷, *J* 7.8 Гц), 7.07 уш.с (4H_{аром}), 7.18 т (1H, H⁶, *J* 7.8 Гц), 7.17–7.27 м (2H, H^{5,8}), 10.61 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ), *m/z*: 312 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 73.08; Н 6.90; N 4.32. C₁₅H₁₃NOS. Вычислено, %: С 73.27; Н 6.80; N 4.50.

2-(2-Хлорбензил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазин-3-он (8d). Выход 0.60 г (41%), т.пл. 184.5–185.5°C (этанол–ДМФА, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 3.28–3.50 м (3H, CH + CH₂), 7.00 т (2H_{аром}, *J* 7.8 Гц), 7.28–7.31 м (5H_{аром}), 7.41 уш.с (1H_{аром}), 10.69 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ), *m/z*: 290 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 62.14; Н 4.28; N 4.76. C₁₅H₁₂ClNOS. Вычислено, %: С 62.17; Н 4.17; N 4.83.

2-(4-Хлорбензил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазин-3-он (8e). Выход 0.81 г (56%), т.пл. 177.5–178°C (этанол–ДМФА, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.70 д.д (1H, CH₂, *J* 14.0, 8.8 Гц), 3.16 д.д (1H, CH₂, *J* 14.0, 5.6 Гц), 3.63 д.д (1H, CH, *J* 8.8, 5.6 Гц), 6.94 т (1H, H⁷, *J* 7.8 Гц), 6.99 д (1H, H⁵, *J* 7.8 Гц), 7.12–7.27 м (6H_{аром}), 10.60 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ), *m/z*: 290 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 62.05; Н 4.21; N 4.68. C₁₅H₁₂ClNOS. Вычислено, %: С 62.17; Н 4.17; N 4.83.

2-(3,4-Дихлорбензил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазин-3-он (8f). Выход 0.99 г (61%), т.пл. 183–184°C (этанол–ДМФА, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.74 д.д (1H, CH₂, *J* 14.0, 9.0 Гц), 3.18 д.д (1H, CH₂, *J* 14.0, 5.8 Гц), 3.70 д.д (1H, CH, *J* 9.0, 5.8 Гц), 6.95 т (1H, H⁷, *J* 7.2 Гц), 6.99 д (1H, H⁵, *J* 7.8 Гц), 7.11–7.17 м (2H_{аром}), 7.21 д (1H, H⁸, *J* 7.6 Гц), 7.40 с (1H, H²_{аром}), 7.42 д (1H, H⁵_{аром}, *J* 8.2 Гц), 10.61 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ), *m/z*: 324 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 55.51; Н 3.49; N 4.37. C₁₅H₁₁Cl₂NOS. Вычислено, %: С 55.57; Н 3.42; N 4.32.

6-(R¹-Бензил)-5-оксотиаморфолин-3-карбоновые кислоты 10a–с (общая методика). К раствору 0.24 г (2 ммоль) L-цистеина **9** и 0.08 г (4 ммоль) NaOH в 8 мл воды прибавляли 2 ммоль соответствующего эфира 3-арил-2-бромпропионовой кислоты **3** и спирт до образования гомогенного раствора. Оставляли при интенсивном перемешивании на ночь, затем кипятили в течение

5 ч. Охлаждали, упаривали спирт и подкисляли соляной кислотой до pH 2. Отфильтровывали образовавшийся осадок, промывали водой и водным спиртом.

6-Бензил-5-оксотиаморфолин-3-карбоновая кислота (10a). Выход 0.43 г (86%), т.пл. 210°C (разл.) Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: основной конформер – 2.84–2.77 м (2H, CH₂), 2.90–2.98 м (2H, CH₂), 3.53–3.43 м (1H, CH), 4.18–4.24 м (1H, CH), 7.12–7.24 м (5H_{аром}), 7.39 уш.с (1H, NH); минорный конформер – 2.70–2.78 м (1H, CH₂), 2.88–2.98 м (1H, CH₂), 3.00–3.12 м (1H, CH₂), 3.28–3.36 м (1H, CH₂), 3.45–3.50 м (1H, CH), 3.62 д.д (1H, CH, *J* 14.1, 7.2 Гц), 7.12–7.24 м (5H_{аром}), 7.67 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ), *m/z*: 250 [*M* – H]⁺. Найдено, %: С 57.52; Н 5.10; N 5.63. C₁₂H₁₃NO₃S. Вычислено, %: С 57.35; Н 5.21; N 5.57.

6-(2-Фторбензил)-5-оксотиаморфолин-3-карбоновая кислота (10b). Выход 0.45 г (83%), т.пл. 215°C (разл.) Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: основной конформер – 2.87–2.94 м (1H, CH₂), 3.08–3.16 м (1H, CH₂), 3.42–3.34 м (2H, CH₂), 3.57–3.45 м (1H, CH), 4.24–4.32 м (1H, CH), 7.08–7.18 м (2H, H^{3,5}_{аром}), 7.22–7.35 м (2H, H^{4,6}_{аром}), 7.93 д (1H, NH, *J* 2.2 Гц); минорный конформер – 2.67–2.74 м (1H, CH₂), 2.87–2.94 м (1H, CH₂), 3.08–3.18 м (1H, CH₂), 3.34–3.42 м (1H, CH₂), 3.45–3.57 м (1H, CH), 3.78–3.86 м (1H, CH), 7.08–7.18 м (2H, H^{3,5}_{аром}), 7.22–7.35 м (2H, H^{4,6}_{аром}), 7.82 д (1H, NH, *J* 2.2 Гц). Масс-спектр (ХИ), *m/z*: 268 [*M* – H]⁺. Найдено, %: С 53.31; Н 4.53; N 5.37. C₁₂H₁₂FNO₃S. Вычислено, %: С 53.52; Н 4.49; N 5.20.

6-(4-Фторбензил)-5-оксотиаморфолин-3-карбоновая кислота (10c). Выход 88%, т.пл. 227°C (разл.) Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: основной конформер – 2.83–2.97 м (2H, CH₂), 3.34–3.45 м (1H, CH₂), 3.56–3.67 м (1H, CH₂), 3.75–3.87 м (1H, CH), 4.24 д.д (1H, CH, *J* 7.0, 4.2 Гц), 7.06 д.д (2H, H^{2,6}_{аром}, *J* 8.8, 4.2 Гц), 7.26 т (2H, H^{3,5}_{аром}, *J* 8.8 Гц), 7.77 с (1H, NH); минорный конформер – 2.66–2.76 м (1H, CH₂), 2.83–2.97 м (1H, CH₂), 3.07–3.15 м (1H, CH₂), 3.19–3.27 м (1H, CH₂), 3.56–3.67 м (1H, CH), 4.24 д.д (1H, CH, *J* 7.0, 4.2 Гц), 7.06 д.д (2H, H^{2,6}_{аром}, *J* 8.8, 4.2 Гц), 7.26 т (2H, H^{3,5}_{аром}, *J* 8.8 Гц), 7.93 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ), *m/z*:

268 $[M - H]^+$. Найдено, %: С 53.43; Н 4.69; N 5.03. $C_{12}H_{12}FNO_3S$. Вычислено, %: С 53.52; Н 4.49; N 5.20.

Хлорангидриды 2-бром-3-арилпропановых кислот 11а, б. К 10 ммоль кислоты **4** прибавляли 2.5 мл тионилхлорида и кипятили 1 ч. Упаривали остаток тионилхлорида, хлорангидриды **11а, б** получали с количественными выходами.

2-(2-Фторбензил)-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он (13а). К суспензии 0.5 г K_2CO_3 и 0.2 г (2 ммоль) аминоксанола **12** в 15 мл хлористого метилена, охлажденной до 0°C, прибавляли при интенсивном перемешивании 0.53 г (2 ммоль) хлорангидрида **11а** и оставляли при перемешивании на ночь. Кипятили 5 ч и упаривали до сухого остатка, который растворяли в воде и подкисляли соляной кислотой до кислой реакции. Осадок промывали водой и получали чистый продукт **13а**. Выход 0.47 (91%), т.пл. 137°C. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 3.28 д.д (1H, CH_2 , J 14.0, 7.4 Гц), 3.44 д.д (1H, CH_2 , J 14.0, 7.4 Гц), 5.17 т (1H, CH, J 7.4 Гц), 6.72 т (1H, H^7 , J 7.8 Гц), 6.82 д (1H, H^5 , J 7.8 Гц), 6.85–6.91 м (1H_{аром}), 7.00–7.16 м (2H_{аром}), 7.22–7.29 м (1H_{аром}), 7.31 т (1H, H^6 , J 7.2 Гц), 7.85 д (1H, H^8 , J 7.9 Гц), 9.48 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ), m/z : 258 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 70.14; Н 4.54; N 5.57. $C_{15}H_{12}FNO_2$. Вычислено, %: С 70.03; Н 4.70; N 5.44.

Амиды 15а, б. К суспензии 0.8 г $NaHCO_3$ и 0.77 г (5 ммоль) амина **14** в 25 мл хлористого метилена прибавляли при интенсивном перемешивании 5 ммоль хлорангидрида **11** и продолжали перемешивание еще 3 ч. Промывали водой, содой и разбавленной соляной кислотой, растворитель упаривали и получали чистый амид **15**.

2-Бром-3-(2-фторфенил)-N-(2,5-диметоксифенил)пропанамид (15а). Выход 1.85 г (97%), т.пл. 88°C. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 3.28 д.д (1H, CH_2 , J 14.0, 7.4 Гц), 3.43 д.д (1H, CH_2 , J 14.0, 7.4 Гц), 3.71 с (3H, OCH_3), 3.76 с (3H, OCH_3), 5.23 т (1H, CH, J 7.4 Гц), 6.55 д.д (1H, H^4_{ArN} , J 8.8, 2.2 Гц), 6.84 д (1H, H^3_{ArN} , J 8.8 Гц), 7.04–7.12 м (2H, $H^{3,5}_{аром}$), 7.21–7.34 м (2H, $H^{4,6}_{аром}$), 7.76 д (1H, H^6_{ArN} , J 2.2 Гц), 9.44 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ), m/z : 382; 384 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 53.52; Н 4.37; N 3.78. $C_{17}H_{17}BrFNO_3$. Вычислено, %: С 53.42; Н 4.48; N 3.66.

2-Бром-3-(2-хлорфенил)-N-(2,4-диметоксифенил)пропанамид (15б). Выход 1.89 г (95%), т.пл. 118°C. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 3.36 д.д (1H, CH_2 , J 14.1, 7.2 Гц), 3.52 д.д (1H, CH_2 , J 14.1, 7.2 Гц), 3.76 с (3H, OCH_3), 3.79 с (3H, OCH_3), 5.11 т (1H, CH, J 7.2 Гц), 6.42 д (1H, H^5_{ArN} , J 8.8 Гц), 6.51 с (1H, H^3_{ArN}), 7.18–7.28 м (2H, $H^{3,5}_{аром}$), 7.29–7.43 м (2H, $H^{4,6}_{аром}$), 7.76 д (1H, H^6_{ArN} , J 8.8 Гц), 9.31 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ), m/z : 398; 400 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 51.42; Н 4.23; N 3.61. $C_{17}H_{17}BrClNO_3$. Вычислено, %: С 51.21; Н 4.30; N 3.51.

2-Бром-3-арил-N-(дигидроксифенил)пропанамиды 16а, б. К раствору соединения **15** (1 ммоль) в 25 мл хлористого метилена прибавляли при интенсивном перемешивании 1 мл (10 ммоль) $VBrg_3$ и оставляли при перемешивании на ночь. Промывали водой, содой до нейтральной реакции, растворитель упаривали и получали соединения **16а, б**.

2-Бром-3-(2-фторфенил)-N-(2,5-дигидроксифенил)пропанамид (16а). Выход 0.31 г (89%), т.пл. 158–159°C. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 3.28 д.д (1H, CH_2 , J 14.1, 7.4 Гц), 3.45 д.д (1H, CH_2 , J 14.1, 7.4 Гц), 5.17 т (1H, CH, J 7.4 Гц), 6.30 д.д (1H, H^4_{ArN} , J 8.5, 2.5 Гц), 6.61 д (1H, H^3_{ArN} , J 8.6 Гц), 7.04–7.12 м (2H, $H^{3,5}_{аром}$), 7.21–7.35 м (2H, $H^{4,6}_{аром}$), 7.39 д (1H, H^6_{ArN} , J 2.2 Гц), 8.74 уш.с (1H, OH), 9.42 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ), m/z : 354; 356 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 50.71; Н 3.77; N 4.07. $C_{15}H_{13}BrFNO_3$. Вычислено, %: С 50.87; Н 3.70; N 3.95.

2-Бром-3-(2-хлорофенил)-N-(2,4-дигидроксифенил)пропанамид (16б). Выход 0.25 г (91%), т.пл. 175–176°C. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 3.36 д.д (1H, CH_2 , J 13.8, 7.0 Гц), 3.52 д.д (1H, CH_2 , J 13.8, 7.0 Гц), 5.09 т (1H, CH, J 7.0 Гц), 6.15 д (1H, H^5_{ArN} , J 8.4 Гц), 6.29 с (1H, H^3_{ArN}), 7.19–7.31 м (2H_{аром}), 7.45–7.30 м (3H_{аром}), 8.90 с (1H, OH), 9.39 уш.с (2H, NH+OH). Масс-спектр (ХИ), m/z : 370, 372 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 48.42; Н 3.64; N 3.73. $C_{15}H_{13}BrClNO_3$. Вычислено, %: С 48.61; Н 3.54; N 3.78.

6/7-Гидрокси-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-оны 13б, с. К суспензии 0.21 г (1.5 ммоль) K_2CO_3 в 25 мл хлористого метилена прибавляли при интен-

сивном перемешивании 1 ммоль соединения **16** и оставляли при перемешивании на ночь. Кипятили 3–5 ч, промывали разбавленной соляной кислотой до кислой реакции, растворитель упаривали. Соединения **13b**, **c** перекристаллизовывали из смеси дихлорметан–гексан, 1:3.

2-(2-Фторбензил)-6-гидрокси-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он (13b). Выход 0.26 г (94%), т.пл. 148–149°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.95 д.д (1H, CH_2 , J 14.4, 9.4 Гц), 3.17 д.д (1H, CH_2 , J 14.4, 3.4 Гц), 4.65 д.д (1H, CH , J 9.4, 3.4 Гц), 6.30 д.д (1H, H^7 , J 8.6, 2.7 Гц), 6.39 д (1H, H^5 , J 2.7 Гц), 6.63 д (1H, H^8 , J 8.6 Гц), 7.10–7.20 м (2H, $\text{H}_{\text{аром}}^{3,5}$), 7.26–7.36 м (2H, $\text{H}_{\text{аром}}^{4,6}$), 9.24 с (1H, OH), 10.66 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ), m/z : 274 $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 65.71; Н 4.62; N 5.23. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{FNO}_3$. Вычислено, %: С 65.93; Н 4.43; N 5.13.

2-(2-Хлорбензил)-7-гидрокси-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он (13c). Выход 0.27 г (93%), т.пл. 161–162°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.00 д.д (1H, CH_2 , J 14.4, 9.8 Гц), 3.34 д.д (1H, CH_2 , J 14.4, 3.4 Гц), 4.63 д.д (1H, CH , J 9.8, 3.4 Гц), 6.22 д (1H, H^8 , J 2.0 Гц), 6.31 д.д (1H, H^6 , J 8.4, 2.0 Гц), 6.67 д (1H, H^5 , J 8.4 Гц), 7.21–7.42 м ($4\text{H}_{\text{аром}}$), 8.93 с (1H, OH), 10.42 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ), m/z : 290 $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 61.97; Н 4.07; N 4.89. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: С 62.19; Н 4.18; N 4.83.

2-(2-Фторбензил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ол (17). К охлажденной до 0°C суспензии 0.07 г NaBH_4 в 15 мл ТГФ прибавляли 0.17 г йода. После обесцвечивания раствора выдерживали смесь 10 мин, прибавляли 0.1 г (0.4 ммоль) соединения **13b**, медленно нагревали до кипения и кипятили 5 ч. Охлаждали до комнатной температуры и прибавляли по каплям 0.2 мл соляной кислоты в 4 мл воды. Кипятили 15 мин, растворитель упаривали в вакууме, а к остатку прибавляли NaHCO_3 до нейтральной реакции. Экстрагировали хлористым метиленом, упаривали растворитель и получали целевой продукт **17**. Выход 0.05 г (53%), т.пл. 125°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.01–3.06 м (1H, CH_2), 3.11–3.19 м (1H, CH_2), 3.48–3.57 м (2H, CH_2), 4.32–4.42 м (1H, CH), 5.12 уш.с (1H, NH), 6.48 д (1H, H^7 , J 8.8 Гц), 6.52 с (1H, H^5), 6.64 д (1H, H^8 , J 8.8 Гц), 7.04–7.16 м (2H,

$\text{H}_{\text{аром}}^{3,5}$), 7.21–7.31 м (1H, $\text{H}_{\text{аром}}^4$), 7.36 т (1H, $\text{H}_{\text{аром}}^6$, J 7.4 Гц), 9.01 с (1H, OH). Найдено, %: С 69.58; Н 5.56; N 5.64. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FNO}_2$. Вычислено, %: С 69.49; Н 5.44; N 5.40.

ВЫВОДЫ

Предложен удобный способ получения производных оксазина, тиазина и хиноксалина с арилметильным фрагментом из доступных реагентов – 3-арил-2-бромпропановых кислот и их эфиров.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Национального фонда исследований Украины (проект № 2020.01/0166).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Обушак Н.Д., Матийчук В.С., Ганущак Н.И. *ЖОрХ*. **1998**, *34*, 266–271. [Obushak N.D., Matiichuk V.S., Ganushchak N.I. *Russ. J. Org. Chem.* **1998**, *34*, 239–244.]
- Pokhodylo N.T., Matiychuk V.S., Obushak M.D. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2012**, *187*, 850–858. doi 10.1080/10426507.2011.649503
- Обушак Н.Д., Матийчук В.С., Ганущак Н.И., Бурлак Ю.Э. *ХТС*. **1998**, *34*, 555–559. [Obushak N.D., Matiichuk V.S., Ganushchak N.I., Burlak Yu.E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1998**, *34*, 492–496.] doi 10.1007/BF02290893
- Obushak M.D., Matiychuk V.S., Tsyalkovsky V.M., Voloshchuk R.M. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2004**, *179*, 107–113. doi 10426500490257096
- Матийчук В.С., Обушак Н.Д., Цялковский В.М. *ЖОрХ*. **2005**, *41*, 1071–1075. [Matiichuk V.S., Obushak N.D., Tsyalkovskii V.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 1050–1054.] doi 10.1007/s11178-005-0292-x
- Цялковский В.М., Куцьк Р.В., Матийчук В.С., Обушак Н.Д., Ключфинская Т.И. *Хим. фарм. ж.* **2005**, *39*, 20–22. [Tsyalkovsky V.M., Kutsyk R.V., Matiichuk V.S., Obushak N.D., Klyufinskaya T.I. *Pharm. Chem. J.* **2005**, *39*, 245–247.] doi 10.1007/s11094-005-0126-8
- Обушак Н.Д., Матийчук В.С., Мартяк Р.Л. *ХТС*. **2003**, *39*, 1019–1026. [Obushak N.D., Matiichuk V.S., Martyak R.L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, *39*, 878–884.] doi 10.1023/A:1026190103546

8. Матийчук В.С., Обушак Н.Д., Цялковский В.М. *ХГС*. **2003**, *39*, 1115–1116. [Matiichuk V.S., Obushak N.D., Tsyalkovskii V.M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, *39*, 972–973.] doi 10.1023/A:1026119009906
9. Походьло Н.Т., Савка Р.Д., Обушак М.Д. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 723–726. [Pokhodylo N.T., Savka R.D., Obushak M.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 734–737.] doi 10.1134/S1070428017050141
10. Gowda J., Khader A., Shree P., Shabaraya A.B., Kalluraya B. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4100–4106. doi 10.1016/j.ejmech.2011.06.010
11. Borate H.B., Maujan, S.R., Sawargave S.P., Chandavarkar M.A., Vaiude S.R., Kelkar R.G., Chavan S.P., Kunte S.S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 722–725. doi 10.1016/j.bmcl.2009.11.071
12. Zhang L.L., Yan Y., Liu Z., Abliz Z., Liu Z. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4419–4428. doi 10.1021/jm9002846
13. Cecchetti V., Schiaffella F., Tabarrini O., Fravolini A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 465–468. doi 10.1016/S0960-894X(00)00016-0
14. Guarda V.L.M., Perrissin M., Thomasson F., Ximenes E.A., Galdino S.L., Pitta I.R., Luu-Duc C., Barbe J. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 769–773. doi 10.1016/S0223-5234(03)00127-2
15. Fujita M., Ito, S., Ota A., Kato N., Yamamoto K., Kawashima Y., Yamauchi H., Iwao J. *Eur. J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1898–1905. doi 10.1021/jm00169a011
16. Обушак Н.Д., Ляхович М.Б., Билая Е.Е. *ЖОрХ*. **2002**, *38*, 47–55. [Obushak N.D., Lyakhovich M.B., Bilaya E.E., *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 38–46.] doi 10.1023/A:1015394423091
17. Batsyts S., Shehedyn M., Goreshnik E.A., Obushak M.D., Schmidt A., Ostapiuk Y.V. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 7842–7856. doi 10.1002/ejoc.201901512
18. Матийчук В.С., Фролов Д.А., Походьло Н.Т., Павлюк В.В., Обушак М.Д. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 793–795. [Matiichuk V.S., Frolov D.A., Pokhodylo N.T., Pavlyuk V.V., Obushak M.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 799–801.] doi 10.1134/S1070428018050238
19. Cecchetti V., Fravolini A., Fringuelli R., Mascellani G., Pagella P., Palmioli M., Segre G., Terni P. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 465–473. doi 10.1021/jm00386a005
20. Zhao Y., Wu Y., Jia J., Zhang D., Ma C. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8501–8506. doi 10.1021/jo3014287
21. Koini E.N., Papazafiri P., Vassilopoulos A., Koufaki M., Horváth Z., Koncz I., Virág L., Papp G.J., Varró A., Calogeropoulou T. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2328–2340. doi 10.1021/jm801228h
22. Nandan P.R., Tietje K. *Canad. J. Org. Chem.* **1966**, *44*, 1247–1258. doi 10.1139/v66-186
23. Ten Brink R.E., Im W.B., Sethy V.H., Tang A.H., Carter D.B. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 758–768. doi 10.1021/jm00032a008
24. Kim K.S., Qian L., Bird J.E., Dickinson K.E.J., Moreland S., Schaeffer T.R., Waldron T.L., Delaney C.L., Weller H.N., Miller A.V. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2335–2342. doi 10.1021/jm00068a010
25. Третьяков Н.А., Дмитриев М.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 802–806. [Tretyakov N.A., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 935–938.] doi 10.1134/S1070428020050292
26. Третьяков Н.А., Дмитриев М.В., Шейн А.Б., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 787–790. [Tretyakov N.A., Dmitriev M.V., Shein A.B., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 716–718.] doi 10.1134/S107042801905021X
27. Cleland G.H. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3362–3364. doi 10.1021/jo01067a082
28. Cleland G.H. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 744–747. doi 10.1021/jo01255a061
29. McCord T.J., DuBose C.E., Shafer P.L., Davis A.L. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 643–646. doi 10.1002/jhet.5570210303

Oxazines, Thiazines and Quinoxalines with a Benzyl Fragment from 3-Aryl-2-bromopropanoic Acids or its Esters

N. T. Pokhodylo, R. L. Martyak, M. P. Rohovyk, V. S. Matychuk, and M. D. Obushak*

Ivan Franko National University of Lviv, ul. Kyryla i Mefodiya, 6, Lviv, 79005 Ukraine

**e-mail: mykola.obushak@lnu.edu.ua*

Received January 7, 2021; revised January 23, 2021; accepted January 26, 2021

By the reaction of ethyl/methyl 3-aryl-2-bromopropanoates with *ortho*-phenylenediamine, *ortho*-mercaptoaniline and cysteine, the new quinoxaline, thiazine and thiomorpholine derivatives with a benzyl fragment were obtained in one step cyclization. Starting from 3-aryl-2-bromopropanoyl chlorides and *ortho*-hydroxy- or *ortho*-methoxyanilines, the benzoxazine derivatives were synthesized.

Keywords: quinoxaline, thiazine, benzoxazine, thiomorpholine, Meerwein reaction, bromarylation, heterocyclization

ПРИМЕНЕНИЕ *N*-ГИДРОКСИБЕНЗОИЛ ХЛОРИДОВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ КОНЬЮГАТОВ С БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ ДИПЕПТИДАМИ

© 2021 г. А. К. Брель, С. В. Лисина*, Ю. Н. Будаева

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Россия, 400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1

*e-mail: svlisina@gmail.com

Поступила в редакцию 13.01.2021 г.

После доработки 18.01.2021 г.

Принята к публикации 21.01.2021 г.

Изучена возможность получения конъюгатов гидроксibenзойных кислот и их функциональных производных с дипептидами на основе 4-аминобутановой кислоты и глицина с применением *N*-гидроксibenзоил и *N*-гидроксibenзоилацил хлоридов аминокислот как ценных полупродуктов. Синтез ацилхлоридов осуществляли при молярном соотношении реагентов кислота:оксалилхлорид:диметилформаид равном 1:1.1:0.07 в кипящем бензоле. Целевые *N*-гидроксibenзоил производные дипептидов получены с высоким выходом и не требовали дополнительной очистки. Оценена биологическая активность синтезированных соединений как потенциальных нейропротекторных препаратов.

Ключевые слова: гидроксibenзойные кислоты, гамма-аминомасляная кислота, глицин, хлорангидриды, пептиды, биологическая активность

DOI: 10.31857/S0514749221040066

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, среди производных карбоновых кислот галогенангидриды имеют наибольшее значение. Ацилгалогениды, ацилхлориды в частности, используются в качестве промежуточных полупродуктов в органическом синтезе. Применение хлоридов фосфора для синтеза хлорангидридов карбоновых кислот, в частности гидроксibenзойных кислот, сопряжено с рядом технологических трудностей. Взаимодействие ароматических гидроксикислот с хлористым тионилом дает наиболее высокие выходы хлорангидридов до 89% при проведении реакции в присутствии каталитических количеств ДМФА или пиридина. Недостаток этого метода – повышенные требования к качеству хлористого тионила. Хлористый тионил рекомендуется дополнительно очищать. Необходим тщательный контроль температурного режима (около 30°C, мягкое кипение), снижение или повышение

температуры ведет к негативным последствиям. Зачастую избыток тионилхлорида удаляют отгонкой с получением целевого гидроксibenзоилхлорида, который используют без дальнейшей очистки во избежание дополнительного нагрева продукта. Для получения химически чистого гидроксibenзоилхлорида требуется дополнительная многократная очистка, так как синтезированный с помощью тионилхлорида гидроксibenзоилхлорид содержит 1–2% серусодержащих примесей, образующихся вследствие химического взаимодействия хлористого тионила с фенольным гидроксibenзоилхлоридом [1–3]. Это приводит не только к загрязнению целевых продуктов, что выступает существенным недостатком в процессах синтеза биологически активных веществ и лекарственных препаратов [4], но и к существенному снижению выхода в многостадийных синтезах и сложному этапу очистки. Перечисленных выше недостатков позволил избежать способ по-

лучения хлорангидридов карбоновых кислот взаимодействием оксалилхлорида с кислотами [5], однако, применение этого метода для получения хлорангидридов гидроксibenзойных кислот и их амидов с аминокислотами в литературных источниках не описано. Нами впервые применен этот способ в синтезе хлорангидридов 2-, 3- и 4-гидроксibenзойных кислот и их функциональных производных [6].

Цель данной работы – синтез *N*-гидроксibenзоил производных дипептидов с использованием *N*-гидроксibenзоил хлоридов. Практическая значимость *N*-гидроксibenзоил производных пептидов, содержащих фармакологически активные аминокислоты, вызывает интерес к синтезу и изучению представителей этого класса соединений. Так, например, было изучено применение конъюгатов салициловой кислоты с глицином, аланином, тирозином, метионином и глицилглицином в качестве комплексообразователей и пролекарств самой 2-гидроксibenзойной кислоты [7, 8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

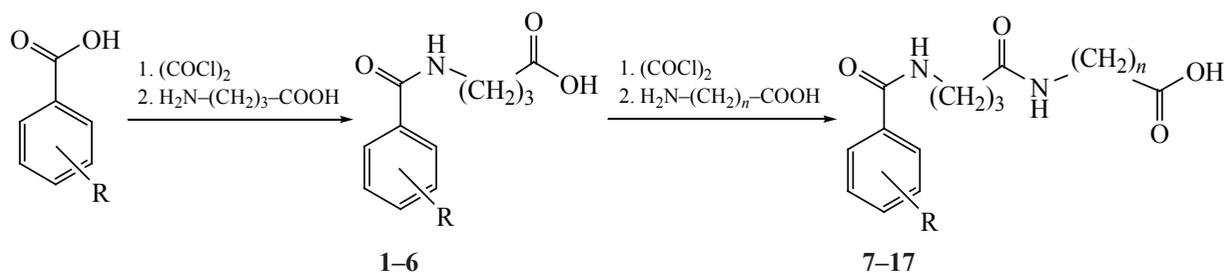
Процесс получения *N*-гидроксibenзоил хлоридов осуществляли при молярном соотношении реагентов гидроксibenзойная кислота–оксалилхлорид–диметилформаида, равном 1:1.1:0.07 в бензоле, при нагревании до температуры кипения растворителя по методике, описанной ранее методике [1]. По предложенному методу хлорангидриды гидроксibenзойных кислот получали с выходами до 91% с высокой степенью чистоты. Высокий выход хлорангидридов гидроксibenзойных кислот, их чистота, использование доступных исходных соединений и легкость оформления про-

цесса обуславливают наибольшую технологичность предлагаемого способа, что позволит получать *N*-гидроксibenзоилацилированных пептидов с разным числом и последовательностью аминокислотных остатков. Синтезированные таким путем гидроксibenзоилхлориды – ценные продукты в химии лекарственных препаратов. Хлорангидриды полученных *N*-гидроксibenзоил аминокислот использовались для синтеза диамидов (схема 1). Синтез диамида проводился модифицированной реакцией Шоттен–Баумана в среде пиридина (метод Айхорна) [9].

Отметим, что хлорангидриды *N*-гидроксibenзоилглицина действием оксалил хлорида, также как и хлористого тионила, получены быть не могут, так как происходит циклизация фрагмента глицина с образованием оксазолон производного. Избежать этого возможно если использовать хлорид фосфора (V) в среде ацетилхлорида, что целесообразно, так как данный способ длителен и даёт низкий выход хлорангидрида, если только нет конкретной цели получить *N*-ацилированный концевой глицин. Как известно, варьирование строения аминокислотных остатков в диамиде (пептиде) существенно влияет на их фармакологическое действие. В настоящее время актуальность все больше приобретает рациональный выбор структуры пептида, как носителя лекарственной составляющей, а также повышающего эффективность, растворимость, длительность и избирательность действия.

В представленной работе нами синтезированы производные гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и глицина [10, 11]. Участие глицина в

Схема 1



R = 2-OH, $n = 1$ (7); R = 3-OH, $n = 1$ (8); R = 4-OH, $n = 1$ (9); R = 2-OC(O)CH₃, $n = 1$ (10);
 R = 3-OC(O)CH₃, $n = 1$ (11); R = 4-OC(O)CH₃, $n = 1$ (12); R = 2-OH, $n = 3$ (13);
 R = 3-OH, $n = 3$ (14); R = 4-OH, $n = 3$ (15); R = 2-OC(O)CH₃, $n = 3$ (16); R = 4-OC(O)CH₃, $n = 3$ (17).

химических реакциях превращения в организме обеспечивает целый комплекс биологического взаимодействия в органах и тканях. Благодаря своим антиоксидантным и антидепрессивным свойствам, аминокислота входит в состав многих лекарственных препаратов для: нормализации сна и облегчения засыпания; улучшения настроения; повышения умственной работоспособности; оказания успокоительного действия; снижения эмоционально-психологического напряжения и агрессивности; улучшения памяти и внимания; снижения гиперактивности; замедления дегенерации мышечной ткани (источник креатина); уменьшения действия противосудорожных препаратов; препятствия эпилептических судорог и др. Доказано, что аминокислота эффективна также в качестве профилактического препарата после ишемического инфаркта и черепно-мозговых травм, а также при лечении желудочно-кишечных заболеваний [12, 13]. Важная физиологическая роль ГАМК в регуляции функциональной активности ЦНС определяет перспективность создания на ее основе нейропсихотропных лекарственных средств. Однако, в силу ряда физико-химических свойств, ГАМК препараты обладают низкой биодоступностью – причина их невысокой эффективности. Низкая биодоступность незамещенных аминокислот, в том числе линейной ГАМК и лекарственных препаратов на ее основе, объясняется высокой полярностью – при физиологических значениях pH такие вещества существуют в виде биполярных ионов, вследствие чего плохо проникают через гематоэнцефалический барьер. Повышение терапевтической эффективности ГАМК стало возможно путем химической модификации. Так, соединение-лидер, синтезированное на основе предложенной методики (схема 1), 4-[(4-салицилоил-амино)бутаноиламино]бутановая кислота (**13**) *in vivo* проявляет нейропротекторную активность при недостаточности мозгового кровообращения, вызванного в эксперименте необратимой двусторонней окклюзией общих сонных артерий (ОСА) у животных. Это соединение достоверно повышало (в среднем на 20–50%) выживаемость крыс после перевязки ОСА по сравнению с группой контроля (контроль – ишемия), а оказываемое им нейропротекторное действие превосходило таковое у широко применяемого в медицине парацетама [10].

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 4 2021

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные оксалил хлорид (99%, CAS 79-37-8) производства фирмы «Fluka», ДМФА (Anhydrous 99.8%, CAS 68-12-2), бензол (98%, CAS 71-43-2), 2-Гидроксибензойная кислота (99%, CAS 69-72-7), 3-Гидроксибензойная кислота (ReagentPlus®, 99%, CAS 99-06-9), 4-Гидроксибензойная кислота (99%, CAS 99-96-7), ацетилсалициловая кислота ($\geq 99.0\%$, CAS 50-78-2), ГАМК (99%, CAS 56-12-2), глицин (ReagentPlus®, $\geq 99\%$, CAS 56-40-6) производства фирмы «Sigma-Aldrich» использовали без очистки. Ацилхлориды гидроксибензойных кислот, их функциональных производных и *N*-гидроксибензоиламидов были получены по методике, описанной в работе [1]. *N*-ацилированные пептиды на их основе получены по методике, описанной в [13].

Спектры ЯМР ^1H выполнены на спектрометре Bruker Avance 500 (Bruker Corporation, США) в растворителе $\text{DMSO}-d_6$; химические сдвиги ^1H приведены относительно SiMe_4 . Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400» (Perkin-Elmer, США). Температуры плавления определяли капиллярным методом на приборе Stuart SMP-30 при скорости нагрева 10 град/мин.

Общая методика получения хлорангидридов *N*-гидроксибензоил производных 4-аминобутановой кислоты 1–6. К раствору 4-(*N*-гидроксибензоиламино)бутановой кислоты (20 ммоль) в 50 мл безводного бензола при перемешивании постепенно прибавляли оксалил хлорида (60 ммоль) и 0.2 мл ДМФА. Смесь кипятили в течение часа. Выпавший после охлаждения смеси до комнатной температуры осадок целевого хлорангидрида отфильтровывали, промывали холодным гексаном и высушивали.

4-(Салицилоиламиноамино)бутирил хлорид (1). Выход 4.35 г (90%). т.пл. 55–56°C. Вычислено, %: Cl 14.67. Найдено, %: Cl 14.67.

4-[(2-Ацетоксибензоил)амино]бутирил хлорид (2). Выход 5.22 г (92%), т.пл. 95–97°C. Вычислено, %: Cl 12.50. Найдено, %: Cl 12.52.

4-[(3-Гидроксибензоил)амино]бутирил хлорид (3). Выход 4.20 г (87%). т.пл. 102–104°C. Вычислено, %: Cl 14.67. Найдено, %: Cl 14.68.

4-[(3-Ацетоксибензоил)амино]бутирил хлорид (4). Выход 4.43 г (78%), т.пл. 90–92°C. Вычислено, %: Cl 12.50. Найдено, %: Cl 12.51.

4-[(4'-Гидроксибензоил)амино]бутирил хлорид (5). Выход 4.06 г (84%), т.пл. 116–118°C. Вычислено, %: Cl 14.67. Найдено, %: Cl 14.66.

4-[(4'-Ацетоксибензоил)амино]бутирил хлорид (6). Выход 4.59 г (81%), т.пл. 137–139°C. Вычислено, %: Cl 12.50. Найдено, %: Cl 12.51.

Общая методика получения *N*-гидроксибензоил производных дипептидов 7–17 из хлорангидридов. К смеси 20 мл воды, аминокислоты (10 ммоль) и NaOH (25 ммоль) при перемешивании и охлаждении добавляли (гидроксибензоиламино)ацил хлорида (10 ммоль) контролируя рН среды (рН > 7). Смесь перемешивали 3 ч, подкисляли HCl, образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

[4-(Салицилоиламино)бутаноил]глицин (7). Выход 3.04 г (81%), т.пл. 205–207°C, R_f 0.52 (хлороформ–этилацетат, 1:3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.87–1.94 м (2H, CH_2 , J 6.7 Гц), 2.28–2.35 м (2H, CH_2 , J 6.3 Гц), 3.31 д (2H, CH_2 , J 5.3 Гц), 4.08 д (2H, CH_2 , J 4.8 Гц), 6.89 с (1H, NH), 6.92–7.02 м (2H_{аром}, J 9.4 Гц), 7.29–7.33 м (1H_{аром}, J 5.7 Гц), 7.68–7.72 м (1H_{аром}, J 6.2 Гц), 8.06 с (1H, NH), 8.12 с (1H, OH), 8.45 с (1H, COOH). Найдено, %: C 55.70; H 5.78; N 9.99. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 55.71; H 5.75; N 10.00.

[4-(3-Гидроксибензоилмино)бутаноил]глицин (8). Выход 3.26 г (87%), т.пл. 207–209°C, R_f 0.50 (хлороформ–этилацетат, 1:3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.67–3.54 м (12H, CH_2), 6.82–7.34 м (4H_{аром}), 8.27–8.34 м (1H, NH), 8.39–8.49 м (1H, NH), 10.97 с (1H, OH). Найдено, %: C 55.71; H 5.76; N 9.99. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 55.71; H 5.75; N 10.00.

[4-(4-Гидроксибензоиламино)бутаноил]глицин (9). Выход 3.00 г (80%), т.пл. 200–201°C, R_f 0.48 (хлороформ–этилацетат, 1:3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.54–2.89 м (8H, CH_2), 6.65–7.68 м (4H_{аром}), 8.23–8.38 м (1H, NH), 8.58–8.65 м (1H, NH), 11.14 с (1H, OH). Найдено, %: C 55.69; H 5.78; N 10.01. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 55.71; H 5.75; N 10.00.

[4-(2-Ацетоксибензоиламино)бутаноил]глицин (10). Выход 3.0 г (82%), т.пл. 223–224°C, R_f 0.45 (хлороформ–этилацетат, 1:3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.32–3.87 м (8H, CH_2), 2.18 с (3H, CH_3), 6.98–7.78 м (4H_{аром}), 8.25–8.28 м (1H, NH), 8.45–8.58 м (1H, NH). Найдено, %: C 55.91; H 5.66; N 8.67. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 55.90; H 5.63; N 8.69.

[4-(3-Ацетоксибензоиламино)бутаноил]глицин (11). Выход 2.89 г (80%), т.пл. 220–221°C, R_f 0.43 (хлороформ–этилацетат, 1:3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.54–3.56 м (8H, CH_2), 2.19 с (3H, CH_3), 6.98–7.65 м (4H_{аром}), 8.23–8.31 м (1H, NH), 8.34–8.56 м (1H, NH). Найдено, %: C 55.89; H 5.63; N 8.70. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 55.90; H 5.63; N 8.69.

[4-(4-Ацетоксибензоиламино)бутаноил]глицин (12). Выход 2.71 г (75%), т.пл. 218–221°C, R_f 0.41 (хлороформ–этилацетат, 1:3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.75–1.89 м (2H, CH_2 , J 7.0 Гц), 2.20–2.30 м (5H, CH_2 , CH_3 , J 6.8 Гц), 3.21 д (2H, CH_2 , J 6.2 Гц), 4.01 д (2H, CH_2 , J 5.0 Гц), 6.89 с (1H, NH), 7.18–7.25 м (2H_{аром}, J 8.2 Гц), 7.80–7.87 м (2H_{аром}, J 7.8 Гц), 8.06 с (1H, NH), 8.39 с (1H, COOH). Найдено, %: C 55.88; H 5.65; N 8.70. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 55.90; H 5.63; N 8.69.

[4-(4-Салицилоиламино)бутаноиламино]бутановая кислота (13). Выход 2.34 г (76%), т.пл. 257–258°C, R_f 0.35 (хлороформ–этилацетат, 1:2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.68–1.89 м (4H, 2 CH_2 , J 7.8 Гц), 2.13–2.32 м (4H, 2 CH_2 , J 9.6 Гц), 3.16–3.32 м (4H, 2 CH_2 , J 12.7 Гц), 4.69 с (1H, NH), 6.93 д (1H_{аром}), 7.25 с (1H, NH), 7.27–7.35 м (2H_{аром}, J 6.3 Гц), 7.62 д (1H, Ph), 8.35 с (1H, COOH), 9.84 с (1H, OH). Найдено, %: C 58.40, H 6.53, N 9.1. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 58.43, H 6.54, N 9.09.

4-[4-(3-Гидроксибензоиламино)бутаноиламино]бутановая кислота (14). Выход 2.50 г (78%), т.пл. 256°C, R_f 0.37 (хлороформ–этилацетат, 1:2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.45–3.23 м (12H, CH_2), 6.74–7.27 м (4H_{аром}), 7.61–7.69 м (1H, NH), 8.23–8.36 м (1H, NH), 9.87 с (1H, OH). Найдено, %: C 58.42; H 6.53; N 9.10. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 58.43; H 6.54; N 9.09.

4-[4-(4-Гидроксибензоиламино)бутаноиламино]бутановая кислота (15). Выход 2.41 г

(77%), т.пл. 254–255°C, R_f 0.39 (хлороформ–этилацетат, 1:2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.43–3.12 (12H, CH_2), 6.65–7.74 м (4H_{аром}), 7.43–7.67 м (1H, NH), 7.98–8.12 м (1H, NH), 10.65 с (1H, OH). Найдено, %: С 58.42; Н 6.56; N 9.07. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 58.43; Н 6.54; N 9.09.

4-[4-(2-Ацетоксибензоиламино)бутаноил-амино]бутановая кислота (16). Выход 2.20 г (63%), т.пл. 217–218°C, R_f 0.35 (хлороформ–этилацетат, 1:2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.45–2.21 м (8H, CH_2), 2.37 с (3H, CH_3), 2.76–3.19 м (4H, CH_2), 7.56–7.68 м (1H, NH), 7.28–7.83 м (4H_{аром}), 8.29–8.36 м (1H, NH). Найдено, %: С 58.30; Н 6.31; N 8.01. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 58.28; Н 6.33; N 8.00.

4-[4-(4-Ацетоксибензоиламино)бутаноил-амино]бутановая кислота (17). Выход 2.91 г (83%), т.пл. 182–183°C, R_f 0.37 (хлороформ–этилацетат, 1:2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.54–3.15 м (12H, CH_2), 2.29 с (3H, CH_3), 6.98–7.69 м (4H_{аром}), 7.38–7.65 м (1H, NH), 7.98–8.21 м (1H, NH). Найдено, %: С 58.27; Н 6.35; N 8.01. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено %: С 58.28; Н 6.33; N 8.00.

ВЫВОДЫ

Предложенный нами метод поэтапного введения аминокислот путем взаимодействия хлорангидрида пептида со следующей молекулой аминокислоты позволяет не только синтезировать полипептид целевого состава, но также при этом избежать использования часто труднодоступных низкомолекулярных пептидов. Целевые *N*-гидроксибензоил производные дипептидов получены с высоким выходом и не требовали дополнительной очистки. Повышение терапевтической эффективности новых синтезированных *N*-гидроксибензамидов стало возможно именно путем предложенной методики. Среди синтезированных новых *N*-гидроксиацилированных пептидов выявлен лидер, нейропротекторное действие которого превосходило таковое у широко применяемого в медицине парацетама.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Брель А.К., Лисина С.В., Попов С.С. Пат. 2601309 (2016). РФ.
2. Betebenner D.A., DeGoey D.A., Maring C.J., Krueger A.C., Iwasaki N., Rockway T.W., Cooper C.S., Anderson D.D., Donner P.L., Green B.E., Kempf D.J., Liu D., McDaniel K.F., Madigan D.L., Motter C.E., Pratt J.K., Shanley J.P., Tufano M.D., Wagner R., Zhang R., Molla A., Mo H., Pilot-Matias T.J., Masse S.V.L., Carrick R.J., He W., Lu L., Grampovnik D.J. Пат. 7910595 (2011). США.
3. Нгуйен Т.Т. Пат. 2174985 (2001). РФ.
4. Брель А.К., Лисина С.В., Саломатина Ю.Н., Ковалев Д.Г. *Хим. фарм. ж.* **2013**, *47*, 16–21. [Brel A.K., Lisina S.V., Salomatina J.N., Kovalev D.G. *Pharm. Chem. J.* **2014**, *47*, 521–523.] doi 10.1007/s11094-014-0995-9
5. Bruckner R. *Organic Mechanism: Reactions, Stereochemistry and Synthesis*. Heidelberg: Springer, **2010**.
6. Коновалов А.И., Антипин И.С., Бурилов В.А., Маджидов Т.И., Курбангалиева А.Р., Немтарев А.В., Соловьева С.Е., Стойков И.И., Мамедов В.А., Захарова Л.Я., Гаврилова Е.Л., Сияшин О.Г., Балова И.А., Васильев А.В., Зенкевич И.Г., Красавин М.Ю., Кузнецов М.А., Молчанов А.П., Новиков М.С., Николаев В.А., Родина Л.Л., Хлебников А.Ф., Белецкая И.П., Вацадзе С.З., Громов С.П., Зык Н.В., Лебедев А.Т., Леменовский Д.А., Петросян В.С., Ненайденко В.Г., Негребецкий В.В., Бауков Ю.И., Шмиголь Т.А., Корлюков А.А., Тихомиров А.С., Щекотихин А.Е., Травень В.Ф., Воскресенский Л.Г., Зубков Ф.И., Голубчиков О.А., Семейкин А.С., Березин Д.Б., Стужин П.А., Филимонов В.Д., Краснокутская Е.А., Федоров А.Ю., Нючев А.В., Орлов В.Ю., Бегунов Р.С., Русаков А.И., Колобов А.В., Кофанов Е.Р., Федотова О.В., Егорова А.Ю., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Климочкин Ю.Н., Осянин В.А., Резников А.Н., Фисюк А.С., Сагитуллина Г.П., Аксенов А.В., Аксенов Н.А., Грачев М.К., Масленникова В.И., Коротеев М.П., Брель А.К., Лисина С.В., Медведева С.М., Шихалиев Х.С., Субоч Г.А., Товбис М.С., Миронович Л.М., Иванов С.М., Курбатов С.В., Клецкий М.Е., Буров О.Н., Кобраков К.И., Кузнецов Д.Н. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 161–360. [Konovalov A.I., Antipin I.S., V.A., Madzhidov T.I., Kurbangaliev A.R., Nemtarev A.V., Solovieva S.E., I.I., V.A., Zakharova L.Ya., E.L., Sinyashin O.G., I.A., Vasilyev A.V., Zenkevich I.G., Krasavin M.Yu., Kuznetsov M.A., A.P., Novikov M.S., Nikolaev V.A., Rodina L.L., Khlebnikov A.F., Beletskaya I.P., Vatsa-

- dze S.Z., Gromov S.P., Zyk N.V., Lebedev A.T., Lemenovskii D.A., Petrosyan V.S., Nenaïdenko V.G., Negrebetskii V.V., Baukov Yu.I., Shmigol' T.A., A.A., Tikhomirov A.S., Shchekotikhin A.E., Traven' V.F., Voskresenskii L.G., Zubkov F.I., Golubchikov O.A., Semeikin A.S., Berezin D.B., Stuzhin P.A., Filimov V.D., E.A., Fedorov A.Yu., Nyuchev A.V., Orlov V.Yu., R.S., A.I., Kolobov A.V., Kofanov E.R., Fedotova O.V., Egorova A.Yu., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Klimochkin Yu.N., Osyanin V.A., Reznikov A.N., A.S., G.P., Aksenov A.V., Akse-
nov N.A., Grachev M.K., Maslennikova V.I., Korotev M.P., Brel' A.K., Lisina S.V., Medvedeva S.M., Shikhaliev Kh.S., Suboch G.A., Tovbis M.S., Mironovich L.M., Ivanov S.M., Kurbatov S.V., Kletskii M.E., Burov O.N., Kobrakov K.I., Kuznetsov D.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 153–371.] doi 10.1134/S107042801802001X
7. Nakamura J., Asai K., Nishida K., Sasaki H. *J. Pharm. Pharmacol.* **1992**, *44*, 713–716. doi 10.1111/j.2042-7158.1992.tb05505.x
8. Xu L.-Q., Lu L.-P., Zhu M.-L. *Acta Crystallogr., Sect. C.* **2013**, *69*, 376–379. doi 10.1107/S0108270113006367
9. Брель А.К., Лисина С.В. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 682–688. [Brel' A.K., Lisina S.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 592–597.] doi 10.1134/s1070428019050026
10. Брель А.К., Тюренков И.Н., Лисина С.В., Волотова Е.В., Попов С.С., Верхоляк Д.В. Пат. 2641102 (2018). РФ.
11. Брель А.К., Тюренков И.Н., Лисина С.В., Волотова Е.В., Попов С.С., Верхоляк Д.В. Пат. 2657820 (2018). РФ.
12. Иванова А.Л., Ивашев М.Н., Сергиенко А.В., Савенко И.А. *Международ. ж. Эксперимент. Образ.* **2015**, *2*, 37–39.
13. Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Агемян А.А., Назарян И.М., Акобян А.Г., Пароникян Р.Г., Минасян Н.С. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 896–900. [Arustamyan Zh.S., Markaryan R.E., Aghekyan A.A., Nazaryan A.G., Hakobyan A.G., Paronikyan R.G., Minasyan N.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 796–799.] doi 10.1134/S1070428019060095
14. Брель А.К., Лисина С.В., Попов С.С., Будаева Ю.Н. Пат. 2633769 (2017). РФ.
15. Габов И.С., Хамидуллина Л.А., Пузырев И.С., Ежикова М.А., Кодесс М.И., Пестов А.В. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 1852–1861. [Gabov I.S., Khamidullina L.A., Puzyrev I.S., Ezhikova M.A., Kodess M.I., Pestov A.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 2079–2086.] doi 10.1134/S1070428020120052

Application of *N*-Hydroxybenzoyl Chlorides in the Synthesis of Conjugates with Biologically Active Dipeptides

A. K. Brel, S. V. Lisina*, and J. N. Budaeva

Volgograd State Medical University, pl. Pavshikh bortsov, 1, Volgograd, 400131 Russia

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

Received January 13, 2021; revised January 18, 2021; accepted January 21, 2021

An ability of the synthesis of hydroxybenzoic acids conjugates with dipeptides based on 4-aminobutyric acid and glycine using *N*-hydroxybenzoyl and *N*-hydroxybenzoylacyl chlorides of the aminoacids as important semi-products has been studied. The synthesis has been carried out at molar ratio acid–oxalyl chloride–dimethylformamide as 1:1.1:0.07 refluxed in benzene. Novel *N*-hydroxybenzoyl derivatives of dipeptides have been prepared in high yield and have not required additional purification. Biological activity of synthesized compounds as potential neuroprotective medicines has been valued.

Keywords: hydroxybenzoic acids, gamma-aminobutyric acid, Glycine, acyl halides, peptides, biological activity

ЭФФЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ АЛКИЛ(2,3-ДИГИДРО-1-БЕНЗОФУРАН-2-ИЛМЕТИЛ)ТЕЛЛАНОВ НА БАЗЕ ТЕТРАГАЛОГЕНИДОВ ТЕЛЛУРА И 2-АЛЛИЛФЕНОЛОВ

© 2021 г. В. А. Потапов^{a, *}, А. Г. Хабибулина^a, М. В. Мусалова^a, М. В. Мусалов^a, И. В. Шкурченко^{a, b}, А. И. Албанов^a, С. В. Амосова^a

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

^b ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», Педагогический институт, Россия, 664003 Иркутск, ул. К. Маркса, 1

*e-mail: v.a.potapov@mail.ru

Поступила в редакцию 22.12.2020 г.

После доработки 10.01.2021 г.

Принята к публикации 11.01.2021 г.

Разработаны эффективные методы синтеза алкил(2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)телланов с выходом до 90% на основе генерации из тригалоген(2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)телланов (2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)теллуrolат-анионов и их вовлечение в реакции нуклеофильного замещения с алкилирующими реагентами.

Ключевые слова: алкил(2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)телланы, тетрабромид теллура, тетрахло-рид теллура, алкилгалогениды, теллуrolат-анионы

DOI: 10.31857/S0514749221040078

ВВЕДЕНИЕ

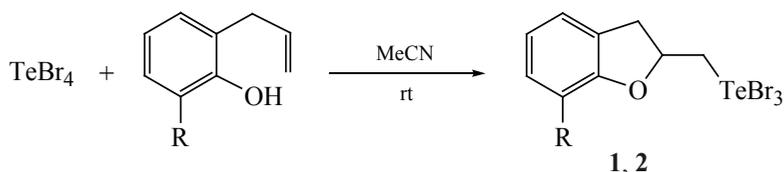
В последнее годы значительно возрос интерес к химии теллуруорганических соединений [1, 2]. Найдены теллуруорганические соединения, обладающие низкой токсичностью и высокой биологической активностью [3–6]. Высокую антивирусную и противомаларийную активность проявляет ряд теллуруорганических соединений, полученных присоединением тетрахлорида теллура к ненасыщенным функциональным производным [3–5]. На основе тетрахлорида теллура синтезирован препарат AS101, который прошел клинические испытания и рекомендован для лечения больных псориазом, а также раковых больных в сочетании с противоопухолевыми препаратами [6].

Присоединение электрофильных теллуросодержащих реагентов к двойной связи протекает, как правило, региоселективно с образованием соот-

ветствующих аддуктов с высоким выходом [7–11]. Теллуросодержащая группа может быть удалена из полученных аддуктов или заменена на другую группу с использованием реакций кросс-сочетания с образованием новых углерод-углеродных связей, обмена атома теллура на литий, реакций элиминирования или детеллурирования [7].

В литературе имеются единичные работы по использованию в реакциях теллуруоциклофункционализации тетрахлорида теллура [10, 11] и арилтрихлортелланов [12]. Присоединение тетрахлорида теллура к терминальным алкенам легко протекает в хлороформе или четыреххлористом углеороде и приводит к продуктам присоединения по правилу Марковникова [9]. При наличии в молекуле алкена гидроксиогруппы открывается возможность функционализации за счет внутримолекулярного нуклеофильного замещения, которая

Схема 1



R = Me (1), H (2).

реализована нами с образованием кислородсодержащих гетероциклов [10, 11].

Нами впервые показана возможность использования в подобных реакциях тетрабромид теллура [13]. Тетрабромид теллура – более доступный реагент, чем широко используемый тетрахлорид теллура, поскольку TeBr_4 легко можно получить из теллура и брома при комнатной температуре [14]). Один из недостатков тетрабромид теллура – его ограниченная растворимость во многих органических растворителях. Однако нами показано, что реакции с тетрабромидом теллура можно проводить в таких растворителях, как метанол и ацетонитрил, в которых этот реагент растворяется [13, 14].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящая работа посвящена разработке эффективных методов синтеза ранее неизвестных алкил(2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)телланов и (7-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)телланов на основе генерации из тригалоген(2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)телланов (2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)теллуrolат-анионов и их вовлечение в реакции нуклеофильного замещения с алкилирующими реагентами.

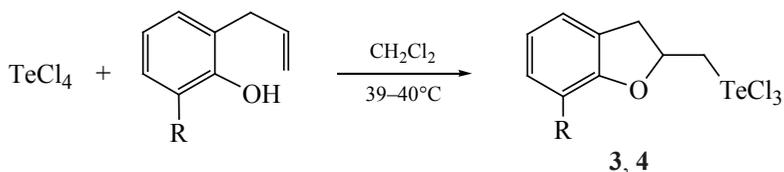
Производные 2-метил-2,3-дигидро-1-бензофурана проявляют свойства агонистов серотониновых рецепторов [15], а ряд функционализированных диорганителланов обладает высокой глутатионпероксидаза-подобной активностью [3].

Взаимодействие тетрабромид теллура с 2-аллилфенолом и 2-аллил-6-метилфенолом региоселективно протекает при комнатной температуре в ацетонитриле и приводит к трибром(7-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)теллану (1) и (2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)теллану (2) с количественными выходами (схема 1).

Ранее реакция тетрахлорида теллура с 2-аллилфенолом и 2-аллил-6-метилфенолом осуществлена нами при кипячении реагентов в растворе четыреххлористого углерода (76–77°C) в течение 6 ч с образованием телланов 3, 4 с выходом 88–90% [13]. В настоящей работе установлено, что более эффективно эта реакция протекает при нагревании реагентов до кипения в растворе хлористого метилена (39–40°C) в течение 3 ч (схема 2). В этих условиях телланы 3, 4 синтезированы в количественным выходом.

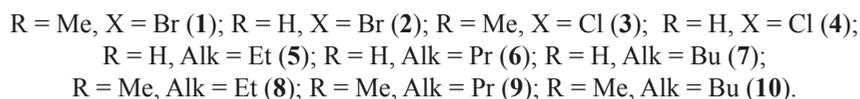
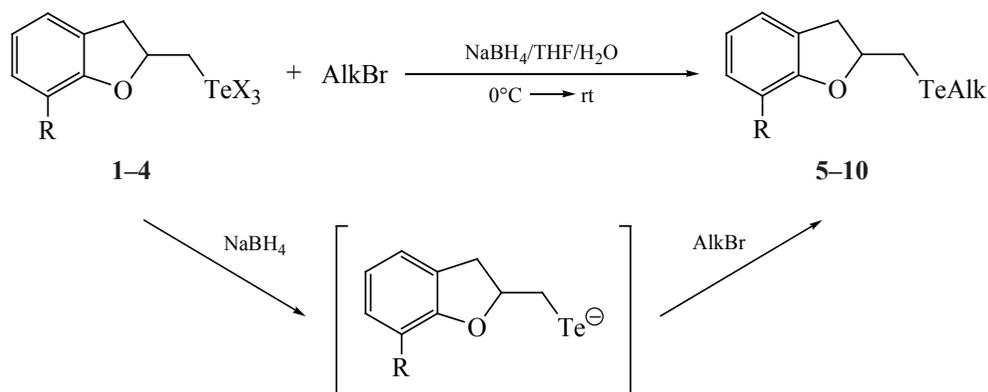
Показано, что синтез целевых алкил(2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)телланов из тригалоген(2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)телланов 1–4 и алкилбромидов эффективно протекает в системе ТГФ-вода под аргоном при охлаждении на ледяной бане. Восстановление соединений 1–4 под действием боргидрида натрия приводит к генерации (2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)теллуrolат-анионов, которые вовлечены в реакции нуклеофильного замещения с алкилбромидами с образованием алкил(2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)телланов 5–7 и алкил(7-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)телланов 8–10 с выходами 67–90% (схема 3).

Схема 2



R = Me (3), H (4).

Схема 3



При использовании в качестве исходных соединений трихлортелланов **3**, **4** продукты **5–10** синтезированы в этих условиях с более высокими выходами (81–90%), чем при использовании трибромтелланов **1**, **2** (выход соединений **5–10** составил 67–79%).

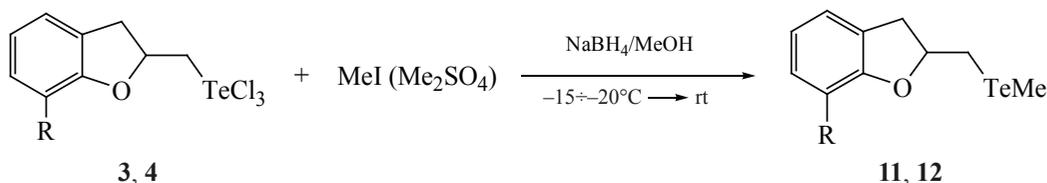
С использованием аналогичного подхода в реакции с метилиодидом или диметилсульфатом в качестве алкилирующих агентов синтезированы метил(2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)теллан (**11**) и метил(7-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)теллан (**12**). Установлено, что для достижения высоких выходов телланов **11**, **12** (78% и 75%, соответственно) целесообразно проводить реакцию с метилиодидом в метаноле под аргоном при охлаждении реакционной смеси до -20°C (схема 4). Диметилсульфат оказался менее эффективным реагентом в этой реакции по сравнению с метилиодидом: выход телланов **11**, **12** составил 55% и 51%, соответственно. При проведении реакции с метилиодидом в условиях синтеза соединений **5–10** в системе ТГФ–вода при охлаждении на ледяной бане

(схема 3) телланы **11**, **12** получены с выходами 47–50%.

С увеличением длины алкильного заместителя в алкилгалогенидах от метилиодидом к бутилбромиду наблюдается небольшое увеличение выхода продуктов **5–7**, **11** и их аналогов, замещенных метильной группой в бензольном кольце соединений **8–10**, **12**: MeI (выход 78%, 75%) < EtBr (82%, 81%) < PrBr (84%, 82%) < BuBr (90%, 85%). По-видимому, такая закономерность объясняется тем, что с увеличением длины алкильного заместителя уменьшается возможность протекания побочной реакции образующихся продуктов с алкилгалогенидами (которые берутся в небольшом избытке) с образованием теллурониевых солей ($\text{R}_3\text{Te}^+\text{Hal}^-$). Известно, что наибольшую активность в образовании теллурониевых солей из диалкилтелланов и алкилгалогенидов проявляют метил- и этилгалогениды и, особенно, метилиодид [16].

Строение продуктов доказано методами ЯМР ^1H и ^{13}C и подтверждено данными элементного анализа. Группа ОСН в дигидрофуранильном ци-

Схема 4



кле резонирует в слабом поле при $\sim 4.9\text{--}5.0$ м.д. в спектрах ЯМР ^1H и в области $\sim 83.5\text{--}84.0$ м.д. в спектрах ЯМР ^{13}C продуктов **5–12** за счет электроакцепторного эффекта атома кислорода. В спектрах ЯМР ^{13}C сигналы фрагментов CH_2TeBr_3 (~ 61 м.д.) и CH_2TeCl_3 (~ 68 м.д.) [11] соединений **1–4** наблюдаются в области слабого поля ввиду сильного электроакцепторного эффекта трибромтелланильной и трихлортелланильной групп. В спектрах ЯМР ^{13}C телланов **5–12** сигналы группы CH_2Te алкильных заместителей проявляются в области сильного поля от ~ 6 м.д. (продукты **6, 9**) до ~ -4.4 м.д. (этильные производные **5, 8**) и ~ -21.2 м.д. в случае метилтелланильного фрагмента в соединениях **11, 12** за счет электродонорных металлических свойств атома теллура.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР сняты на приборе Bruker DPX-400 в CDCl_3 на рабочих частотах 400.13 (^1H) и 100.61 (^{13}C) МГц, внутренний стандарт – гексаметилдисилоксан. Элементный анализ выполнен на анализаторе Thermo Scientific Flash 2000 Elemental Analyzer. В реакциях использовались безводные перегнанные растворители. Для колоночной хроматографии использовался силикагель 60 (Alfa Aesar, 70–230 меш).

Трибром(7-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)- λ^4 -теллан (1). К смеси 0.894 г (2 ммоль) TeBr_4 и 25 мл MeCN при интенсивном перемешивании добавляли по каплям раствор 0.296 г (2 ммоль) 2-аллил-6-метилфенола в 5 мл MeCN . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель отгоняли на ротормном испарителе, остаток сушили в вакууме. Получили продукт **1** (1.029 г, выход количественный) в виде светло-оранжевого порошка, т.пл. $88\text{--}90^\circ\text{C}$ (разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (CDCl_3): 2.24 с (3H, CH_3), 3.32 д.д. (1H, ArCH_2 , 2J 16.0, 3J 4.7 Гц), 3.65 д.д. (1H, ArCH_2 , 2J 16.0, 3J 9.1 Гц), 4.43 д.д. (1H, CH_2Te , 2J 11.0, 3J 7.1 Гц), 4.55 д.д. (1H, CH_2Te , 2J 11.0, 3J 6.1 Гц), 5.77–5.81 м (1H, OCH), 6.83–6.87 м (1H_{аром}), 6.94–6.98 м (1H_{аром}), 7.04–7.08 м (1H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. (CDCl_3): 15.04 (Me), 36.37 (ArCH_2), 60.68 (Br_3TeCH_2 , $^1J_{\text{TeC}}$ 192 Гц), 79.34 (OCH), 119.08 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 120.55 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 122.14 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 124.51 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.79 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 156.04 ($\text{OC}_{\text{аром}}$).

Найдено, %: C 23.07; H 2.27; Br 46.41; Te 25.09. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{Br}_3\text{OTe}$. Вычислено, %: C 23.34; H 2.15; Br 46.59; Te 24.80.

Трибром(2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)- λ^4 -теллан (2) получен аналогично синтезу теллана **1** из TeBr_4 и 2-аллилфенола в ацетонитриле в виде светло-оранжевого порошка, т.пл. $90\text{--}92^\circ\text{C}$ (разл.), выход количественный. Данные спектров ЯМР ^1H и ^{13}C соединения **2** соответствуют спектральным характеристикам образца, полученного нами ранее [13].

Трихлор(7-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)- λ^4 -теллан (3). К смеси 0.539 г (2 ммоль) TeCl_4 и 20 мл CH_2Cl_2 при интенсивном перемешивании добавляли по каплям раствор 0.296 г (2 ммоль) 2-аллил-6-метилфенола в 10 мл CH_2Cl_2 . Реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 3 ч. Растворитель отгоняли на ротормном испарителе, остаток сушили в вакууме. Получили соединение **3** (0.762 г, выход количественный) в виде светло-серого твердого вещества, т.пл. $108\text{--}110^\circ\text{C}$ (разл.). Данные спектров ЯМР ^1H и ^{13}C соединения **3** соответствуют спектральным характеристикам образца, полученного нами ранее [11].

Трихлор(2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)- λ^4 -теллан (4) получен аналогично синтезу теллана **3** из TeCl_4 и 2-аллилфенола в виде светло-серого твердого вещества, т.пл. $110\text{--}112^\circ\text{C}$ (разл.), выход количественный. Данные спектров ЯМР ^1H и ^{13}C соединения **4** соответствуют спектральным характеристикам образца, полученного нами ранее [11].

Этил(2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)-теллурид (5). К охлажденному до $0\text{--}3^\circ\text{C}$ на ледяной бане раствору трихлортеллана **4** (0.367 г, 1 ммоль) и этилбромид (0.164 г, 1.5 ммоль) в 10 мл ТГФ при перемешивании под аргоном добавляли по каплям раствор 0.22 г (5.8 ммоль) NaNH_4 в 4 мл дегазированной воды. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при $0\text{--}3^\circ\text{C}$ и 2 ч при комнатной температуре. Раствор разбавляли дегазированной холодной водой (20 мл), экстрагировали гексаном (3×15 мл), сушили Na_2SO_4 , растворитель отгоняли на ротормном испарителе. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – гексан). Получили 0.238 г (выход 82%) теллана **5**

в виде светло-желтого масла. При использовании в аналогичных условиях трибромтеллана **2** вместо трихлортеллана **4** продукт **5** получен с выходом 67%. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.52 т (3H, CH_3 , J 7.6 Гц), 2.53–2.56 м (1H, CH_2Te), 2.78–2.86 м (2H, CH_2), 2.87–2.95 м (1H, CH_2), 3.26–3.32 м (1H, CH_2), 4.92–5.01 м (1H, OCH), 6.70–6.77 м (1H_{аром}), 6.82–6.89 м (1H_{аром}), 6.99–7.12 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: –4.35 (TeCH_2), 8.81 (TeCH_2), 17.89 (CH_3), 37.36 (ArCH_2), 83.95 (OCH), 109.65 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 120.54 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 124.90 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 126.22 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.18 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 159.60 (OC_{аром}). Найдено, %: С 45.75; Н 4.94; Те 43.80. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{OTe}$. Вычислено, %: С 45.58; Н 4.87; Те 44.03.

Пропил(2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)теллурид (6) получен аналогично синтезу теллана **5** из трихлортеллана **4** и пропилбромидом в виде светло-желтого масла, выход 84%. При использовании в аналогичных условиях трибромтеллана **2** вместо трихлортеллана **4** продукт **6** получен с выходом 69%. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.02 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 1.45–1.61 м (2H, CH_2), 2.56–2.59 м (2H, CH_2Te), 2.82–2.96 м (2H, CH_2), 2.98–3.05 м (1H, CH_2), 3.32–3.40 м (1H, CH_2), 4.92–5.01 м (1H, OCH), 6.78–6.82 м (1H_{аром}), 6.86–6.92 м (1H_{аром}), 7.12–7.21 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 6.21 (TeCH_2), 8.65 (TeCH_2), 16.73 (CH_3), 25.34 (CH_2), 37.35 (ArCH_2), 83.61 (OCH), 109.29 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 120.41 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 124.82 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 126.29 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.89 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 159.15 (OC_{аром}). Найдено, %: С 47.17; Н 5.51; Те 42.23. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{OTe}$. Вычислено, %: С 47.43; Н 5.31; Те 41.99.

Бутил(2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)теллурид (7) получен аналогично синтезу теллана **5** из трихлортеллана **4** и бутилбромидом в виде светло-желтого масла, выход 90%. При использовании в аналогичных условиях трибромтеллана **2** вместо трихлортеллана **4** продукт **7** получен с выходом 79%. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.92 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.33–1.41 м (2H, CH_2), 1.68–1.78 м (2H, CH_2), 2.64–2.67 м (2H, CH_2Te), 2.80–2.94 м (2H, CH_2), 2.95–3.03 м (1H, CH_2), 3.34–3.39 м (1H, CH_2), 4.92–5.01 м (1H, OCH), 6.72–6.80 м (1H, C_6H_4), 6.82–6.90 м (1H, C_6H_4), 6.98–7.09 м (2H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 3.45 (TeCH_2), 8.55 (TeCH_2), 13.40 (CH_3), 24.98 (CH_2), 34.20 (CH_2), 36.98 (CH_2), 83.98 (OCH), 109.28 (C_6H_4),

120.35 (C_6H_4), 124.84 (C_6H_4), 126.34 (C_6H_4), 127.91 (C_6H_4), 159.03 (OC, C_6H_4). Найдено, %: С 48.84; Н 5.53; Те 39.82. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{OTe}$. Вычислено, %: С 49.12; Н 5.71; Те 40.14.

Этил(7-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)теллурид (8) получен аналогично синтезу теллана **5** из трихлортеллана **3** и этилбромидом в виде светло-желтого масла, выход 81%. При использовании в аналогичных условиях трибромтеллана **1** вместо трихлортеллана **3** продукт **8** получен с выходом 71%. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.53 т (3H, CH_3 , J 7.6 Гц), 2.21 с (3H, CH_3), 2.55 к (1H, CH_2Te , J 7.6 Гц), 2.75–2.84 м (2H, CH_2), 2.85–2.93 м (1H, CH_2), 3.24–3.29 м (1H, CH_2), 4.90–4.99 м (1H, OCH), 6.74–6.79 м (1H_{аром}), 6.89–7.02 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: –4.44 (TeCH_2), 8.87 (TeCH_2), 18.04 (CH_3), 37.52 (ArCH_2), 83.98 (OCH), 109.28 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 120.35 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 124.84 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 126.36 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.34 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 158.90 (OC, $\text{C}_{\text{аром}}$). Найдено, %: С 47.61; Н 5.23; Те 41.68. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{OTe}$. Вычислено, %: С 47.43; Н 5.31; Те 41.99.

Пропил(7-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)теллурид (9) получен аналогично синтезу теллана **5** из трихлортеллана **3** и пропилбромидом в виде светло-желтого масла, выход 82%. При использовании в аналогичных условиях трибромтеллана **1** вместо трихлортеллана **3** продукт **9** получен с выходом 73%. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.01 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 1.78–1.82 м (2H, CH_2), 2.22 с (3H, CH_3), 2.72–2.78 м (1H, CH_2), 2.91–3.00 м (2H, CH_2), 3.05–3.11 м (1H, CH_2), 3.34–3.42 м (1H, CH_2), 4.97–5.04 м (1H, OCH), 6.74–6.79 м (1H_{аром}), 6.93–7.03 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 6.16 (TeCH_2), 8.71 (TeCH_2), 15.17 (CH_3), 16.55 (CH_3), 25.37 (CH_2), 37.35 (ArCH_2), 83.61 (OCH), 120.25 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 122.16 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 125.48 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.09 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.16 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 157.67 (OC, $\text{C}_{\text{аром}}$). Найдено, %: С 49.29; Н 5.91; Те 39.87. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{OTe}$. Вычислено, %: С 49.12; Н 5.71; Те 40.14.

Бутил(7-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)теллурид (10) получен аналогично синтезу теллана **5** из трихлортеллана **3** и бутилбромидом в виде светло-желтого масла, выход 85%. При использовании в аналогичных условиях трибромтеллана **2** вместо трихлортеллана **4** продукт **10** получен с выходом 76%. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.95 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.36–1.45 м (2H, CH_2),

1.66–1.78 м (2H, CH₂), 2.23 с (3H, CH₃), 2.62–2.68 м (2H, CH₂Te), 2.84–2.96 м (2H, CH₂), 2.97–3.05 м (1H, CH₂), 3.26–3.35 м (1H, CH₂), 4.94–4.99 м (1H, OCH), 6.73–6.80 м (1H_{аром}), 6.90–7.04 м (2H_{аром}). ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 2.69 (TeCH₂), 8.30 (TeCH₂), 13.00 (CH₃), 14.71 (CH₃), 24.61 (CH₂), 33.92 (CH₂), 36.96 (ArCH₂), 83.50 (OCH), 119.69 (C_{аром}), 121.89 (C_{аром}), 124.98 (C_{аром}), 128.53 (C_{аром}), 128.61 (C_{аром}), 157.29 (OC_{аром}). Найдено, %: С 50.42 Н 5.93; Те 38.21. C₁₄H₂₀OТе. Вычислено, %: С 50.68; Н 6.07; Те 38.44.

Метил(2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)теллурид (11). К охлажденному до –15÷–20°C на бане с сухим льдом раствору трихлортеллана **4** (0.551 г, 1.5 ммоль) и метилиодида (0.27 г, 1.9 ммоль) в 5 мл метанола при перемешивании под аргоном добавляли порциями 0.285 г (7.5 ммоль) NaBH₄. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при –15÷–20°C под аргоном и 1 ч при комнатной температуре. Раствор разбавляли дегазированной холодной водой (15 мл), экстрагировали гексаном (3×10 мл), сушили Na₂SO₄, растворитель отгоняли на ротонном испарителе. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – гексан). Получили 0.323 г (выход 78%) теллана **11** в виде желтого масла. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.03 с (3H, CH₃), 2.91–3.03 м (2H, CH₂), 3.04–3.12 м (1H, CH₂), 3.35–3.43 м (1H, CH₂), 4.91–5.01 м (1H, OCH), 6.87–6.96 м (2H_{аром}), 7.08–7.19 м (2H_{аром}). ЯМР ¹³C, δ, м.д.: –21.28 (TeCH₃), 9.48 (TeCH₂), 36.92 (ArCH₂), 83.81 (OCH), 109.30 (C_{аром}), 120.37 (C_{аром}), 124.89 (C_{аром}), 126.36 (C_{аром}), 127.97 (C_{аром}), 159.16 (OC_{аром}). Найдено, %: С 43.83; Н 4.54; Те 45.98. C₁₀H₁₂OТе. Вычислено, %: С 43.55; Н 4.39; Те 46.27.

Метил(7-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)теллан (12) получен аналогично синтезу теллана **11** из трихлортеллана **3** и метилодида в виде желтого масла, выход 75%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (CDCl₃): 2.05 с (3H, CH₃), 2.21 с (3H, CH₃), 2.71–2.76 м (2H, CH₂), 2.91–3.02 м (2H, CH₂), 3.03–3.10 м (1H, CH₂), 3.35–3.43 м (1H, CH₂), 4.96–5.03 м (1H, OCH), 6.75–6.83 м (1H_{аром}), 6.94–7.10 м (2H_{аром}). ЯМР ¹³C, δ, м.д.: –21.15 (TeCH₃), 9.34 (TeCH₂), 15.37 (CH₃), 25.32 (CH₂), 37.31 (ArCH₂), 83.51 (OCH), 119.15 (C_{аром}), 120.17 (C_{аром}), 122.19 (C_{аром}), 125.48 (C_{аром}), 129.12 (C_{аром}), 157.63

(OC_{аром}). Найдено, %: С 45.32; Н 4.71; Те 44.31. C₁₁H₁₄OТе. Вычислено, %: С 45.58; Н 4.87; Те 44.03.

ВЫВОДЫ

Впервые показана возможность генерации из тригалоген(2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)телланов (2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)теллурилат-анионов и их вовлечение в реакции нуклеофильного замещения с алкилирующими реагентами. Установлено, что использование хлористого метилена в качестве растворителя – эффективно для осуществления реакций теллурициклофункционализации 2-аллилфенолов с тетрахлоридом теллура и получения соединений **3, 4** с количественным выходом. Разработаны эффективные и селективные способы получения соединений **7–12** – перспективных полупродуктов и синтонов для элементорганического синтеза.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность сотрудникам Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН за спектральные и аналитические исследования.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-03-01007_а).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Irfan M., Rehman R., Razali M.R., Rehman S.U., Rehman A.U., Iqbal M.A. *Rev. Inorg. Chem.* **2020**, *40*, 193–232. doi 10.1515/revic-2020-0006
2. Абакумов Г.А., Пискунов А.В., Абакумов Г.А., Пискунов А.В., Черкасов В.К., Федюшкин И.Л., Анаников В.П., Еремин Д.Б., Гордеев Е.Г., Белецкая И.П., Аверин А.Д., Бочкарев М.Н., Трифонов А.А., Джемилев У.М., Дьяконов В.А., Егоров М.П., Верещагин А.Н., Сыроешкин М.А., Жуйков В.В., Музафаров А.М., Анисимов А.А., Арзуманян А.В., Кононович Ю.Н., Темников М.Н., Синяшин О.Г., Будникова Ю.Г., Бурилов А.Р., Карасик А.А., Миронов В.Ф., Стороженко П.А., Щербакова Г.И., Трофимов Б.А., Амосова С.Н., Гусарова Н.К., Потапов В.А., Шур В.Б., Бурлаков В.В.,

- Богданов В.С., Андреев М.В. *Усп. хим.* **2018**, *87*, 393–507. [Abakumov G.A., Piskunov A.V., Cherkasov V.K., Fedushkin I.L., Ananikov V.P., Eremin D.B., Gordeev E.G., Beletskaya I.P., Averin A.D., Bochkarev M.N., Trifonov A.A., Dzhemilev U.M., Dyakonov V.A., Egorov M.P., Vereshchagin A.N., Syroeshkin M.A., Zhuikov V.V., Muzafarov A.M., Anisimov A.A., Arzumanyan A.V., Kononevich Yu.N., Temnikov M.N., Sinyashin O.G., Budnikova Yu.H., Burirov A.R., Karasik A.A., Mironov V.F., Storozhenko P.A., Shcherbakova G.I., Trofimov B.A., Amosova S.V., Gusarova N.K., Potapov V.A., Shur V.B., Burlakov V.V., Bogdanov V.S., Andreev M.V. *Russ. Chem. Rev.* **2018**, *87*, 393–507.] doi 10.1070/RCR4795
3. Tiekink E.R.T. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 6390–6395. doi 10.1039/C2DT12225A
 4. Cunha R.L.O.R., Gouvea I.E., Juliano L. *Ann. Braz. Acad. Sci.* **2009**, *81*, 393–407. doi 10.1590/S0001-37652009000300006
 5. Ba L.A., Döring M., Jamier V., Jacob C. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4203–4216. doi 10.1039/c0Ob00086h
 6. Halpern G., Sredni B. *Autoimmun. Rev.* **2014**, *13*, 1230–1235. doi 10.1016/j.autrev.2014.08.003
 7. Nomoto A., Ogawa A. *Patai's Chemistry of Functional Groups. The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*. Ed. Z. Rappoport. Chichester: John Wiley & Sons. **2012**, *3*, 623–688. doi 10.1002/9780470682531.pat0577
 8. Potapov V.A., Musalov M.V., Musalova M.V., Amosova S.V. *Curr. Org. Chem.* **2016**, *20*, 136–145. doi 10.2174/1385272819666150810222454
 9. Potapov V.A., Musalova M.V., Udalova S.I., Musalov M.V., Khabibulina A.G., Amosova S.V. *Arkivoc.* **2017**, *iii*, 326–334. doi 10.24820/ark.5550190.p010.272
 10. Мусалова М.В., Мусалов М.В., Потапов В.А., Амосова С.В. *ЖОрХ.* **2015**, *51*, 1838–1839. [Musalova M.V., Musalov M.V., Potapov V.A., Amosova S.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1805–1806.] doi 10.1134/S1070428015120295
 11. Мусалов М.В., Ишигеев Р.С., Удалова С.И., Мусалова М.В., Куркутов Е.О., Хабибулина А.Г., Албанов А.В., Потапов В.А., Амосова С.В. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 1031–1035. [Musalov M.V., Ishigeev R.S., Udalova S.I., Musalova M.V., Kurkutov E.O., Khabibulina A.G., Albanov A.I., Potapov V.A., Amosova S.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1035–1040.] doi 10.1134/S1070428018070114
 12. Stefani H.A., Petragnani N., Brandt C.A., Rando D.G., Valduga C.J. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 3517–3531. doi 10.1080/00397919908085985
 13. Мусалова М.В., Мусалов М.В., Удалова С.И., Хабибулина А.Г., Потапов В.А., Амосова С.В. *ЖОХ.* **2018**, *88*, 1395–1398. [Musalova M.V., Musalov M.V., Udalova S.I., Khabibulina A.G., Potapov V.A., Amosova S.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, *88*, 1751–1753.] doi 10.1134/S1070363218080315
 14. Потапов В.А., Мусалова М.В., Мусалов М.В., Амосова С.В. *ЖОрХ.* **2013**, *49*, 1719–1720. [Potapov V.A., Musalova M.V., Musalov M.V., Amosova S.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 1703–1704.] doi 10.1134/S1070428013110237
 15. Cheng J., Giguere P.M., Lv W., Roth B.L., Kozikowski A.P. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3420–3422. doi 10.1016/j.tetlet.2015.01.060
 16. Садеков И.Д., Максименко А.А., Минкин В.И. *Химия теллурорганических соединений*. Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского университета, **1983**.

Effective Synthesis of Alkyl(2,3-dihydro-1-benzofuran-2-ylmethyl)tellanes Based on Tellurium Tetrahalides and 2-Allylphenols

V. A. Potapov^{a, *}, A. G. Khabibulina^a, M. V. Musalova^a, M. V. Musalov^a, I. V. Shkurchenko^{a, b},
A. I. Albanov^a, and S. V. Amosova^a

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

^b Irkutsk State University, ul. K. Marksa, 1, Irkutsk, 664033 Russia

*e-mail: v.a.potapov@mail.ru

Received December 22, 2020; revised January 10, 2021; accepted January 11, 2021

Efficient synthesis of alkyl(2,3-dihydro-1-benzofuran-2-ylmethyl)tellanes in up to 90% yields has been developed based on the generation from trihalogen (2,3-dihydro-1-benzofuran-2-ylmethyl) tellanes (2,3-dihydro-1-benzofuran-2-ylmethyl) telluroate anions and their involvement in nucleophilic substitution reactions with alkylating reagents.

Keywords: alkyl(2,3-dihydro-1-benzofuran-2-ylmethyl)tellanes, tellurium tetrabromide, tellurium tetrachloride, alkyl halides, telluroate anions

СИНТЕЗ ЦИКЛОГЕКСА-2,5-ДИЕН-1,4-ДИОН БИС(*S*-АРИЛТИООКСИМОВ) И *N,N'*-(ЦИКЛОГЕКСА-2,5-ДИЕН- 1,4-ДИИЛИДЕН)ДИАРИЛСУЛЬФИНАМИДОВ

© 2021 г. С. А. Коновалова, А. П. Авдеенко*, А. А. Санталова

Донбасская государственная машиностроительная академия,
Украина, 84313 Краматорск-13, ул. Академическая, 72
*e-mail: chimist@dgma.donetsk.ua

Поступила в редакцию 23.01.2021 г.

После доработки 06.02.2021 г.

Принята к публикации 07.02.2021 г.

В результате реакции (хлорсульфанил)ариллов с бензол-1,4-диаминами синтезированы новые циклогекса-2,5-диен-1,4-дионы бис(*S*-арилтиооксимы), окисление которых *m*-хлорнадбензойной кислотой приводит к образованию *N,N'*-(циклогекса-2,5-диен-1,4-диилиден)диарилсульфинамидов. В ходе реакции двухвалентный атом серы окисляется до четырехвалентного. При 4-х кратном избытке окислителя образуются *N,N'*-(циклогекса-2,5-диен-1,4-диилиден)диарилсульфонамиды в результате окисления четырехвалентного атома серы до шестивалентного. Синтезированные соединения имеют высокую вероятность проявления биологической активности.

Ключевые слова: *S*-арилтиооксим, бензол-1,4-диамин, *m*-хлорнадбензойная кислота, окисление, хинонимин, *N,N'*-(циклогекса-2,5-диен-1,4-диилиден)диарилсульфинамиды, *Z,E*-изомеризация, хинондиимин

DOI: 10.31857/S051474922104008X

ВВЕДЕНИЕ

Соединения, содержащие хиноидный фрагмент, проявляют широкий спектр биологической активности [1, 2]. Производные циклогекса-2,5-диен-1,4-диона и 4-иминоциклогекса-2,5-диен-1-она показывают противогрибковую, антибактериальную, противовоспалительную, противоаллергическую [3, 4], противораковую активности [4–7]. С другой стороны, соединения данного класса – токсиканты, в частности, они проявляют гепатотоксичность [8], цитотоксичность, иммунотоксичность и канцерогенез [9].

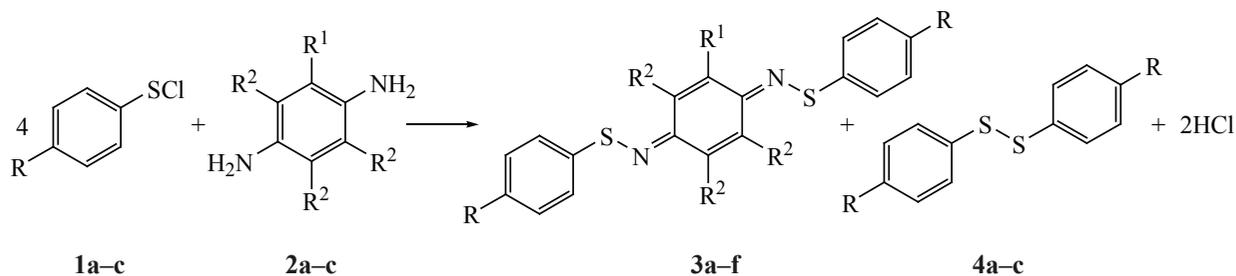
Тиопроизводные *S*-алкил арилсульфонотиоатов могут использоваться в качестве лекарственных средств, консервантов фруктов и овощей, эффективных средств защиты растений, регуляторов роста, биоцидных добавок, инсектицидов и ради-

опротекторов [10], проявляют противогрибковое действие в отношении различных типов грибов [11]. *S*-Арил арилсульфонотиоаты обладают высокой инсектицидной активностью, выступают перспективными антитромботическими агентами [11], сульфаниламиды проявляют антибактериальную активность [12].

Ранее подробно исследованы антимикробная, инсектицидная и акарицидная активности циклогекса-2,5-диен-1,4-дион *S*-арилтиооксимов, которые с одной стороны содержат хиноидный фрагмент, а с другой – *S*-арилтиооксимы [13].

Синтез новых бис-тиопроизводных на основе циклогекса-2,5-диен-1-она позволит расширить данный класс соединений для дальнейших исследований их биологической активности. Ранее синтезирован циклогекса-2,5-диен-1,4-дион бис(*S*-фе-

Схема 1



1, 4, R = H (**a**), R = Me (**b**), R = Cl (**c**); **2**, R¹ = R² = H (**a**), R¹ = Cl, R² = H (**b**), R¹ = R² = Me (**c**);
3, R = R¹ = R² = H (**a**), R = Me, R¹ = R² = H (**b**), R = Cl, R¹ = R² = H (**c**), R = Me,
 R¹ = Cl, R² = H (**d**), R = R¹ = Cl, R² = H (**e**), R = R¹ = R² = Me (**f**).

нилтиооксим), который был получен в результате реакции (хлорсульфанил)бензола с бензол-1,4-диамином, выход составлял менее 50% [14]. Также были синтезированы *N*-(4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)арилсульфинамиды с четырехвалентным атомом серы [15, 16]. Информация по синтезу *N,N'*-(циклогекса-2,5-диен-1,4-диилиден)-диарилсульфинамидов в литературе отсутствует.

Цель настоящей работы – получение новых циклогекса-2,5-диен-1,4-дион бис(*S*-арилтиооксимов) и *N,N'*-(циклогекса-2,5-диен-1,4-диилиден)-диарилсульфинамидов и разработка оптимальных методов их синтеза.

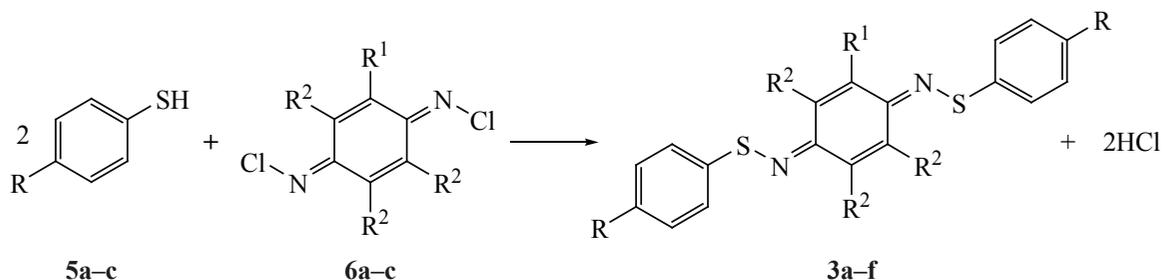
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Тиопроизводные хиноидных соединений могут быть получены на основе (хлорсульфанил)ариллов [14] и арил тиолов [17]. Поэтому синтез целевых циклогекса-2,5-диен-1,4-дион бис(*S*-арилтиооксимов) **3a-f** проведен двумя методами: 1) *метод А* – в результате реакции (хлорсульфанил)ариллов **1a-c** с бензол-1,4-диаминами **2a-c** в пиридине при охлаждении до 0°C с соотношением реагентов 4:1 (схема 1); 2) *метод В* – при взаимодействии

арил тиолов **5a-c** с *N,N'*-циклогекса-2,5-диен-1,4-диилидендигипохлорными амидами **6a-c** в диоксане в присутствии водного раствора карбоната натрия (схема 2). Эксперимент показал, что *метод А* – более предпочтителен, так как *метод В* давал большое количество побочных продуктов, что значительно осложняло выделение целевых соединений.

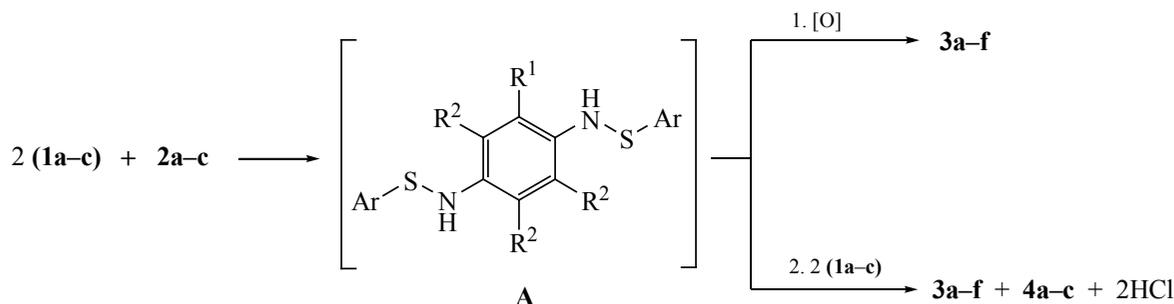
Ранее предполагалось, что при синтезе по *методу А* в ходе реакции образуется промежуточный продукт *N*¹,*N*⁴-бис(фенилсульфанил)бензол-1,4-диамин **А**, который окисляется кислородом воздуха до целевого циклогекса-2,5-диен-1,4-дион бис(*S*-фенилтиооксима) **3a-f** (схема 3, направление 1) [14]. Однако, авторы работы [18] предположили, что в ходе данной реакции окисление промежуточного продукта **А** протекает по другому пути – в качестве окислителя выступает исходный (хлорсульфанил)бензол **1a-c**, который в данном процессе превращается в 1,1'-дисульфанил-диил-дибензол и хлороводород, а диамин **А** окисляется до целевого продукта **3a-f** (схема 3, направление 2). Таким образом, в реакции участвует четыре молекулы исходного (хлорсульфанил)бензола **1a-c**, что

Схема 2



5, R = H (**a**), R = Me (**b**), R = Cl (**c**); **6**, R¹ = R² = H (**a**), R¹ = Cl, R² = H (**b**), R¹ = R² = Me (**c**).

Схема 3



и обуславливало низкие выходы целевых продуктов в работе [14]. Нам не удалось выделить промежуточный продукт **A**, но при уменьшении соотношения реагирующих веществ выход продуктов реакции **3a-f** уменьшался. На основании этого можно утверждать, что реакция протекает в соответствии со схемой 3, направление 2, то есть, как и предполагалось в работе [18].

Состав и строение полученных соединений **3a-f** доказано на основе данных элементного анализа и спектров ЯМР ^1H . Циклогекса-2,5-диен-1,4-дион *S*-арилтиооксимы имеют сравнительно высокие значения барьеров *Z,E*-изомеризации – от 60 до 80 кДж/моль [19]. Они могут существовать в виде двух *Z*- и *E*-изомеров, что фиксируется спектрами ЯМР ^1H . Бис(*S*-арилтиооксимы) **3a-e** также существуют в растворе в виде *Z*-(*цис*) и *E*-(*транс*) изомеров (рис. 1, 2). В спектрах ЯМР ^1H данных соединений присутствует двойной набор сигналов.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **3a-c** мультиплет эквивалентных протонов H^2 и H^3 *Z*-изомеров наблюдается в области 7.15–7.18 м.д., мультиплет протонов H^5 и H^6 , *транс*-расположенных относительно заместителей *ArS* у атома азота, проявляется в более сильном поле – при δ 6.77–6.81 м.д. *E*-Изомерам соответствуют дублиты дублетов протонов H^2 и H^5 в области 6.97–7.01 м.д. и дублиты дублетов протонов H^3 и H^6 в области 6.87–6.92 м.д. Сигналы эквивалентных протонов H^2 и H^5 , *цис*-расположенных относительно группы *ArS* у атома азота, находятся в более слабом поле.

В соединениях **3d, e** наличие атома хлора в *орто*-положении к одному из заместителей *ArS* у атома азота из-за стерических препятствий обеспечивает только одно стерически незатрудненное положение группы *ArS*, при котором наблюдается трансoidalное расположение связей C-Cl и N-S и отсутствие *Z,E*-изомеризации относительно связи C=N^1 . Однако *Z,E*-изомеризация возможна относительно связи C=N^2 (рис. 2). Поэтому спектры

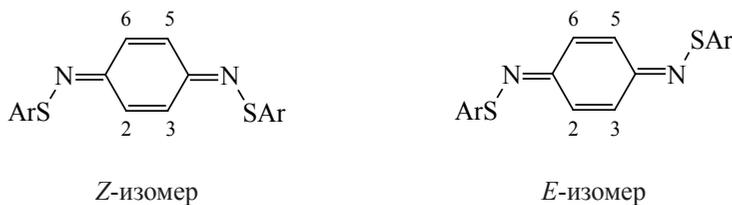
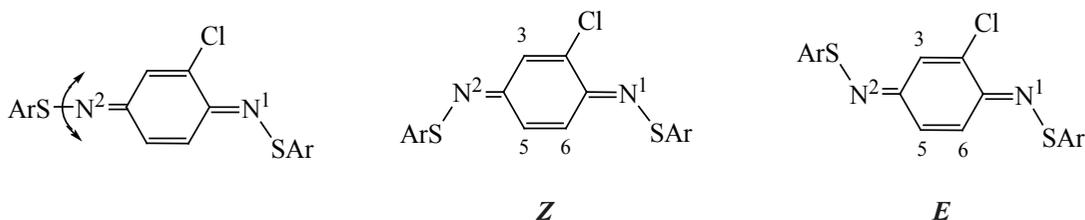
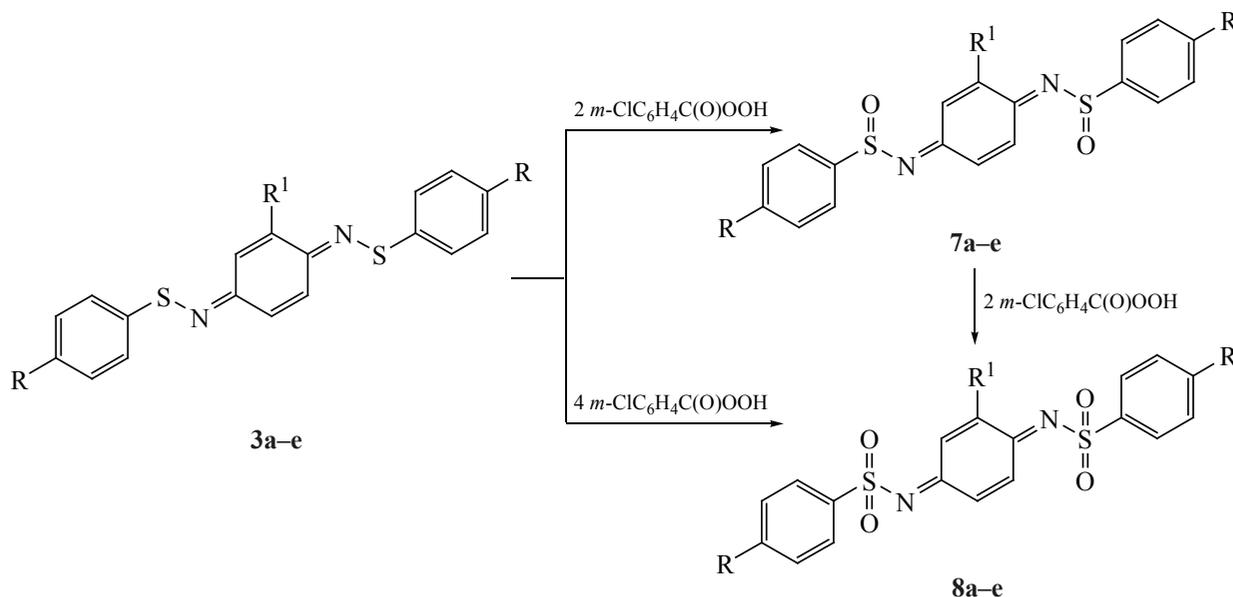
Рис. 1. *Z*- и *E*-изомеры соединений **3a-c**Рис. 2. *Z*- и *E*-изомеры соединений **3d, e**

Схема 4



7, 8, R = R¹ = H (a), R = Me, R¹ = H (b), R = Cl, R¹ = H (c), R = Me, R¹ = Cl (d), R = R¹ = Cl (e).

ЯМР ¹H соединений **3d, e** также имеют сложный вид из-за наличия *Z*-(*цис*) и *E*-(*транс*) изомеров (рис. 2).

В спектрах ЯМР ¹H соединений **3d, e** дублет хиноидного протона H³ *E*-изомера наблюдается при δ 7.18–7.23 м.д., уширенный синглет протона H³ *Z*-изомера находится в более сильном поле – при δ 7.04–7.08 м.д. Для протона H⁵ *Z*- и *E*-изомеров наблюдается обратная картина – в более слабом поле находится сигнал H⁵ *Z*-изомера – 7.45–7.55 м.д., в более сильном поле – сигнал протона H⁵ *E*-изомера.

В спектре ЯМР ¹H соединения **3f**, которое содержит четыре метильные группы в хиноидном ядре, присутствует один набор сигналов. Согласно данным работы [19] наличие метильных групп в обоих *орто*-положениях по отношению к иминному атому углерода снижает барьер *Z,E*-изомеризации относительно связи C=N хиноидного ядра, что приводит к невозможности фиксации данных изомеров в спектре ЯМР ¹H.

Монопроизводные *N*-(4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)арилсульфинамиды с четырехвалентным атомом серы ранее синтезированы несколькими методами: 1) в результате реакции (хлорсульфанил)ариллов с 4-(гидроксиимино)циклогекса-2,5-диен-1-онами (*метод C*) [15], при

котором происходит окисление двухвалентной серы в четырехвалентную за счет восстановления хинооксима до хинонимина; 2) окислением циклогекса-2,5-диен-1,4-дион *S*-тиооксимов *m*-хлорнадбензойной кислотой (МСРВА) [16] (*метод D*); 3) в результате действия арилсульфинилхлоридов на 4-аминофенолы с последующим окислением образующихся *N*-(4-гидроксифенил)арилсульфинамидов [20] (*метод E*). Анализ литературных данных показал, что в случае монопроизводных *метод D* – более предпочтителен, так как образуются достаточно чистые продукты реакции с хорошим выходом [20]. В связи с этим дипроизводные *N,N'*-(циклогекса-2,5-диен-1,4-диилиден)диарилсульфинамиды **7a-e** были получены окислением бис(*S*-арилтиооксимов) **3a-e** 2-х кратным избытком *m*-хлорнадбензойной кислоты в хлористом метиле при комнатной температуре с хорошими выходами (75–87%) (схема 4).

Дальнейшее окисление диарилсульфинамидов **3a-e** 2-х кратным избытком *m*-хлорнадбензойной кислоты приводит к образованию *N,N'*-(циклогекса-2,5-диен-1,4-диилиден)диарилсульфонамидов **8a-e**, которые также были получены при окислении диарилсульфинамидов **3a-e** 4-х кратным избытком *m*-хлорнадбензойной кислоты (схема 4).

Окислить 2,3,5,6-тетраметил производное **3f** *m*-хлорнадбензойной кислотой до соответствующего *N,N'*-(2,3,5,6-тетраметилциклогекса-2,5-диен-1,4-диилиден)бис(4-метилбензол-1-сульфинамида) нам, к сожалению, не удалось.

Согласно спектрам ЯМР ^1H диарилсульфинамиды **7a–e** также, как и бис(*S*-арилтиооксимы) **3a–e** существуют в растворе в виде двух *цис*- и *транс*-изомеров. Сигналы хиноидных протонов H^5 и H^6 *цис*-изомера находятся в более сильном поле, что характерно для *анти*-расположенных протонов относительно заместителей ArSO у атома азота. В *транс*-изомерах сигналы протонов H^2 и H^5 , *син*-расположенных относительно группы ArSO у атома азота, находятся в более слабом поле.

С помощью программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances – прогноз спектров биологической активности органических соединений) [21] установлено, что синтезированные соединения **3a–f**, **7a–e** показывают высокую вероятность проявления биологической активности. Согласно прогнозу, бис(*S*-арилтиооксимы) **3a**, **b** и диарилсульфинамиды **7a**, **b**, не имеющие заместителей в хиноидном фрагменте, бис(*S*-арилтиооксимы) **3d**, **f** и диарилсульфинамид **7d**, содержащие в хиноидном ядре атом хлора или четыре метильных группы, соответственно, могут проявлять ферментативную ингибирующую активность – *Glutamyl endopeptidase II inhibitor* ($P_a = 0.833–0.908$), *2-Hydroxymuconate-semialdehyde hydrolase inhibitor* ($P_a = 0.807–0.871$), *Aspulinone dimethylallyltransferase inhibitor* ($P_a = 0.704–0.878$) и *Polyporopepsin inhibitor* ($P_a = 0.717–0.830$). Следует отметить, что увеличение количества атомов хлора в структуре молекулы снижает вероятность проявления данных видов активностей.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H измерены на приборе VXR-300 с рабочей частотой 300 МГц относительно ТМС в хлороформе. Для ТСХ применяли пластины Silufol UV-254. В качестве растворителя использовали хлороформ, элюент – бензол–гексан, 10:1. Проявление УФ светом.

(Хлорсульфанил)арилы **1a–c** синтезированы по методике [22].

Циклогекса-2,5-диен-1,4-дион бис(*S*-арилтиооксимы) **3a–f. Метод А.** К суспензии 1 ммоль

бензол–1,4-диамина **2a–c** в 5 мл пиридина при охлаждении до 0–5°C и перемешивании по каплям прибавляли 4 ммоль (хлорсульфанил)арилы **1a–c**. В течение 2–3 мин наблюдалось образование темно-красного осадка. Реакционную массу выдерживали в течение одного часа при комнатной температуре, после чего при перемешивании выливали в мелкодробленый лед с HCl . Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ледяной уксусной кислоты.

Метод В. Раствор 1 ммоль *N,N'*-циклогекса-2,5-диен-1,4-диилидендигипохлорного амида **6a–c** в 6 мл диоксана быстро приливали к 2 ммоль арилтиола **5a–c** в 10%-ном водном растворе карбоната натрия. Охлаждали в бане со льдом. Образовавшиеся красные кристаллы через 30 мин отфильтровывали и сушили. Если же кристаллы не формировались, то реакционную массу выливали при перемешивании на измельченный лед. Полученное вещество перекристаллизовывали из ледяной уксусной кислоты.

Циклогекса-2,5-диен-1,4-дион бис(*S*-фенилтиооксим) (3a**).** Выход 90% (*метод А*), 43% (*метод В*), т.пл. 228–231°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., *Z*-изомер (30%): 6.77–6.84 м (2H, $\text{H}^{5,6}$), 7.12–7.25 м (2H, $\text{H}^{2,3}$), 7.39–7.64 м (10H, 2Ph); *E*-изомер (70%): 6.93 д.д (2H, $\text{H}^{3,6}$, J 1.5, 9.6 Гц), 7.02 д.д (2H, $\text{H}^{2,5}$, J 1.5, 9.6 Гц), 7.24–7.51 м (10H, 2Ph). Найдено, %: N 8.37; S 19.55. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: N 8.69; S 19.89.

Циклогекса-2,5-диен-1,4-дион бис[*S*-(4-метилфенил)тиооксим] (3b**).** Выход 71% (*метод А*), 32% (*метод В*), т.пл. 200–202°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., *Z*-изомер (35%): 2.31 с (6H, 4- MeC_6H_4), 6.77–6.79 м (2H, $\text{H}^{5,6}$), 7.09 д (4H, 4- MeC_6H_4 , J 8.7 Гц), 7.08–7.21 м (2H, $\text{H}^{2,3}$), 7.37 д (4H, 4- MeC_6H_4 , J 8.7 Гц); *E*-изомер (65%): 2.36 с (6H, 4- MeC_6H_4), 6.89 д.д (2H, $\text{H}^{3,6}$, J 2.4, 9.0 Гц), 6.99 д.д (2H, $\text{H}^{2,5}$, J 2.4, 9.0 Гц), 7.22 д (4H, 4- MeC_6H_4 , J 8.7 Гц), 7.51 д (4H, 4- MeC_6H_4 , J 8.1 Гц). Найдено, %: N 7.75; S 18.52. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: N 7.99; S 18.30.

Циклогекса-2,5-диен-1,4-дион бис[*S*-(4-хлорфенил)тиооксим] (3c**).** Выход 96% (*метод А*), 45% (*метод В*), т.пл. 190–192°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., *Z*-изомер (33%): 6.75–6.88 м (2H, $\text{H}^{5,6}$), 7.07–7.18 м (2H, $\text{H}^{2,3}$), 7.28 д (4H, 4- ClC_6H_4 , J

8.1 Гц), 7.41 д (4H, 4-ClC₆H₄, *J* 8.1 Гц); *E*-изомер (67%): 6.94 д.д (2H, H^{3,6}, *J* 0.9, 10.2 Гц), 6.99 д.д (2H, H^{2,5}, *J* 0.9, 9.9 Гц), 7.28 д (4H, 4-ClC₆H₄, *J* 8.1 Гц), 7.39 д (4H, 4-ClC₆H₄, *J* 8.1 Гц). Найдено, %: N 7.04; S 16.16. C₁₈H₁₂Cl₂N₂S₂. Вычислено, %: N 7.16; S 16.39.

2-Хлорциклогекса-2,5-диен-1,4-дион бис[*S*-(4-метилфенил)тиооксим] (3d). Выход 85% (*метод А*), 39% (*метод В*), т.пл. 150–153°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., *Z*-изомер (40%): 2.37 с (6H, 4-MeC₆H₄), 7.04 уш.с (1H, H³), 7.09 д (4H, 4-MeC₆H₄, *J* 8.1 Гц), 7.37 д (4H, 4-MeC₆H₄, *J* 8.1 Гц), 7.46 д (1H, H⁶, *J* 8.4 Гц), 7.55 д.д (1H, H⁵, *J* 1.8, 8.4 Гц); *E*-изомер (60%): 2.30 с (6H, 4-MeC₆H₄), 6.85 д.д (1H, H⁵, *J* 2.1, 9.0 Гц), 6.97 д (1H, H⁶, *J* 9.9 Гц), 7.09 д (4H, 4-MeC₆H₄, *J* 8.1 Гц), 7.27 д (1H, H³, *J* 2.1 Гц), 7.37 д (4H, 4-MeC₆H₄, *J* 8.1 Гц). Найдено, %: N 7.41; S 16.44. C₂₀H₁₇ClN₂S₂. Вычислено, %: N 7.28; S 16.66.

2-Хлорциклогекса-2,5-диен-1,4-дион бис[*S*-(4-хлорфенил)тиооксим] (3e). Выход 81% (*метод А*), 34% (*метод В*), т.пл. 161–163°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., *Z*-изомер (40%): 7.08 уш.с (1H, H³), 7.27 д (4H, 4-ClC₆H₄, *J* 8.4 Гц), 7.40 д (4H, 4-ClC₆H₄, *J* 8.4 Гц), 7.43 д (1H, H⁶, *J* 8.4 Гц), 7.45 д.д (1H, H⁵, *J* 2.1, 8.4 Гц); *E*-изомер (60%): 6.59 д.д (1H, H⁵, *J* 2.1, 8.7 Гц), 6.92 д (1H, H⁶, *J* 9.9 Гц), 7.27 д (4H, 4-ClC₆H₄, *J* 8.1 Гц), 7.18 д (1H, H³, *J* 1.8 Гц), 7.40 д (4H, 4-ClC₆H₄, *J* 8.1 Гц). Найдено, %: N 6.37; S 15.18. C₁₈H₁₁Cl₃N₂S₂. Вычислено, %: N 6.58; S 15.06.

2,3,5,6-Тетраметилциклогекса-2,5-диен-1,4-дион бис[*S*-(4-метилфенил)тиооксим] (3f). Выход 95% (*метод А*), 48% (*метод В*), т.пл. 175–177°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.24 уш.с (6H, Me^{3,5}), 2.36 с (6H, 4-MeC₆H₄), 2.41 уш.с (6H, Me^{2,6}), 7.21 д (4H, 4-MeC₆H₄, *J* 8.1 Гц), 7.48 д (4H, 4-MeC₆H₄, *J* 8.1 Гц). Найдено, %: N 6.99; S 15.54. C₂₄H₂₆N₂S₂. Вычислено, %: N 6.89; S 15.77.

***N,N'*-(Циклогекса-2,5-диен-1,4-дилиден)-бис(арилсульфинамиды) 7a–e и *N,N'*-(циклогекса-2,5-диен-1,4-дилиден)диарилсульфонамиды 8a–e.** В раствор 1 ммоль циклогекса-2,5-диен-1,4-дион бис(*S*-арилтиооксимов) 3a–e [бис(арилсульфинамидов) 7a–e] в 50 мл хлористого метилена порциями вводили 2 ммоль *мета*-хлор-

надбензойной кислоты. Размешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре. Окончание реакции контролировали методом ТСХ. После введения расчетного количества окислителя перемешивание продолжали с водным раствором гидрокарбоната натрия в течение 30 мин. Водный слой отделяли на делительной воронке, раствор хлористого метилена осушали безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняли на роторном испарителе. Полученные красные осадки диарилсульфинамидов 7a–e и диарилсульфонамидов 8a–e перекристаллизовывали из гексана.

***N,N'*-(Циклогекса-2,5-диен-1,4-дилиден)диарилсульфонамиды 8a–e.** В раствор 1 ммоль циклогекса-2,5-диен-1,4-дион бис(*S*-арилтиооксимов) 3a–e в 50 мл хлористого метилена порциями вводили 4 ммоль *м*-хлорнадбензойной кислоты. Размешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре. Окончание реакции контролировали методом ТСХ. После введения расчетного количества окислителя перемешивание продолжали с водным раствором гидрокарбоната натрия в течение 30 мин. Водный слой отделяли на делительной воронке, раствор хлористого метилена осушали безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняли на роторном испарителе. Полученные красные осадки арилсульфонамидов 8a–e перекристаллизовывали из гексана. Характеристики соединений 8a, b полностью соответствуют литературным данным [23].

***N,N'*-(Циклогекса-2,5-диен-1,4-дилиден)дибензолсульфинамид (7a).** Выход 75%, т.пл. 87–90°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., *Z*-изомер (35%): 6.77–6.89 м (2H, H^{5,6}), 7.41–7.63 м (10H, 2Ph), 8.16–8.28 м (2H, H^{2,3}); *E*-изомер (65%): 6.82 д.д (2H, H^{3,6}, *J* 1.5, 8.1 Гц), 7.51–7.83 м (10H, 2Ph), 8.19 д.д (2H, H^{2,5}, *J* 1.5, 8.4 Гц). Найдено, %: N 7.76; S 18.21. C₁₈H₁₄N₂O₂S₂. Вычислено, %: N 7.90; S 18.09.

***N,N'*-(Циклогекса-2,5-диен-1,4-дилиден)-бис(4-метилбензол-1-сульфинамид) (7b).** Выход 85%, т.пл. 135–138°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., *Z*-изомер (30%): 2.41 с (6H, 4-MeC₆H₄), 6.80–6.82 м (2H, H^{5,6}), 7.33 д (4H, 4-MeC₆H₄, *J* 7.8 Гц), 7.67 д (4H, 4-MeC₆H₄, *J* 7.8 Гц), 8.12–8.24 м (2H, H^{2,3}); *E*-изомер (70%): 2.41 с (6H, 4-MeC₆H₄), 6.83 д.д (2H, H^{3,6}, *J* 2.1, 10.5 Гц), 7.33 д (4H, 4-MeC₆H₄, *J*

7.8 Гц), 7.67 д (4H, 4-MeC₆H₄, *J* 7.8 Гц), 8.15 д.д (2H, H^{2,5}, *J* 1.8, 9.1 Гц). Найдено, %: N 7.15; S 16.53. C₂₀H₁₈N₂O₂S₂. Вычислено, %: N 7.32; S 16.77.

***N,N'*-(Циклогекса-2,5-диен-1,4-дилиден)-бис(4-хлорбензол-1-сульфинамид) (7с).** Выход 76%, т.пл. 158–161°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., *Z*-изомер (34%): 6.73–6.84 м (2H, H^{5,6}), 7.53 д (4H, 4-ClC₆H₄, *J* 8.4 Гц), 7.75 д (4H, 4-ClC₆H₄, *J* 8.4 Гц), 8.14–8.25 м (2H, H^{2,3}); *E*-изомер (66%): 6.83 д.д (2H, H^{3,6}, *J* 1.5, 8.8 Гц), 7.51 д (4H, 4-ClC₆H₄, *J* 8.1 Гц), 7.73 д (4H, 4-ClC₆H₄, *J* 8.1 Гц), 8.18 д.д (2H, H^{2,5}, *J* 2.1, 7.8 Гц). Найдено, %: N 6.48; S 15.27. C₁₈H₁₂Cl₂N₂O₂S₂. Вычислено, %: N 6.62; S 15.14.

***N,N'*-(2-Хлорциклогекса-2,5-диен-1,4-дилиден)бис(4-метилбензол-1-сульфинамид) (7д).** Выход 82%, т.пл. 118–120°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., *Z*-изомер (41%): 2.37 с (6H, 4-MeC₆H₄), 7.14 д (4H, 4-MeC₆H₄, *J* 7.8 Гц), 7.18 д (1H, H³, *J* 2.1 Гц), 7.46 д (4H, 4-MeC₆H₄, *J* 7.8 Гц), 7.57 д (1H, H⁶, *J* 8.4 Гц), 7.72 д.д (1H, H⁵, *J* 1.8, 8.4 Гц); *E*-изомер (59%): 2.42 с (6H, 4-MeC₆H₄), 7.14 д (4H, 4-MeC₆H₄, *J* 7.8 Гц), 7.28 д (1H, H³, *J* 2.1 Гц), 7.34 д.д (1H, H⁵, *J* 1.8, 9.0 Гц), 7.44 д (1H, H⁶, *J* 8.4 Гц), 7.46 д (4H, 4-MeC₆H₄, *J* 7.8 Гц). Найдено, %: N 6.50; S 15.26. C₂₀H₁₇ClN₂O₂S₂. Вычислено, %: N 6.72; S 15.38.

***N,N'*-(2-Хлорциклогекса-2,5-диен-1,4-дилиден)бис(4-хлорбензол-1-сульфинамид) (7е).** Выход 87%, т.пл. 137–140°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., *Z*-изомер (30%): 7.04 уш.с (1H, H³), 7.51 д (4H, 4-ClC₆H₄, *J* 7.8 Гц), 7.74 д.д (1H, H⁵, *J* 1.8, 9.0 Гц), 7.73 д (4H, 4-ClC₆H₄, *J* 7.8 Гц), 8.24 д (1H, H⁶, *J* 10.5 Гц); *E*-изомер (70%): 6.78 д.д (1H, H⁵, *J* 1.8, 10.5 Гц), 7.53 д (4H, 4-ClC₆H₄, *J* 8.1 Гц), 7.77 д (4H, 4-ClC₆H₄, *J* 8.1 Гц), 8.24 д (1H, H⁶, *J* 10.5 Гц), 8.51 д (1H, H³, *J* 1.5 Гц). Найдено, %: N 6.25; S 14.24. C₁₈H₁₁Cl₃N₂O₂S₂. Вычислено, %: N 6.12; S 14.01.

***N,N'*-(Циклогекса-2,5-диен-1,4-дилиден)-бис(4-хлорбензол-1-сульфонамид) (8с).** Выход 87%, т.пл. 195–197°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., *Z*-изомер (44%): 6.80 д.д (2H, H^{5,6}, *J* 1.8, 8.4 Гц), 7.53 д (4H, 4-ClC₆H₄, *J* 8.1 Гц), 7.75 д (4H, 4-ClC₆H₄, *J* 8.1 Гц), 8.05 д.д (2H, H^{2,3}, *J* 2.1, 9.9 Гц); *E*-изомер (56%): 6.78–6.82 м (2H, H^{2,5}), 7.51 д (4H, 4-ClC₆H₄, *J* 8.1 Гц), 7.73 д (4H, 4-ClC₆H₄, *J* 8.1 Гц), 8.07–8.11 м (2H, H^{3,6}). Найдено, %: N 6.03; S 14.21. C₁₈H₁₂Cl₂N₂O₄S₂. Вычислено, %: N 6.15; S 14.08.

***N,N'*-(2-Хлорциклогекса-2,5-диен-1,4-дилиден)бис(4-метилбензол-1-сульфонамид) (8д).** Выход 96%, т.пл. 182–184°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., *Z*-изомер (40%): 2.46 с (6H, 4-MeC₆H₄), 7.12 д (1H, H³, *J* 1.5 Гц), 7.38 д (4H, 4-MeC₆H₄, *J* 7.8 Гц), 7.92 д (4H, 4-MeC₆H₄, *J* 7.8 Гц), 8.14 д.д (1H, H⁵, *J* 2.1, 8.8 Гц), 8.13 д (1H, H⁶, *J* 11.0 Гц); *E*-изомер (60%): 2.46 с (6H, 4-MeC₆H₄), 6.89 д.д (1H, H⁵, *J* 2.1, 9.6 Гц), 7.38 д (4H, 4-MeC₆H₄, *J* 7.8 Гц), 7.92 д (4H, 4-MeC₆H₄, *J* 7.8 Гц), 8.13 д (1H, H⁶, *J* 9.3 Гц), 8.36 д (1H, H³, *J* 2.1 Гц). Найдено, %: N 6.01; S 14.40. C₂₀H₁₇ClN₂O₄S₂. Вычислено, %: N 6.24; S 14.28.

***N,N'*-(2-Хлорциклогекса-2,5-диен-1,4-дилиден)бис(4-хлорбензол-1-сульфонамид) (8е).** Выход 91%, т.пл. 185–187°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., *Z*-изомер (40%): 7.01 д (1H, H³, *J* 1.8 Гц), 7.53 д (4H, 4-ClC₆H₄, *J* 7.8 Гц), 7.75 д (4H, 4-ClC₆H₄, *J* 7.8 Гц), 8.05 д.д (1H, H⁵, *J* 1.8, 9.1 Гц), 8.03 д (1H, H⁶, *J* 9.9 Гц); *E*-изомер (60%): 6.73 д.д (1H, H⁵, *J* 2.1, 9.1 Гц), 7.53 д (4H, 4-ClC₆H₄, *J* 7.8 Гц), 7.75 д (4H, 4-ClC₆H₄, *J* 7.8 Гц), 8.02 д (1H, H⁶, *J* 7.8 Гц), 8.2 д (1H, H³, *J* 2.1 Гц). Найдено, %: N 7.47; S 13.01. C₁₈H₁₁Cl₃N₂O₄S₂. Вычислено, %: N 7.52; S 13.09.

ВЫВОДЫ

В результате реакции (хлорсульфанил)ариллов с бензол-1,4-диаминами с хорошими выходами синтезированы новые циклогекса-2,5-диен-1,4-диены бис(*S*-арилтиооксимы), окисление которых *m*-хлорнадбензойной кислотой приводит к образованию *N,N'*-(циклогекса-2,5-диен-1,4-дилиден)диарилсульфинамидов. Дальнейшее окисление последних двукратным избытком *m*-хлорнадбензойной кислоты приводит к образованию *N,N'*-(циклогекса-2,5-диен-1,4-дилиден)диарилсульфонамидов. Синтезированные соединения имеют высокую вероятность проявления биологической активности.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abraham I., Joshi R., Pardasani P., Pardasani R.T. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, 22, 385–421. doi 10.1590/S0103-50532011000300002

2. Авдеенко А.П., Коновалова С.А. *Хинониminy: от противораковых препаратов до молекулярных компьютеров*. Краматорск: ДГМА. **2018**, 238–388. [Avdeenko A.P., Konovalova S.A. *Quinone Imines: from Anti-cancer Drugs to Molecular Computers: monograph*. Kramatorsk: DSEA. **2018**, 238–388.]
3. Kacmaz A. *J. Turkish Chem. Soc. A*. **2018**, *5*, 963–970. doi 10.18596/jotcsa.429197
4. Dandawate P.R., Vyas A.C., Padhye S.B., Singh M.W., Baruah J.B. *Mini Rev. Med. Chem.* **2010**, *10*, 436–454. doi 10.2174/138955710791330909
5. Breyer S., Effenberger K., Schobert R. *Chem. Med. Chem.* **2009**, *4*, 761–768. doi 10.1002/cmcd.200800430
6. Petronzi C., Festa M., Peduto A., Castellano M., Marinello J., Massa A., Capasso A., Capranico G., La Gatta A., De Rosa M., Caraglia M., Filosa R. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **2013**, *32*, 24. doi 10.1186/1756-9966-32-24
7. Delarmelina M., Daltoé R.D., Cerri M.F., Madeira K.P., Rangel L.B.A., Lacerda Júnior V., Romão W., Tarrantod A.G., Greco S.J. *J. Braz. Chem. Soc.* **2015**, *26*, 1804–1816. doi 10.5935/0103-5053.20150157
8. Burke, A.S., MacMillan-Crow L.A., Hinson J.A. *Chem. Res. Toxicol.* **2010**, *23*, 1855–1858. doi 10.1021/tx1003744
9. Bolton J.L., Dunlap T. *Chem. Res. Toxicol.* **2017**, *30*, 13–37. doi 10.1021/acs.chemrestox.6b00256
10. Vasylyuk S., Komarovska-Porokhnyavets O., Novikov V., Lubenets V. *Chem. Chem. Technol.* **2018**, *12*, 24–28. doi 10.23939/chcht12.01.024
11. Oriabinska L.B., Starovoitova S.O., Vasylyuk S.V., Novikov V.P., Lubenets V.I. *Ukr. Biochem. J.* **2017**, *89*, 70–76. doi 10.15407/ubj89.05.070
12. Поваров И.Г., Шиленков Н.А., Краснов П.О., Субоч Г.А., Товбис М.С. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 1257–1267. [Povarov I.G., Shilenkov N.A., Krasnov P.O., Suboch G.A., Tovbis M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1412–1420.] doi 10.1134/S1070428020080126
13. Kuz'menko L., Avdeenko A., Konovalova S., Vasylyuk S., Fedorova O., Monka N., Krychkovska A., Lubenets V. *Biointerface Res. Appl. Chem.* **2019**, *9*, 4232–4238. doi 10.33263/BRIAC95.232238
14. Greenhalgh C.W., Shand C.A., Thomson R.H. *J. Chem. Res. (S)*. **1982**, 138–139. doi 10.1002/chin.198238177
15. Авдеенко А.П., Пироженко В.В., Становский М.В., Коновалова С.А., Юсина А.Л. *ЖОрХ.* **2004**, *40*, 1340–1343. [Avdeenko A.P., Pirozhenko V.V., Stanovskii M.V., Konovalova S.A., Yusina A.L. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 1291–1294.] doi 10.1007/s11178-005-0008-2
16. Avdeenko A.P., Pirozhenko V.V., Konovalova S.A., Santalova A.A., Vakulenko A.V. *Arkivoc.* **2005**, *viii*, 60–71. doi 10.3998/ark.5550190.0006.805
17. Ibis C., Sahinler Ayla S., Tulegenova D., Bahar H. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 546–553. doi 10.1134/S1070428019040213
18. Сергеев В.А., Неделькин В.И., Арнаутов С.А., Прокофьев А.И. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* **1984**, *33*, 2142–2144. [Sergeev V.A., Nedel'kin V.N., Arnautov S.A., Prokof'ev A.I. *Russ Chem Bull.* **1984**, *33*, 1957–1959.] doi 10.1007/BF00948654
19. Pirozhenko V.V., Rozhenko A.B., Avdeenko A.P., Konovalova S.A., Santalova A.A. *Magn. Reson. Chem.* **2008**, *46*, 811–817. doi 10.1002/mrc.2254
20. Авдеенко А.П., Коновалова С.А., Санталова А.А. *ЖОрХ.* **2008**, *44*, 240–245. [Avdeenko A.P., Konovalova S.A., Santalova A.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 231–236.] doi 10.1007/s11178-008-2008-5
21. Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Глоризова Т.А., Рудик А.В., Дружиловский Д.С., Погодин П.В., Поройков В.В. *ХТС.* **2014**, *50*, 483–499. [Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 444–457.] doi 10.1007/s10593-014-1496-1
22. Mueller W.H., Butler P.E. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1533–1537. doi 10.1021/jo01268a049
23. Коновалова С.А., Авдеенко А.П., Санталова А.А., Паламарчук Г.В., Дьяконенко В.В., Шишкин О.В. *ЖОрХ.* **2015**, *51*, 48–56. [Konovalova S.A., Avdeenko A.P., Santalova A.A., Palamarchuk G.V., D'yakonenko V.V., Shishkin O.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 42–50.] doi 10.1134/S1070428015010078

Synthesis of Cyclohexa-2,5-diene-1,4-diones Bis(*S*-arylthioxime) and *N,N'*-(Cyclohexa-2,5-diene-1,4-diylidene)diarylsulfinamides

S. A. Konovalova, A. P. Avdeenko*, and A. A. Santalova

Donbass State Engineering Academy, ul. Akademicheskaya, 72, Kramatorsk, 84313 Ukraine

**e-mail: chimist@dgma.donetsk.ua*

Received January 23, 2021; revised February 6, 2021; accepted February 7, 2021

New cyclohexa-2,5-diene-1,4-diones bis(*S*-arylthioxime) have been synthesized in the reaction of (chloro-sulfanyl)aryls with benzene-1,4-diamines. New *N,N'*-(cyclohexa-2,5-diene-1,4-diylidene)diarylsulfinamides have been obtained in the result of oxidation of cyclohexa-2,5-diene-1,4-diones bis(*S*-arylthioxime) with *m*-chloroperbenzoic acid. During this reaction, the bivalent sulfur atom is oxidized to tetravalent one. *N,N'*-(Cyclohexa-2,5-diene-1,4-diylidene)diarylsulfonamides are formed when a fourfold excess of oxidizing agent are used, because a tetravalent sulfur is oxidized to the hexavalent one. The synthesized compounds have a high probability of biologic activity.

Keywords: *S*-arylthioxime, benzene-1,4-diamine, *m*-chloroperbenzoic acid, oxidation, quinone imine, *N,N'*-(cyclohexa-2,5-diene-1,4-diylidene)diarylsulfinamides, *Z,E*- isomerization, quinone diimine

ОДНОРЕАКТОРНЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ДИГИДРОБЕНЗОСЕЛЕНОФЕНОВ И СЕЛЕНОХРОМАНОВ ИЗ АЦЕТИЛЭВГЕНОЛА И ДИБРОМИДА СЕЛЕНА. ПЕРЕГРУППИРОВКА 2-БРОММЕТИЛ-2,3-ДИГИДРОБЕНЗОСЕЛЕНОФЕНА В СЕЛЕНОХРОМАНЫ

© 2021 г. М. В. Мусалов, В. А. Якимов, В. А. Потапов*, С. В. Зинченко, С. В. Амосова

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

Поступила в редакцию 15.12.2020 г.

После доработки 28.12.2020 г.

Принята к публикации 31.12.2020 г.

На основе реакций аннелирования-функционализации ацетилэвгенола дибромидом селена разработаны эффективные методы синтеза новых конденсированных гетероциклических соединений. Методы позволяют в одну препаративную стадию с высокими выходами получать функциональные производные дигидробензоселенофена и селенохромана, имеющие бром-, метокси- и ацетокси-группы. Обнаружена перегруппировка в реакциях нуклеофильного замещения брома в 2-бромметил-6-гидрокси-5-метокси-2,3-дигидробензоселенофене, которая протекает с расширением цикла и образованием производных селенохромана.

Ключевые слова: дигалогениды селена, ацетилэвгенол, аннелирование, селенофункционализация, бензоселенофен, селенохроман

DOI: 10.31857/S0514749221040091

ВВЕДЕНИЕ

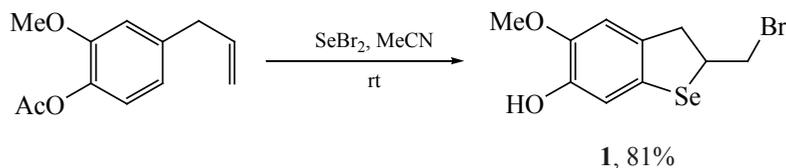
Большой интерес ученых всего мира вызывает химия и биологическая активность органических соединений селена. В последние годы появилось много книг и обзоров по химии и биологической активности селенорганических соединений, в которых раскрыт их большой потенциал для создания новых препаратов [1–8].

Развитие химии электрофильных селен-центрированных реагентов играет важную роль в современном органическом синтезе [5–10]. До недавнего времени методы синтеза селенорганических соединений были основаны на реакциях арилселенилгалогенидов, тетрагалогенидов и моногалогенидов селена. Однако реакции тетрагалогенидов

и моногалогенидов селена характеризуются низкой хемоселективностью, что значительно снижает ценность этих электрофильных реагентов для введения атома селена в органическую молекулу и объясняет их ограниченное применение в настоящее время [5–10].

Ранее нами впервые использованы в синтезе селенорганических соединений дигалогениды селена, которые генерируют *in situ* и немедленно вовлекают в различные реакции [9–16]. Аддукт дихлорида селена и 1,5-циклооктадиена использован для оценки относительного эффекта анхимерного содействия атома селена, который более чем на порядок превосходит анхимерный эффект атома серы [17]. Установлено, что реакция присоединения

Схема 1



дибромида селена к алкенам протекает через промежуточные кинетические продукты, бис(1-бромалк-2-ил)селениды, которые затем через селенираниевые интермедиаты превращаются в термодинамически более устойчивые Марковниковские аддукты, бис(2-бромалкил)селениды [18, 19]. Реакция метанолиза Марковниковских аддуктов сопровождается перегруппировкой. Например, метанолиз бис(2-бромалкил)селенидов приводит к образованию бис(1-метоксиалк-2-ил)селенидов [18, 19]. Метанолиз как Марковниковских, так и анти-Марковниковских аддуктов приводит к аналогичным результатам (те же продукты примерно в том же соотношении), что указывает на протекание реакции через селенираниевые интермедиаты [18, 19].

Нами проводится поиск новых селенорганических соединений как препаратов для коррекции вакцинального процесса [20]. Большой интерес представляет синтез функциональных производных бензоселенофена как прекурсоров препаратов метаболической и гормональной коррекции. Современные препараты гормональной коррекции ралоксифен и арзоксифен выступают производными 6-гидроксibenзотиофена [21, 22]. Высокую противогрибковую активность проявляют функциональные селенохромы [23]. Развитие синтетических подходов к аналогам известных препаратов, содержащих структуру 6-гидроксibenзоселенофена, а также производным селенохрома, — актуальная задача.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для разработки методов синтеза новых функциональных производных бензоселенофена и се-

ленохрома, нами изучены реакции аннелирования дибромида селена с природным соединением ацетилэвгенолом (4-аллил-1-ацетокси-2-метоксибензолом) в различных условиях.

Реакция дибромида селена с ацетилэвгенолом в среде ацетонитрила при комнатной температуре неожиданно привела к образованию деацилированного продукта аннелирования, 2-бромметил-6-гидрокси-5-метокси-2,3-дигидро-1-бензоселенофена (**1**), с выходом 81% (схема 1).

В результате реакции дибромида селена с эвгенолом (4-аллил-1-гидрокси-2-метоксибензолом) в аналогичных условиях в среде ацетонитрила (схема 2) также было получено соединение **1**, но с меньшим выходом (58%). Установлено, что данная реакция протекает менее селективно, чем взаимодействие дибромида селена с ацетилэвгенолом, что приводит к снижению выхода соединения **1**. Таким образом, метод синтеза соединения **1** из дибромида селена и ацетилэвгенола (схема 1) более эффективен, чем по реакции SeBr_2 с эвгенолом.

Можно предполагать, что реакцию деацилирования катализирует бромистый водород, который выделяется в результате электрофильного ароматического замещения протона бензольного кольца дибромидом селена. Однако, как показал эксперимент, в условиях реакции в присутствии бромистого водорода процесса деацилирования исходного ацетилэвгенола не наблюдается.

Можно предполагать, что в реакции с ацетилэвгенолом (схема 1) сначала протекает ароматическое электрофильное замещение с аннелированием ацетилэвгенола дибромидом селена с после-

Схема 2

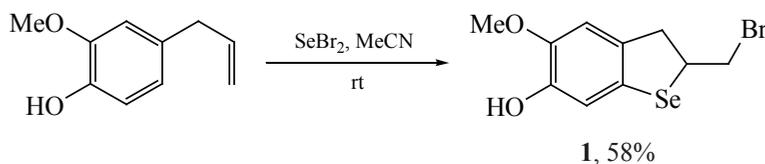
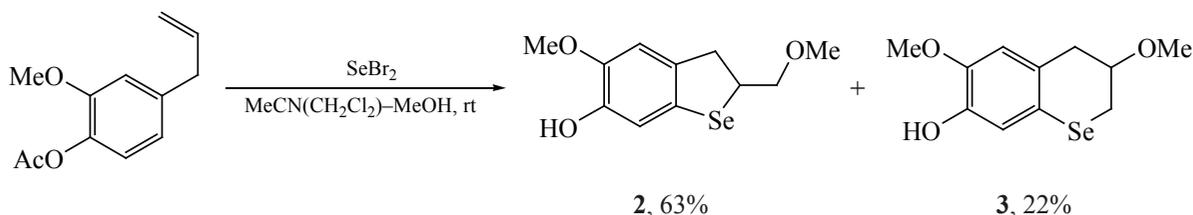


Схема 3



дующим деацилированием промежуточного продукта и образованием соединения **1**. Такой путь процесса позволяет получить соединение **1** с более высоким выходом (81%), чем по реакции дибромид селена с эвгенолом.

Найдены условия для проведения реакции аннелирования-метоксилирования дибромид селена с ацетилэвгенолом. Процесс осуществляется при комнатной температуре в системе растворителей $\text{CH}_3\text{CN}-\text{MeOH}$ (объемное соотношение 6:1) и приводит к образованию конденсированных продуктов, содержащих метокси-группу: 6-гидрокси-5-метокси-2-метоксиметил-2,3-дигидробензоселенофена (**2**) и 7-гидрокси-3,6-диметоксиселенохромана (**3**) с выходами 63% и 22%, соответственно (схема 3).

Установлено, что реакцию аннелирования-метоксилирования также можно проводить в системе растворителей $\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{MeOH}$ (объемное соотношение 4:1), однако продукты **2** и **3** были получены в этом случае с несколько меньшими выходами (55% и 18%, соответственно).

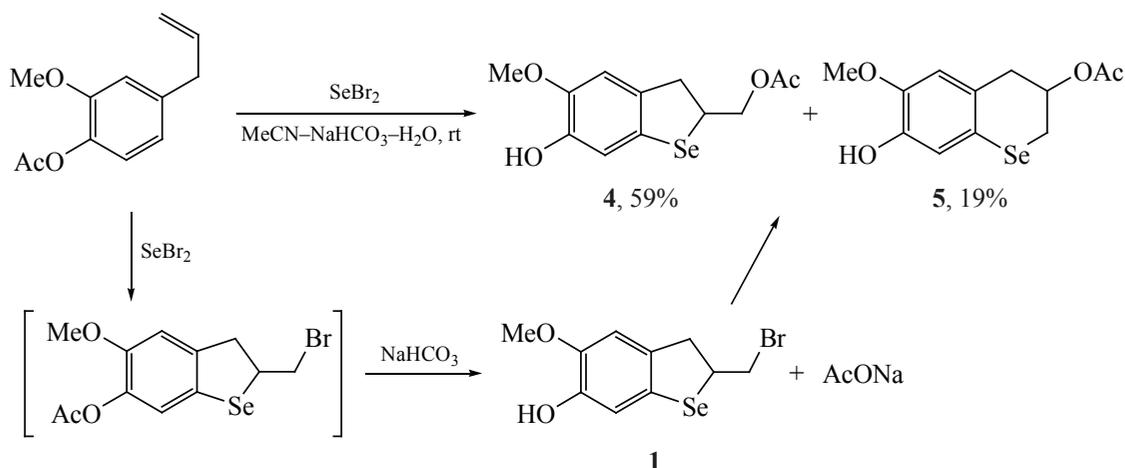
Реакция аннелирования ацетилэвгенола дибромидом селена в ацетонитриле в присутствии

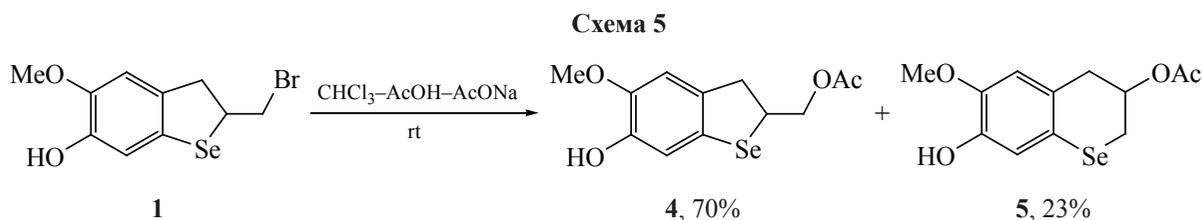
воды и основания (NaHCO_3) при комнатной температуре неожиданно привела к продуктам аннелирования-селенофункционализации с миграцией ацетокси-группы: 2-ацетоксиметил-6-гидрокси-5-метокси-2,3-дигидробензоселенофену (**4**) и 3-ацетокси-7-гидрокси-6-метоксиселенохроману (**5**) в соотношении примерно 3 : 1 (суммарный выход 78%, схема 4).

Мы предположили, что в реакции в результате аннелирования дибромидом селена и деацилирования под действием основания (NaHCO_3) образуется промежуточный продукт **1**, атом брома которого подвергается нуклеофильному замещению ацетокси-группой с образованием продуктов **4** и **5** (схема 4).

Действительно, реакция ацетоксилирования соединения **1**, которая реализована в системе хлороформ–уксусная кислота–ацетат натрия при комнатной температуре (схема 5) привела не только к дигидробензоселенофену **4** (выход 70%), но и к селенохроману **5** (выход 23%) в соотношении примерно 3:1, как и в реакции аннелирования-ацетоксилирования (схема 4).

Схема 4





Исходя из полученных данных, реакция нуклеофильного замещения брома на ацетат-анион в 2-бромметилдигидробензоселенофене **1** сопровождается перегруппировкой с расширением цикла и образованием селенохромана **5**.

Следует отметить, что атом брома в 2-бромалкилселенидах исключительно легко вступает в реакции нуклеофильного замещения, что объясняется высоким эффектом анхимерного содействия атома селена [17]. Реакции нуклеофильного замещения с аддуктами дибромидов селена и алкенов, бис(2-бромалкил)селенидами, протекают через селенираниевый интермедиат и часто сопровождаются перегруппировками [18, 19].

Осуществлена реакция метоксилирования соединения **1** (схема 6), которая протекает в системе растворителей $\text{CH}_3\text{CN-MeOH}$ при комнатной температуре и приводит к образованию дигидробензоселенофена **2** и селенохромана **3** с практически количественным суммарным выходом (98%). Отметим, что соотношение выходов продуктов **2** и **3** (72 и 26%) примерно такое же, как в реакции аннелирования-метоксилирования ацетилэвгенола дибромидом селена (схема 3).

В этом случае также наблюдается перегруппировка с расширением цикла и образованием селенохромана **3** в реакции нуклеофильного замещения брома на метокси-группу в соединении **1**.

Полученные результаты можно объяснить протеканием реакции нуклеофильного замещения через трёхчленный селенираниевый интермедиат (схема 7). Нуклеофильная атака ацетат-аниона или метанола идет как по атому углерода CH_2 -группы

трехчленного интермедиата (предпочтительное направление) с образованием основных продуктов **2** и **4**, так и по атому углерода CH -группы селенирана (менее предпочтительное направление с учетом стерического фактора), приводя к минорным продуктам **3** и **5**.

Образование гетероциклических селенираниевых интермедиатов в качестве промежуточных соединений предполагается в ряде реакций нуклеофильного замещения, которые приводят к пяти- или шестичленным гетероциклам в результате атаки нуклеофила по разным атомам углерода трехчленного селенирана [24–27].

Строение полученных продуктов **1–5** доказано спектроскопией ЯМР ^1H и ^{13}C , их состав подтвержден данными элементного анализа. В спектрах ЯМР ^1H сигналы ароматических протонов соединений **1–5** представлены синглетами, что говорит о региоселективности процесса электрофильного ароматического замещения исключительно в положение 5 бензольного кольца ацетилэвгенола. Реакция деацелирования приводит к образованию фенольной OH -группы с характерным сигналом протона в области 5.4–5.6 м.д. Замещение атома брома фрагмента CH_2Br в соединении **1** на ацетокси- и метокси-группы приводит к смещению сигнала атома углерода в спектрах ЯМР ^{13}C от 45.4 м.д. (CH_2Br) в значительно более слабое поле до 66.9 (CH_2OAc , соединение **4**) и 75.9 м.д. (CH_2OMe , соединение **2**). На основании измерения КССВ C-Se (J_{CSe}) в спектрах ЯМР ^{13}C установлено, что в соединениях **1, 2, 4**, атом селена соединен с CH -группой, а в продуктах **3, 5** с CH_2 -группой. Так, значения КССВ атома селена с атомом угле-

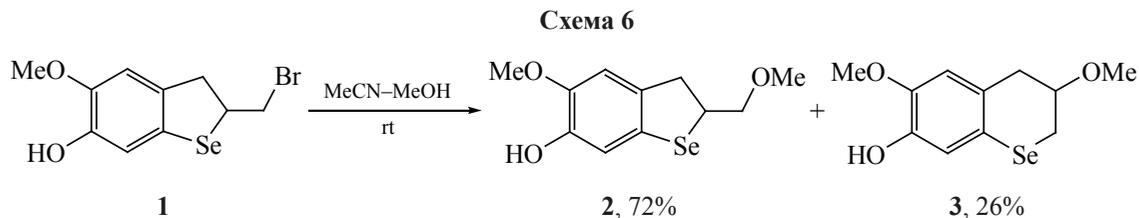
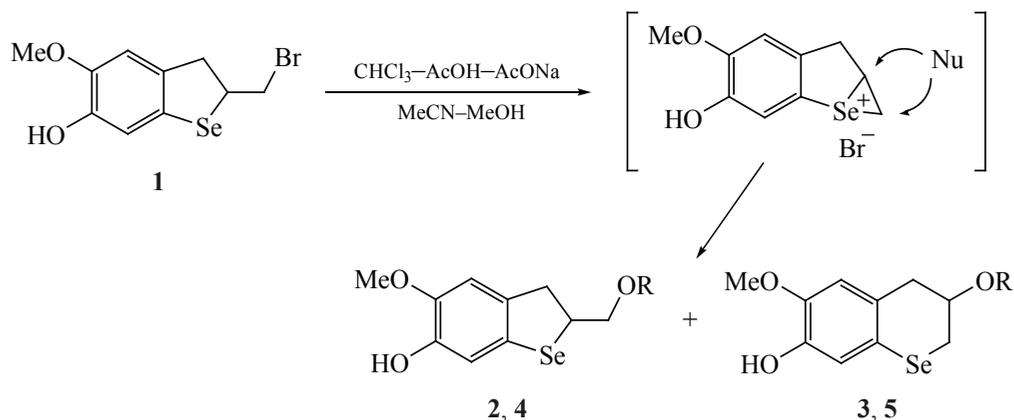


Схема 7



Nu = AcONa, MeOH;
R = MeO (2, 3), AcO (4, 5).

рода СН-группы бензоселенофенов **1**, **2**, **4** составляют ~69–76 Гц, что соответствует прямым КССВ ($^1J_{\text{CSe}}$) [24–27]. В спектрах ЯМР ^{13}C селенохроманов **3**, **5** наблюдаются прямые КССВ ($^1J_{\text{CSe}}$) атома селена с атомом углерода СН₂-группы, которые равны 59.6 Гц [24–27]. Эти данные подтверждают аннелирование к бензольному кольцу пятичленного цикла с образованием бензоселенофенов **1**, **2**, **4**, и шестичленного цикла в случае селенохроманов **3**, **5**.

Атом селена в спектрах ЯМР ^{77}Se производных селенохромана **3**, **5** резонирует соответственно при 200.3 и 196.7 м.д. В спектрах ЯМР ^{77}Se производных дигидробензоселенофена наблюдаются сигналы в области ~385 (продукты **2**, **4**) и 440 м.д. (соединение **1**).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР сняты на приборе Bruker DPX-400 в CDCl_3 на рабочих частотах 400.13 (^1H), 100.61 (^{13}C), 76.3 (^{77}Se) МГц, внутренний стандарт: гексаметилдисилоксан (ЯМР ^1H и ^{13}C), внешний стандарт: диметилселенид (ЯМР ^{77}Se). Масс-спектры сняты на приборе Shimadzu GCMS-QP5050A (70 Эв). Элементный анализ выполнен на анализаторе Thermo Scientific Flash 2000 Elemental Analyzer. В реакциях использовались безводные перегнанные растворители. Для колоночной хроматографии использовался силикагель 60 (Alfa Aesar, 70–230 меш).

2-Бромметил-5-метокси-6-гидрокси-2,3-дигидробензоселенофен (1). К раствору ацетил-

эвгенола (1.03 г, 5 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) при комнатной температуре и перемешивании по каплям добавляли свежеприготовленный раствор дибромид селена (1.2 г, 5 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Раствор фильтровали, растворитель удаляли на ротаторном испарителе, остаток сушили в вакууме до постоянной массы. Продукт выделен перекристаллизацией из смеси гексан–хлористый метилен (2:1). Получили 1.30 г (выход 81%) соединения **1** в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 99–101°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 3.43–3.49 м (1H, CH₂Ar), 3.54–3.61 м (2H, CH₂Ar, CHSe), 3.79–3.86 м (1H, CH₂Br), 3.96 с (3H, OCH₃), 4.14–4.22 м (1H, CH₂Br), 5.42 с (1H, OH), 6.80 с (1H, CH_{аром}), 6.86 с (1H, CH_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 36.6 (CHSe, $^1J_{\text{CSe}}$ 75.6), 42.3 (CH₂), 45.4 (CH₂Br), 56.0 (CH₃O), 108.8 (HC_{аром}), 112.4 (HC_{аром}), 124.5 (SeC_{аром}), 130.7 (C_{аром}), 145.0 (OC_{аром}), 145.9 (OC_{аром}). Спектр ЯМР ^{77}Se (76.3 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 440.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 322 (36) [M]⁺, 274 (10), 242 (56), 216 (14), 197 (18), 162 (100). Найдено, %: С 36.99; Н 3.54; Br 24.52; Se 24.81. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrO}_2\text{Se}$. Вычислено, %: С 37.29; Н 3.44; Br 24.81; Se 24.52.

Реакция аннелирования-метоксилирования дибромид селена с ацетилэвгенолом. К раствору ацетилэвгенола (1.03 г, 5 ммоль) в смеси ацетонитрила (30 мл) и метанола (15 мл) при комнатной температуре и перемешивании по каплям добавляли свежеприготовленный раствор дибромид

селена (1.2 г, 5 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Раствор фильтровали, растворитель удаляли на роторном испарителе, остаток сушили в вакууме до постоянной массы. Продукты очищены колоночной хроматографией на силикагеле (элюент гексан, затем гексан–хлороформ, 3:1). Получили 0.86 г (выход 63%) соединения **1** и 0.3 г (выход 22%) соединения **2** в виде светло-жёлтых вязких жидкостей.

Реакция метоксилирования соединения 1. К раствору соединения **1** (0.644 г, 2 ммоль) в смеси хлороформа (20 мл) и метанола (5 мл) добавили NaHCO_3 (0.42 г, 5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч, промывали водой (4×15 мл). Органическую фракцию сушили над хлористым кальцием, фильтровали, растворитель удалили на роторном испарителе. Продукты очищены колоночной хроматографией на силикагеле (элюент гексан, затем гексан–хлороформ 3:1). Получили 0.39 г (выход 72%) соединения **2** и 0.14 г (выход 26%) соединения **3** в виде светло-жёлтых вязких жидкостей.

2-Метоксиметил-5-метокси-6-гидрокси-2,3-дигидробензоселенофен (2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 3.27–3.34 м (1H, CH_2Ar), 3.36–3.48 м (2H, CH_2Ar , CHSe), 3.40 с (3H, CH_3OCH_2), 3.52–3.62 м (1H, CH_2OCH_3), 3.88 с (3H, CH_3OAr), 4.07–4.18 м (1H, CH_2OCH_3), 5.59 (1H, OH), 6.70 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 6.83 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 40.6 (CHSe , $^1J_{\text{CSe}}$ 69.0), 44.4 (CH_2Ar), 56.0 (CH_3O), 58.5 (CH_3O), 75.9 (CH_2O), 108.6 ($\text{HC}_{\text{аром}}$), 112.3 ($\text{HC}_{\text{аром}}$), 118.6 ($\text{SeC}_{\text{аром}}$), 127.4 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 144.7 ($\text{OC}_{\text{аром}}$), 145.6 ($\text{OC}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{77}Se (76.3 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 385.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 274 (100), 242 (48), 227 (64), 197 (78). Найдено, %: C 48.86; H 5.24; Se 28.66. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Se}$. Вычислено, %: C 48.36; H 5.17; Se 28.90.

3,6-Диметокси-7-гидроксиселенохроман (3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 2.70–2.80 м (1H, CH_2Ar), 2.89–2.98 м (2H, CH_2Ar , CH_2Se), 3.04–3.13 м (1H, CH_2Se), 3.47 с (3H, CH_3O), 3.76–3.92 м (1H, CHO), 3.89 с (3H, CH_3OAr), 5.60 (1H, OH), 6.55 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 6.80 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 23.0 (CH_2Se , $^1J_{\text{CSe}}$ 59.6), 37.8 (CH_2Ar), 55.9 (CH_3O), 55.9 (CH_3O),

76.4 (CHO), 113.0 ($\text{HC}_{\text{аром}}$), 114.8 ($\text{HC}_{\text{аром}}$), 126.9 ($\text{SeC}_{\text{аром}}$), 132.0 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 144.7 ($\text{HOC}_{\text{аром}}$), 144.9 ($\text{MeOC}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{77}Se (76.3 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 200.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 274 (51), 242 (15), 216 (100), 210 (76). Найдено, %: C 47.98; H 5.01; Se 29.16. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Se}$. Вычислено, %: C 48.36; H 5.17; Se 28.90.

Реакция аннелирования ацетилэвгенола дибромидом селена. К смеси ацетилэвгенола (1.03 г, 5 ммоль) и NaHCO_3 (6 ммоль) в смеси ацетонитрила (40 мл) и воды (5 мл) при комнатной температуре и перемешивании по каплям добавляли свежеприготовленный раствор дибромид селена (1.2 г, 5 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Раствор фильтровали, растворитель удаляли на роторном испарителе, остаток растворяли в четырёххлористом углероде (15 мл), промывали водой (3×10 мл), сушили над хлористым кальцием, фильтровали, растворитель удаляли на роторном испарителе, остаток сушили в вакууме до постоянной массы. Продукты очищены колоночной хроматографией на силикагеле (элюент гексан, затем гексан–хлороформ, 3:1). Получили 0.89 г (выход 59%) соединения **4** и 0.29 г (выход 19%) соединения **5** в виде светло-жёлтых вязких жидкостей.

Реакция ацетоксилирования соединения 1. К раствору соединения **1** (0.64 г, 2 ммоль) в хлороформе (20 мл) добавили раствор ацетата натрия (0.2 г, 2.5 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч, промывали водой (4×15 мл). Органическую фракцию сушили над хлористым кальцием, фильтровали, растворитель удалили на роторном испарителе. Продукты очищены колоночной хроматографией на силикагеле (элюент гексан, затем гексан–хлороформ, 3:1). Получили 0.42 г (выход 70%) соединения **4** и 0.14 г (выход 23%) соединения **5** в виде светло-жёлтых вязких жидкостей.

2-Ацетоксиметил-5-метокси-6-гидрокси-2,3-дигидробензоселенофен (4). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 2.07 с (3H, CH_3COO), 3.15–3.23 м (1H, CH_2Ar), 3.31–3.38 м (1H, CH_2Ar), 3.84 с (3H, CH_3O), 4.12–4.22 м (2H, CH_2O , CHSe), 4.24–4.30 м (1H, CH_2O), 5.60 (1H, OH), 6.71 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$),

6.84 с (1H, CH_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (100.61 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 20.9 (CH₃COO), 40.6 (CHSe, ¹J_{CSe} 76.3), 43.3 (CH₂Ar), 53.4 (CH₃O), 66.9 (CH₂O), 108.6 (HC_{аром}), 111.8 (HC_{аром}), 126.1 (SeC_{аром}), 132.0 (C_{аром}), 144.9 (OC_{аром}), 145.3 (OC_{аром}), 170.7 (COO). Спектр ЯМР ⁷⁷Se (76.3 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 384.9. Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 302 (69), 242 (100), 227 (64), 216 (14), 197 (44). Найдено, %: C 48.01; H 4.74; Se 25.98. C₁₂H₁₄O₄Se. Вычислено, %: C 47.85; H 4.68; Se 26.22.

3-Ацетокси-6-метокси-7-гидроксиселенохроман (5). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 2.06 с (3H, CH₃COO), 2.84–2.91 м (1H, CH₂Ar), 2.93–2.99 м (1H, CH₂Ar), 3.00–3.06 м (1H, CH₂Se), 3.09–3.14 м (1H, CH₂Se), 3.84 с (3H, CH₃O), 3.84–3.89 м (1H, CHO), 5.57 с (1H, OH), 6.58 с (1H, CH_{аром}), 6.85 с (1H, CH_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (100.61 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 21.2 (CH₃COO), 23.5 (CH₂Se, ¹J_{CSe} 59.6), 36.8 (ArCH₂), 56.0 (CH₃O), 69.3 (CHO), 113.1 (HC_{аром}), 114.6 (HC_{аром}), 118.2 (C_{аром}), 126.0 (SeC_{аром}), 144.7 (OC_{аром}), 144.9 (OC_{аром}), 170.4 (COO). Спектр ЯМР ⁷⁷Se (76.3 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 196.7. Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 302 (81), 242 (100), 227 (59), 216 (12), 197 (33). Найдено, %: C 47.53; H 4.48; Se 25.91. C₁₂H₁₄O₄Se. Вычислено, %: C 47.85; H 4.68; Se 26.22.

ВЫВОДЫ

На базе реакций аннелирования-функционализации дибромидов селена с ацетилэвгенолом разработаны эффективные однореакторные методы синтеза неизвестных ранее соединений **1–5** – функциональных производных 6-гидроксиселенофена и 7-гидроксиселенохромана. По структурной аналогии с биологически активными функциональными селенохроманами [23] и препаратами гормональной коррекции ралоксифеном и арзоксифеном, представляющие производные 6-гидроксиселенофена [21, 22], можно ожидать наличие биологической активности у синтезированных соединений. Обнаружена перегруппировка с расширением цикла в реакциях нуклеофильного замещения брома в 2-бромметил-6-гидрокси-5-метокси-2,3-дигидробензоселенофене с образованием производных селенохромана **3** и **5**.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность сотрудникам Байкальского аналитического центра коллектив-

ного пользования СО РАН за спектральные и аналитические исследования.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-03-00859_a).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Patai's Chemistry of Functional Groups. Organic Selenium and Tellurium Compounds.* Ed. Z. Rappoport. Chichester: John Wiley and Sons, Inc., **2013**, 4.
2. *Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions.* Ed. T. Wirth. Weinheim: Wiley-VCH, **2012**.
3. Tiekink E.R.T. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 6390–6395. doi 10.1039/C2DT12225A
4. Banerjee B., Koketsu M. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, 339, 104–127. doi 10.1016/j.ccr.2017.03.008
5. Lenardão E.J., Santi C., Sancineto L. *New Frontiers in Organoselenium Compounds.* Cham: Springer, **2018**.
6. *Selenium and Tellurium Chemistry. From Small Molecules to Biomolecules and Materials.* Eds. J.D. Woollins, R.S. Laitinen. Heidelberg: Springer, **2011**.
7. *Organoselenium Chemistry: Between Synthesis and Biochemistry.* Ed. S. Sant. Bentham eBooks, **2014**.
8. *Organoselenium Compounds in Biology and Medicine: Synthesis, Biological and Therapeutic Treatments.* Eds. V.K. Jain, K.I. Priyadarsini. Croydon: Royal Society of Chemistry, **2018**.
9. Potapov V.A., Musalov M.V., Musalova M.V., Amosova S.V. *Curr. Org. Chem.* **2016**, 20, 136–145. doi 10.2174/1385272819666150810222454
10. Мусалов М.В., Потапов В.А. *XTC.* **2017**, 53, 150–152. [Musalov M.V., Potapov V.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 150–152.] doi 10.1007/s10593-017-2031-y
11. Musalov M.V., Yakimov V.A., Potapov V.A., Amosova S.V., Borodina T.N., Zinchenko S.V. *New J. Chem.* **2019**, 43, 18476–18483. doi 10.1039/c9nj04707g
12. Мусалов М.В., Потапов В.А., Амосова С.В. *Изв. АН. Сер. хим.* **2011**, 751–752. [Musalov M.V., Potapov V.A., Amosova S.V. *Russ. Chem. Bull.* **2011**, 60, 767–768.] doi 10.1007/s11172-011-0120-0
13. Потапов В.А., Волкова К.А., Пензик М.В., Албанов А.И., Амосова С.В. *ЖОрХ.* **2008**, 44, 1577–1578.

- [Potapov V.A., Volkova K.A., Penzik M.V., Albanov A.I., Amosova S.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 1556–1557.] doi 10.1134/S1070428008100308
14. Мусалов М.В., Потапов В.А., Амосова С.В. Мусалова М.В., Волкова К.А. *ЖОХ*. **2011**, *81*, 1749–1750. [Musalov M.V., Potapov V.A., Amosova S.V., Musalova M.V., Volkova K.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2011**, *81*, 2201–2202.] doi 10.1134/S1070363211100288
 15. Мусалов М.В., Якимов В.А., Потапов В.А., Амосова С.В., Зинченко С.В. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 1247–1254. [Musalov M.V., Yakimov V.A., Potapov V.A., Amosova S.V., Zinchenko S.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1153–1159.] doi 10.1134/S1070428019080141
 16. Мусалов М.В., Якимов В.А., Потапов В.А., Андреев М.В., Амосова С.В. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 1800–1803. [Musalov M.V., Yakimov V.A., Potapov V.A., Andreev M.V., Amosova S.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1809–1811.] doi 10.1134/S1070428019110277
 17. Accurso A.A., Cho S.-H., Amin A., Potapov V.A., Amosova S.V., Finn M.G. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4392–4395. doi 10.1021/jo102440k
 18. Musalov M.V., Potapov V.A., Kurkutov E.O., Musalova M.V., Khabibulina A.G., Amosova S.V. *Arkivoc.* **2017**, *iii*, 365–376. doi 10.24820/ark.5550190.p010.351
 19. Куркутов Е.О., Мусалов М.В., Потапов В.А., Ларина Л.И., Амосова С. В. *ЖОрХ*. **2016**, *52*, 205–209. [Kurkutov E.O., Musalov M.V., Potapov V.A., Larina L.I., Amosova S. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 186–191.] doi 10.1134/S1070428016020032
 20. Юрьева О.В., Дубровина В.И., Потапов В.А., Мусалов М.В., Старовойтова Т.П., Иванова Т.А., Громова А.В., Шкаруба Т.Т., Балахонов С.В. *Бюлл. эксп. биол. мед.* **2019**, *168*, 76–79. [Yurieva O.V., Dubrovina V.I., Potapov V.A., Musalov M.V., Starovoitova T.P., Ivanova T.A., Gromova A.V., Shkaruba T.T., Balakhonov S.V. *Bull. Exp. Biol. Med.* **2019**, *168*, 66–69.] doi 10.1007/s10517-019-04648-0
 21. Liu H., Liu J., van Breemen R.B., Thatcher G.R.J., Bolton J.L. *Chem. Res. Toxicol.* **2005**, *18*, 162–173. doi 10.1021/tx049776u
 22. Jordan V.C.J. *Med. Chem.* **2003**, *46*, 883–908. doi 10.1021/jm020449y
 23. Xu H., Su X., Liu X.-Q., Zhang K.-P., Hou Z., Guo C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*, 126726. doi 10.1016/j.bmcl.2019.126726
 24. Amosova S.V., Filippov A.S., Makhaeva N.A., Albanov A.I., Potapov V.A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 515–523. doi 10.3762/bjoc.16.47
 25. Amosova S.V., Filippov A.S., Makhaeva N.A., Albanov A.I., Potapov V.A. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 11189–11199. doi 10.1039/c9nj02505g
 26. Amosova S.V., Novokshonova I.A., Penzik M.V., Filippov A.S., Albanov A.I., Potapov V.A. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 4381–4383. doi 10.1016/j.tetlet.2017.10.011
 27. Amosova S.V., Penzik M.V., Potapov V.A., Filippov A.S., Shagun V.A., Albanov A.I., Borodina T.N., Smirnov V.I. *Synlett.* **2016**, *27*, 1653–1658. doi 10.1055/s-0035-1561594

One-Pot Synthesis of Functional 2,3-Dihydrobenzoselenophenes and Selenochromanes from Acetylugenol and Selenium Dibromide. Rearrangement of 2-Bromomethyl-2,3-dihydrobenzoselenophene to Selenochromanes

M. V. Musalov, V. A. Yakimov, V. A. Potapov*, S. V. Zinchenko, and S. V. Amosova

A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, SB RAS, ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 Russia

**e-mail: v.a.potapov@mail.ru*

Received December 15, 2020; revised December 28, 2020; accepted December 31, 2020

Effective methods for the synthesis of new condensed heterocyclic compounds based on the reactions of annulation-functionalization of acetylugenol with selenium dibromide have been developed. The methods allow one-pot preparation of functional derivatives of dihydrobenzoselenophene and selenochromane having bromo, methoxy and acetoxy groups. A rearrangement in the reactions of nucleophilic substitution of bromine in 2-(bromomethyl)-6-hydroxy-5-methoxy-2,3-dihydrobenzoselenophene, which proceeds with the expansion of the ring and the formation of selenochromane derivatives, was found.

Keywords: selenium dihalides, acetylugenol, annulation, selenofunctionalization, benzoselenophene, selenochromane

СИНТЕЗ 3-ХЛОР-3-ТРИМЕТИЛСИЛИЛ-2-ПРОПЕНАМИДОВ И ГИДРАЗИДОВ НА ОСНОВЕ 3-ТРИМЕТИЛСИЛИЛПРОПИОЛОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2021 г. М. В. Андреев*, М. М. Демина, А. С. Медведева, Л. П. Сафронова, А. И. Албанов, А. В. Афонин

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

Поступила в редакцию 24.12.2020 г.

После доработки 30.12.2020 г.

Принята к публикации 31.12.2020 г.

Ряд неизвестных ранее, труднодоступных полифункциональных β-хлор-β-(триметилсилил)пропенамидов и гидразидов синтезирован реакцией аминирования 3-хлор-3-(триметилсилил)пропеноилхлорида (при использовании аминов, аминоспиртов, 2-амино-4-метилпентановой кислоты, гидразинов), полученного, в свою очередь, гидрогалогенированием 3-триметилсилилпропиоловой кислоты хлористым тионилем в среде ДМФА с последующим хлорированием оксалилхлоридом.

Ключевые слова: амиды, гидразиды, ацилирование, хлорирование, 3-триметилсилилпропиоловая кислота, амины, аминоспирты, лейцин, винилхлориды

DOI: 10.31857/S0514749221040108

ВВЕДЕНИЕ

Енамиды – структурные фрагменты многих биологически активных природных продуктов [1]. К ним относятся фунгальные и цитотоксические антибиотики крокацины [2], макроциклические лактоны салицилигаламиды А и Б [3], апикулярен А [4], круентарен [5], зампанолиты [6], лактамные макролиды, включающие криптофицин [7], апратоксин А [8], поецилластрины [9, 10], гербимицин А [11]. Выделенные из перца алкалоиды, содержащие енамидный фрагмент, проявляют высокую противораковую, гастропротекторную, анксиолитическую активность [12–14]. Синтетические амиды коричной кислоты оказывают высокое фунгицидное и инсектицидное действие [15], а их N-арилзамещенные аналоги выступают эффективными антибиотиками против стафилококковых и туберкулезных бактерий [16].

На основе акриламидов был создан целый ряд известных противоопухолевых препаратов («Афатиниб», «Карнетиниб», «Панобиностат»,

«Ибрутиниб», «Антрамицин» «Белиностат»), противотуберкулезное средство «Рифампицин» и противосудорожный препарат «Энтакапон» [17].

α,β-Ненасыщенные амиды могут быть использованы в реакциях: Михаэля с ароматическими аминами с целью защиты аминогруппы и для получения бензтиазе-, бенздиазепиновых лактамов [18], Морита–Бейлиса–Хиллмана с выделением, как линейных олефиновых спиртов [19], так и циклических, образующихся внутримолекулярно [20], арилирования с арилодидами в β-положение двойной связи в присутствии Pd(OAc)₂ и AgOAc [21], трифторметилирования под действием реагента Уеммото [22], C–H алкилирования бензимидазолов в C²-положение гетероцикла в присутствии комплекса родия(I) [23], аннелирования с алкиноатами, приводящих к биологически важным сложным эфирам 6-оксоникотиновой кислоты [24], в аэробном родий(III)-катализируемом окислительно-заместительном кросс-сочетании с алкенами протекающем с получением диена-

мидов [25], в реакции с 2-тиоционатом 2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензимидазола, сопровождаемой циклизацией ариламидного фрагмента в изотиазолон [26]. *Z*-3-Азидо-2-пропенамиды, образующиеся *in situ* из 3-триметилсилил-2-пропинамидов и аммоний азиды, циклизуются в 5-аминоизоксазолы с препаративным выходом при нагревании в отсутствие растворителя [27]. Акриламиды широко применяются в синтезе полимеров [28] и сополимеров [29], в том числе, активно используемых в нефтедобывающей промышленности для увеличения нефтеотдачи [30, 31] и для получения функциональных полиакриламидных наночастиц, как потенциальных платформ для целевой доставки лекарств в макрофаги [32].

Из доступных методов получения α,β -ненасыщенных амидов в органическом синтезе широко применяется ацилирование аминов хлорангидридами акриловых кислот [15, 16], а также известна мультикомпонентная реакция Уги с участием изоцианида, амина, альдегида и 3-арилзамещённой коричной или бензойной кислоты, приводящая к α -(*N*-аминоацил)акриламидам [33]. Соответствующие β -функционализованные 2-пропенамиды могут быть получены в результате нуклеофильного присоединения аминов [34], селенида натрия [35] или фенилселенолата [36] к терминальным 2-пропинамидам генерируемым *in situ* из 3-триметилсилил-2-пропинамидов. Основно-катализируемая гидратация 3-триметилсилил-2-пропинамидов в присутствии DABCO (10 мол %) протекает с образованием симметричных (*E,E*)- β -окси-бис-акриламидов с хорошими выходами [37, 38].

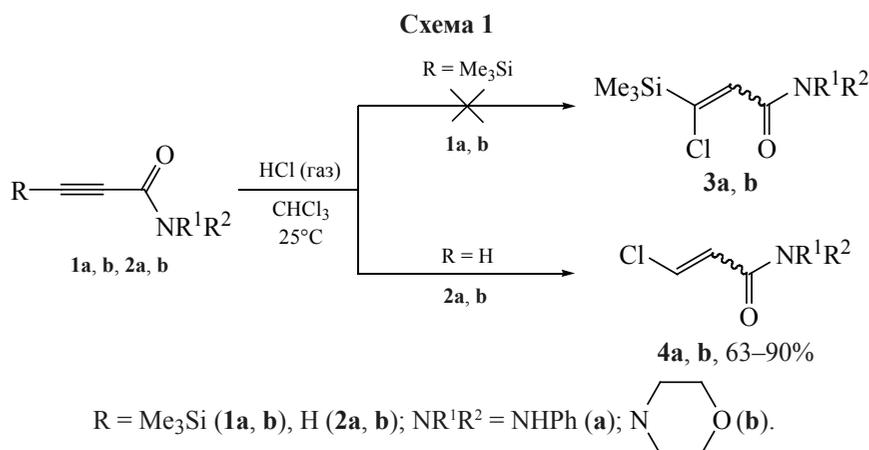
В настоящей работе нами изучен подход к синтезу неизвестных ранее, труднодоступных, полифункциональных 3-хлор-3-триметилсилил-2-пропенамидов и гидразидов на основе 3-триметилсилилпропиоловой кислоты.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди гем-замещённых (Si, Cl) алкенов, содержащих электроноакцепторный заместитель, известны 3-хлор-3-триалкилсилилвинилкетоны [39] и 3-хлор-3-триметилсилил-2-пропеналь [40], полученные взаимодействием соответствующих триметилсилацетиленовых карбонильных соединений с газообразным хлороводородом. Нами установлено, что 3-триметилсилил-2-пропинамиды **1a**, **b** в аналогичных условиях (в отличие от 3-триметилсилил-2-пропиналя и кетонов) не присоединяют газообразный HCl (CHCl₃, 25°C, 6 ч), возвращаясь без изменения, в то время как терминальные 2-пропинамиды **2a**, **b** образуют (*E,Z*)-3-хлор-2-пропенамиды **4a**, **b** в течение 3 ч с выделенным выходом 63–90% (схема 1).

По-видимому, причина инертности тройной связи 3-триметилсилил-2-пропинамидов по отношению к электрофильным реагентам — ее низкая поляризуемость в сравнении с триметилсилилпропиалем и кетонами, объяснимая соизмеримостью электроотрицательных эффектов триметилсилильной и амидной групп.

Ранее нами было показано образование 3-хлор-3-триметилсилил-2-пропеноилхлорида при взаимодействии 3-триметилсилилпропиоловой кислоты с тионилхлоридом в отсутствие растворителя с выходом 20% наряду с 3-триметилсилил-2-пропиноилхлоридом [41].

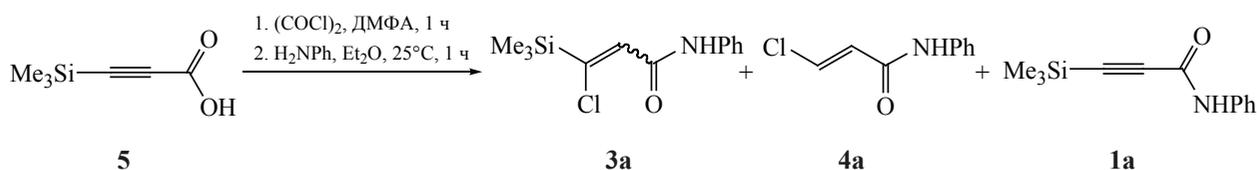


(*E,Z*)-3-Хлоралк-2-еновые кислоты могут быть получены реакцией пропиоловой и алкил(фенил)-пропиоловых кислот с тионилхлоридом в ДМФА при комнатной температуре с хорошим выходом [42].

3-Хлоракрилаты были выделены авторами при этерификации пропиоловых кислот вместо целевых арилпропиолатов при использовании SOCl_2 в качестве хлорирующего и дегидратирующего агента с последующей реакцией с этанолом в присутствии 4-диметиламинопиридина [43]. Также были синтезированы (*E,Z*)-3-хлор-2-пропенамиды взаимодействием 3-фенилпропиоловой и 2-бутиловой кислоты с оксалилхлоридом в ДМФА при 0°C с последующим аминированием в дихлорметане при -50°C с выходом 70–82% [44].

Однако, при попытке синтеза *N*-фенил-3-хлор-3-триметилсилил-2-пропенамида **3a** из триметилсилилпропиоловой кислоты **5** в системе оксалилхлорид – ДМФА по методу [44] при -25°C и 0°C обнаружена инертность тройной связи кислоты **5** к присоединению HCl, был выделен лишь *N*-фенил-3-триметилсилил-2-пропинамид **1a** с выходом 86% и 81% соответственно (табл. 1, примеры 1, 2). При повышении температуры до 10°C

Таблица 1. Попытка синтеза 3-хлор-3-триметилсилил-2-пропенамида **3a** из кислоты **5** с использованием системы оксалилхлорид–ДМФА



№	T^a , °C	Выход продуктов, %		
		3a	4a	1a
1	-25	0	0	86 ^b
2	0	0	0	81 ^b
3	10	5 ^c (<i>E/Z</i> = ~2:1)	0	52 ^c
4	25	25 ^d (<i>E/Z</i> = ~3:1)	13 ^d (<i>E</i>)	0
5	25 ^e	0	0	84 ^b

^a Температура реакции на стадии прибавления оксалилхлорида к кислоте **5**

^b Выделенный выход

^c Продукты **3a** и **1a** выделены в виде смеси. Выход определялся по спектру ЯМР ^1H на исходную кислоту **5**. Осмоление

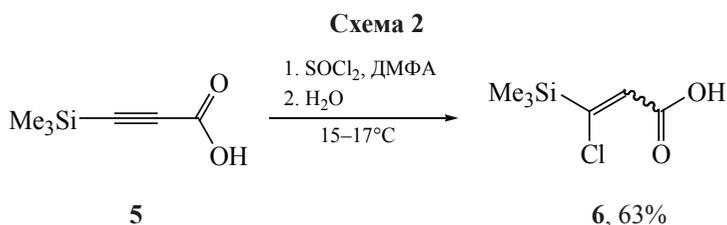
^d Продукты **3a** и **4a** выделены в виде смеси. Выход определялся по спектру ЯМР ^1H на исходную кислоту **5**. Сильное осмоление

^e ДМФА, как катализатор (4 мол %) [45]

и 25°C (прибавление оксалилхлорида к триметилсилилпропиоловой кислоте **5**) происходит сильное осмоление реакционной смеси (окрашивание в темно-коричневый цвет). По-видимому, в условиях реакции протекает олигомеризация и гетеролиз связи $\text{Si}-\text{C}_{sp^2}$ образующегося 3-триметилсилил-3-хлор-2-пропеноилхлорида **7**. Выход по ЯМР ^1H целевого амида **3a** был минорным при 10°C, составил 5%, наряду с **1a** (52%) и немного выше, 25% при 25°C наряду с 3-хлор-2-пропенамидом **4a** (13%) (табл. 1, примеры 3, 4, выход рассчитан на исходную кислоту **5**, ЯМР ^1H).

Ранее нами было показано, что кремнийсодержащий пропинамид **1a** может быть получен из триметилсилилпропиоловой кислоты **5** с высоким выходом одnoreакторным методом, включающим хлорирование оксалилхлоридом при каталитическом количестве ДМФА с последующим аминированием [45] (табл. 1, пример 5).

Неудачная попытка синтеза 3-хлор-3-триметилсилил-2-пропенамида **3a** в упомянутых выше условиях реакции побудила нас исследовать возможность получения целевых соединений из 3-триметилсилилпропиоловой кислоты в несколько препаративных стадий.



Так, 3-хлор-3-(триметилсилил)-2-пропеновая кислота **6** синтезирована нами по методу [42] через гидрохлорирование триметилсилилпропиоловой кислоты **5**, используя SOCl_2 в ДМФА с выходом 63% (схема 2).

3-Хлор-3-триметилсилил-2-пропеноилхлорид **7** получен галогенированием кислоты **6** оксалилхлоридом в присутствии ДМФА (4 мол %) в качестве катализатора без растворителя с выходом 40%, рассчитанным на 3-триметилсилилпропиоловую кислоту **5** (схема 3).

Неизвестные ранее (*Z,E*)-3-хлор-3-триметилсилил-2-пропенамиды **3a–e** синтезированы нами с выходом 63–78% при прибавлении хлорангидрида **7** к эфирному раствору двукратного избытка амина **8a–d** (включая аминоспирты) при комнатной температуре (табл. 2, примеры 1–5). Реакция протекает хемоселективно. На примере морфолинамида **3b** показано, что при использовании даже четырехкратного избытка морфолина **8b** замещения атома хлора при двойной связи не происходит. Инертность атома хлора у β -углеродного атома двойной связи к нуклеофильному замещению, по-видимому, объясняется стерическим эффектом триметилсилильной группы.

Взаимодействие 3-хлор-3-триметилсилил-2-пропеноилхлорида **7** с *N,O*-бис-силилированным производным лейцина **8f** в эквимольном соотношении в эфире при 25°C и последующий гидролиз приводит к образованию 2-[(*E,Z*)-3-хлор-3-(триметилсилил)-2-пропеноиламино]-4-метилпентановой кислоты **3f** с выходом 91% (табл. 2, пример 6). Синтез силилированного производного **8f** осуществлялся кипячением лейцина

8e с гексаметилдисилазаном в присутствии каталитического количества серной кислоты (схема 4).

Эффективность использования *in situ* генерированных силилированных аминокислот и аминоспиртов ранее показана на примере синтеза *N*-(3-триметилсилил-2-пропиноил)аминокислот [46] и при получении *N*-гидроксиалкиламинов 3-триметилсилилпропиоловой кислоты [47].

Реакции хлорангидрида **7** с *N*-фенил-1-гидразинкарботиоамидом **8g**, 1-фенил-2-ацилгидразином **8h** и бензоилгидразином **8i** протекают с образованием соответствующих (*E*)-3-хлор-3-триметилсилил-2-пропеноилгидразидов **3g–i** с выходом 33–76% в среде ТГФ в присутствии пиридина при комнатной температуре (табл. 2, примеры 7–9).

Строение синтезированных соединений **3a–i** доказано методами ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{29}Si спектроскопии. Конфигурационное отнесение сделано на основании величины вицинальной константы спин-спинового взаимодействия ($^3J_{\text{SiH}}$). Известно, что при *транс*-расположении ядер ^{29}Si и ^1H константа $^3J_{\text{SiH}}$ имеет большие значения, чем при *цис*-расположении [48]. Так, в случае *E*-изомера величины $^3J_{(\text{SiH})-\text{транс}}$ находятся между 6 и 8 Гц, тогда как *Z*-изомер имеет константу $^3J_{(\text{SiH})-\text{цис}}$ в диапазоне от 3 до 5 Гц. Следует также отметить, что химические сдвиги олефиновых протонов полученных соединений в *E*-конфигурации больше по величине, чем в *Z*-изомерах и находятся в диапазоне 6.64–6.89 м.д., тогда как в *Z*-конфигурации составляют 6.34–6.54 м.д. (табл. 2).

Как видно из данных таблицы 2, соединения **3b, c, g, h** присутствуют лишь в форме *E*-изомера

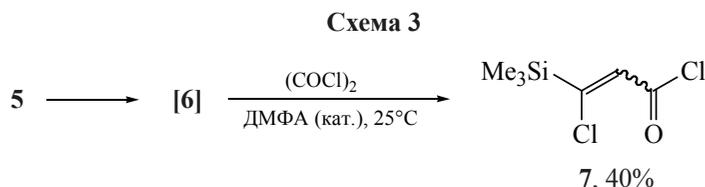
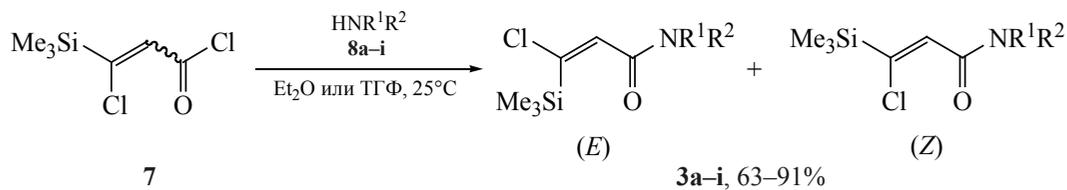
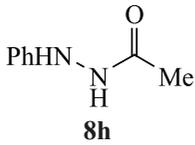
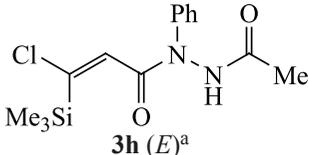
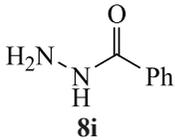
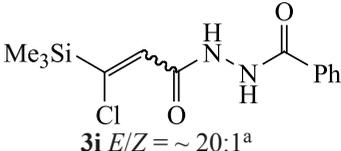


Таблица 2. Синтез 3-хлор-3-триметилсилил-2-пропенамидов **3a–f** и гидразидов **3g–i**

№	Амин (гидразин)	Амид (гидразид)	$\delta_{(=\text{CH})}$, (E, Z; м.д.)	$^3J_{\text{SiH}}$, (E, Z; Гц)	Выход ^b , %
1		 3a E/Z = ~ 5:1 ^a	6.83, 6.48	7.7, 4.6	78
2		 3b (E) ^a	6.89	8.2	70
3		 3c (E) ^a	6.66	8.1	76
4		 3d (E) ^a	6.70	7.8	63
5		 3e (Z) ^a	6.34	–	2
6		 3f E/Z = ~ 5:1 ^a	6.89, 6.54	7.9, 4.2	91
7		 3g (E) ^a	6.64	6.6	73

Таблица. (продолжение).

№	Амин (гидразин)	Амид (гидразид)	$\delta_{(=\text{CH})}$, (E, Z; м.д.)	$^3J_{\text{SiH}}$, (E, Z; Гц)	Выход ^b , %
8	 8h	 3h (E)^a	6.65	–	33
9	 8i	 3i E/Z = ~ 20:1^a	6.64, 6.44	6.6, –	76

^a Изомерный состав выделенного продукта

^b Выход на выделенный и очищенный продукт

(примеры 2, 3, 7, 8). Соединения **3a**, **f**, **i** представляют собой смесь *Z*- и *E*-изомеров, с преобладанием последнего (табл. 2, примеры 1, 6, 9). Индивидуальные (*E*)- и (*Z*)-*N*-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-3-триметилсилил-3-хлор-2-пропенамиды (**3d** и **3e**) выделены хроматографически (табл. 2, примеры 4, 5).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{29}Si зарегистрированы на приборе Bruker DPX-400 при частотах 400.13, 101.62 и 79.49 МГц, соответственно. В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C в качестве внутренних стандартов использовались остаточные сигналы растворителей CDCl_3 (ЯМР ^1H – 7.27 м.д., ЯМР ^{13}C – 77.1 м.д.) и $\text{DMSO}-d_6$ (ЯМР ^1H – 2.50 м.д., ЯМР ^{13}C – 39.6 м.д.). В спектрах ЯМР ^{29}Si в качестве внутреннего стандарта использовался сигнал ГМДС – 7.5 м.д. Спектры ИК записаны на спектрометре Vertex-70 (Bruker). Температуру плавления определяли на приборе Micro-Hot-Stage PolyTherm A. Для колоночной хроматографии использовали силикагель (Alfa Aesar, 0.060–0.2 мм, 70–230 меш). Данные элементного анализа полу-

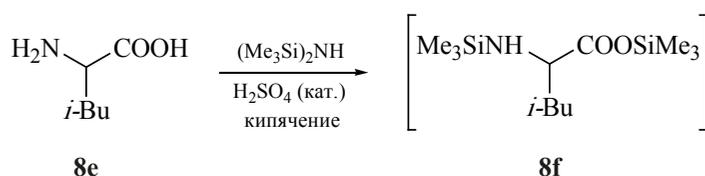
чены с помощью анализатора Flash EA 1112 модификации CHNS-O.

3-Триметилсилилпропиоловая кислота **5** и 3-триметилсилил-2-пропинамиды **1a**, **b** были синтезированы по методу [49] и [45], соответственно. (*E*)-3-Хлоракриламиды **4a** и **4b**, описанные ранее в работах [50] и [51], были охарактеризованы лишь спектрами ЯМР ^1H .

3-Хлор-3-триметилсилил-2-пропенамиды 3a–e (общая методика). Раствор 3 ммоль 3-хлор-3-триметилсилил-2-пропеноилхлорида **7** в 5 мл диэтилового эфира прибавляли по каплям к 6 ммоль амина **8a–d** в 20 мл диэтилового эфира при перемешивании при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, промывали 5 мл 5%-ной HCl , экстрагировали эфиром, органический слой сушили над MgSO_4 . После удаления растворителя при пониженном давлении целевые амиды выделяли перекристаллизацией или с помощью колоночной хроматографии.

(E,Z)-N-Фенил-3-хлор-3-триметилсилил-2-пропенамид (3a). Получен из 0.60 г (5.0 ммоль) хлорангидрида **7**. Выход 0.60 г (78%), белое кри-

Схема 4



сталлическое вещество, т.пл. 66–67°C (гексан). ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3237 ш (NH), 1664 ср (C=O), 1643 с (C=O), 1596 с (C=C, Ph), 1583 ср (C=C, Ph), 1542 с δ (NH), 1252 с (Si–C), 847 с (Si–C), 757 с (Si–C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.31 с (9H, CH_3Si , Z), 0.34 с (9H, CH_3Si , E), 6.48 с (1H, =CH, $^3J_{\text{SiH}}$ 4.6 Гц, Z), 6.83 с (1H, =CH, $^3J_{\text{SiH}}$ 7.7 Гц, E), 7.06 т (1H, H^p , J 7.6 Гц, Z), 7.12 т (1H, H^p , J 7.8 Гц, E), 7.26 т (2H, H^m , J 7.6 Гц, Z), 7.31 т (2H, H^m , J 7.8 Гц, E), 7.51 д (2H, H^o , J 7.6 Гц, Z), 7.56 д (2H, H^o , J 7.8 Гц, E), 8.06 уш.с (1H, NH, E), 8.46 уш.с (1H, NH, Z), E/Z = ~5:1. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: –2.4 (CH_3Si , Z), –0.2 (CH_3Si , E), 120.2 (C^o , E), 120.6 (C^o , Z), 124.5 (C^p , E), 125.1 (C^p , Z), 129.0 (C^m , E), 129.2 (C^m , Z), 131.8 (=CH, Z), 136.1 (=CH, E), 137.3 (C^i , Z), 138.0 (C^i , E), 146.6 (SiC=, Z), 157.4 (SiC=, E), 161.9 (C=O, Z), 162.4 (C=O, E). Спектр ЯМР ^{29}Si (CDCl_3), δ , м.д.: 1.9 (E), 3.1 (Z). Найдено, %: C 56.61; H 6.55; Cl 13.71; N 5.83; Si 11.20. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClNOSi}$. Вычислено, %: C 56.79; H 6.35; Cl 13.97; N 5.52; Si 11.07.

(E)-1-Морфолино-3-хлор-3-триметилсилил-2-пропен-1-он (3b). Получен из 0.60 г (3.0 ммоль) хлорангидрида 7. Выход 0.52 г (70%), желтое масло закристаллизовалось при стоянии в течение месяца, т.пл. 30–32°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1630 с (C=O), 1570 ср (C=C), 1240 с (Si–C), 840 с (Si–C), 760 с (Si–C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.20 с (9H, CH_3Si), 3.45 т, 3.56 т (4H, NCH_2 , $^3J_{\text{NH}}$ 4.9 Гц), 3.52–3.65 м (4H, OCH_2), 6.89 с (1H, =CH, $^3J_{\text{SiH}}$ 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: –1.2 (CH_3Si), 41.7, 46.6 (CH_2N), 66.5 (CH_2O), 134.3 (=CH), 151.2 (SiC=), 164.4 (C=O). Спектр ЯМР ^{29}Si (CDCl_3), δ , м.д.: 1.0. Найдено, %: C 48.61; H 7.51; Cl 14.49; N 5.94; Si 11.53. $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2\text{Si}$. Вычислено, %: C 48.47; H 7.32; Cl 14.31; N 5.65; Si 11.33.

(E)-N-(3-Гидроксипропил)-3-хлор-3-триметилсилил-2-пропенамид (3c). Получен из 1.00 г (5.1 ммоль) хлорангидрида 7. Выход 0.90 г (76%), белое кристаллическое вещество, т.пл. 104–105°C (гексан). ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3275 ш (NH, OH), 1630 с (C=O), 1575 с (C=C), 1540 ср δ (NH), 1235 с (Si–C), 865 с (Si–C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.31 с (9H, CH_3Si), 1.66–1.75 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.02 уш.с (1H, OH), 3.42–3.51 м (2H, CH_2N), 3.64 т (2H, CH_2O , J 5.5 Гц), 5.89 уш.с (1H,

NH), 6.66 с (1H, =CH, $^3J_{\text{SiH}}$ 8.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: –0.1 (CH_3Si), 32.4 (CCH_2N), 36.7 (CH_2N), 59.4 (CH_2O), 134.7 (=CH), 157.7 (SiC=), 165.3 (C=O). Спектр ЯМР ^{29}Si (CDCl_3), δ , м.д.: 1.9. Найдено, %: C 46.09; H 7.89; Cl 14.96; N 5.89; Si 11.67. $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{ClNO}_2\text{Si}$. Вычислено, %: C 45.85; H 7.69; Cl 15.04; N 5.94; Si 11.91.

(E)-N-(2-Гидрокси-1,1-диметилэтил)-3-хлор-3-триметилсилил-2-пропенамид (3d). Получен из 1.17 г (5.9 ммоль) хлорангидрида 7. Выход 0.95 г (63%), белое кристаллическое вещество выделено колоночной хроматографией на силикагеле (Et₂O), т.пл. 89–90°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3270 ш (NH, OH), 1639 с (C=O), 1585 с (C=C), 1549 с δ (NH), 1242 с, 846 с (Si–C), 750 ср (Si–C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.30 с (9H, CH_3Si), 1.31 с (6H, CH_3C), 3.60 с (2H, CH_2), 4.75 уш.с (1H, OH), 5.64 уш.с (1H, NH), 6.70 с (1H, =CH, $^3J_{\text{SiH}}$ 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: –0.4 (CH_3Si), 24.8 (CH_3C), 56.6 (CH_3C), 70.7 (CH_2), 135.6 (=CH), 156.8 (SiC=), 165.3 (C=O). Спектр ЯМР ^{29}Si (CDCl_3), δ , м.д.: 1.6. Найдено, %: C 48.26; H 8.06; Cl 13.91; N 5.89; Si 11.36. $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2\text{Si}$. Вычислено, %: C 48.08; H 8.07; Cl 14.19; N 5.61; Si 11.24.

(Z)-N-(2-Гидрокси-1,1-диметилэтил)-3-хлор-3-триметилсилил-2-пропенамид (3e). Получен из 1.17 г (5.9 ммоль) хлорангидрида 7. Выход 22 мг (2%), белое кристаллическое вещество выделено колоночной хроматографией на силикагеле (Et₂O), т.пл. 98–99°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3270 ш (NH, OH), 1630 с (C=O), 1590 с (C=C), 1530 ср δ (NH), 1230 с (Si–C), 830 с (Si–C), 750 ср (Si–C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.24 с (9H, CH_3Si), 1.37 с (6H, CH_3C), 3.65 с (2H, CH_2), 4.46 уш.с (1H, OH), 6.34 с (1H, =CH), 6.54 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: –2.8 (CH_3Si), 25.0 (CH_3C), 57.2 (CH_3C), 70.7 (CH_2), 132.2 (=CH), 145.7 (SiC=), 164.7 (C=O). Спектр ЯМР ^{29}Si (CDCl_3), δ , м.д.: 2.7. Найдено, %: C 47.92; H 8.06; Cl 14.40; N 5.79; Si 11.36. $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2\text{Si}$. Вычислено, %: C 48.08; H 8.07; Cl 14.19; N 5.61; Si 11.24.

2-[(E,Z)-3-Хлор-3-триметилсилил-2-пропеноил]амино-4-метилпентановая кислота (3f). Смесь 0.73 г (5.6 ммоль) D,L-лейцина 8e, 2.30 г (14.0 ммоль) гексаметилдисилазана и каталитическое количество серной кислоты (конц.) нагревали при кипячении в течение 30 мин. Избыток

гексаметилдисилазана удаляли в вакууме, остаток растворяли в 30 мл абсолютированного диэтилового эфира и к нему прибавляли по каплям 1.10 г (5.6 ммоль) 3-хлор-3-триметилсилилпроп-2-еноилхлорид **7** в 10 мл эфира при перемешивании. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре, промывали 10 мл 5%-ной HCl, экстрагировали эфиром, органический слой сушили над MgSO₄. После удаления растворителя целевой продукт перекристаллизовывали. Выход 1.47 г (91%), белое кристаллическое вещество, т.пл. 113–114°C (гептан). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3400–2500 ш (NH, OH), 1720 с [C=O(O)], 1640 с [C=O(N)], 1580 с (C=C), 1530 δ (NH), 1260 с (Si–C), 850 с (Si–C), 760 σ (Si–C). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 0.23 с (9H, CH₃Si), 0.89–0.94 м (6H, CH₃), 1.52–1.55 м (2H, CH₂), 1.60–1.74 м [1H, CH(CH₃)₂], 4.25–4.31 м (1H, CHCO), 6.54 с (1H, =CH, ³J_{SiH} 4.2 Гц, *Z*), 6.89 с (1H, =CH, ³J_{SiH} 7.9 Гц, *E*), 8.10 д (1H, NH, *J* 7.9 Гц, *Z*), 8.28 д (1H, NH, *J* 8.2 Гц, *E*), 12.38 уш.с (1H, COOH), *E/Z* = ~5:1. Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: -2.3 (CH₃Si, *Z*), 0.0 (CH₃Si, *E*), 21.57 (C_{CH₃C}, *E*), 21.61 (C_{CH₃C}, *Z*), 23.2 (CH₃C), 24.7 (CH₂CH₂, *Z*), 24.8 (CH₂CH₂, *E*), 50.5 (CHCO, *Z*), 50.6 (CHCO, *E*), 131.1 (=CH, *Z*), 136.9 (=CH, *E*) 146.0 (SiC=, *Z*), 153.7, (SiC=, *E*), 163.0 (NC=O, *Z*), 163.9 (NC=O, *E*), 174.1 (OC=O, *E*), 174.3 (OC=O, *Z*). Спектр ЯМР ²⁹Si (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 1.3 (*Z*), 2.3 (*E*). Найдено, %: C 49.63; H 7.89; Cl 12.35; N, 4.99; Si 9.47. C₁₂H₂₂ClNO₃Si. Вычислено, %: C 49.39; H 7.60; Cl 12.15; N 4.80; Si 9.62.

3-Хлор-3-триметилсилил-2-пропенгидразиды 3g–i (общая методика). Раствор 3.0 ммоль 3-хлор-3-триметилсилил-2-пропеноилхлорида **7** в абсолютированном диэтиловом эфире (20 мл) прибавляли по каплям к смеси 3.0 ммоль гидразина **8g–i** и 3.0 ммоль пиридина в 15 мл ТГФ при перемешивании при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 8 ч, промывали 10 мл воды, экстрагировали эфиром (**3g, h**) или хлороформом (**3i**). Экстракт сушили над MgSO₄, растворитель удаляли в вакууме, полученные продукты подвергали дальнейшей очистке.

2-[(E)-3-Хлор-3-триметилсилил-2-пропеноил]-N-фенил-1-гидразинкарботиоамид (3g). Получен из 0.60 г (3.0 ммоль) хлорангидрида **7**.

Выход 0.73 г (73%), белое кристаллическое вещество было выделено колоночной хроматографией на силикагеле (CHCl₃–Et₂O, 1:1), т.пл. 134–135°C. ИК спектр, (KBr), ν , см⁻¹: 3450 ш (NH), 1660 с (C=O), 1590 с (C=C), 1525 σ (NH), 1240 с (Si–C), 835 с (Si–C). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 0.24 с (9H, CH₃Si), 6.64 с (1H, =CH, ³J_{SiH} 6.6 Гц), 7.16 т (1H, H^p, *J* 7.2 Гц), 7.33 т (2H, H^m, *J* 7.2 Гц), 7.45 д (2H, H^o, *J* 7.2 Гц), 9.67, 9.70 уш.с (2H, NH–NH), 10.16 уш.с (1H, NHPh). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: -2.7 (SiMe₃), 125.0 (C^p), 125.2–126.2 (C^o), 128.0 (C^m), 129.3 (Cⁱ), 139.1 (=CH), 147.4 (SiC=), 162.0 (C=O), 180.8 (C=S). Спектр ЯМР ²⁹Si (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 1.3. Найдено, %: C 47.90; H 5.69; Cl 11.10; N 13.14; S 10.04; Si 8.28. C₁₃H₁₈ClN₃OSSi. Вычислено, %: C 47.62; H 5.53; Cl 10.81; N 12.81; S 9.78; Si 8.57.

(E)-N'-Ацетил-N-фенил-3-хлор-3-триметилсилил-2-пропенгидразид (3h). Получен из 50 мг (0.25 ммоль) хлорангидрида **7**. Выход 21 мг (33%), белое кристаллическое вещество выделено колоночной хроматографией на силикагеле (CHCl₃–Et₂O, 1:1), т.пл. 101–102°C. ИК спектр, (KBr), ν , см⁻¹: 3430 ш (NH), 1660 ш (C=O), 1590 с (C=C), 1525 σ (NH), 1240 σ (Si–C), 840 с (Si–C). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 0.24 с (9H, CH₃Si), 1.95 с (3H, CH₃), 6.65 с (1H, =CH), 7.41 уш.м (5H, Ph), 10.86 уш.с (1H, NH). Найдено, %: C 54.30; H 6.43; Cl 11.25; N 9.19; Si 8.79. C₁₄H₁₉ClN₂O₂Si. Вычислено, %: C 54.09; H 6.16; Cl 11.41; N 9.01; Si 9.04.

(E,Z)-N'-Бензоил-3-хлор-3-триметилсилил-2-пропенгидразид (3i). Получен из 0.46 г (2.34 ммоль) хлорангидрида **7**. Выход 0.52 г (76%), белое кристаллическое вещество, т.пл. 211–212°C (Et₂O). ИК спектр, (KBr), ν , см⁻¹: 3225 (NH), 1678 σ [C=O(Ph)], 1637 с [C=O(N)], 1604 σ (C=C), 1528 σ (NH), 1252 σ (Si–C), 843 с (Si–C), 710 σ (Si–C). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 0.11 с (9H, CH₃Si, *Z*), 0.27 с (9H, CH₃Si, *E*), 6.44 с (1H, =CH, *Z*), 6.64 с (1H, =CH, ³J_{SiH} 6.6 Гц, *E*), 7.46 т (2H, H^m, *J* 7.3 Гц, *E*), 7.54 т (1H, H^p, *J* 7.3 Гц, *E*), 7.82 д (2H, H^o, *J* 8.5 Гц, *Z*), 7.92 д (2H, H^o, *J* 7.3 Гц, *E*), 10.06 д (1H, HNCOPh, *J* 1.9 Гц), 10.41 д (1H, HNCOC=, *J* 1.9 Гц). *E/Z* = ~20:1. Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: -2.7 (CH₃Si), 127.5, 128.0 (C^o, C^m), 128.7 (C^p), 131.3 (=CH), 132.4 (Cⁱ), 147.5

(SiC=), 161.2 (PhC=O), 164.9 (NC=O). Спектр ЯМР ^{29}Si (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.5. Найдено, %: С 52.87; Н 5.51; Cl 12.03; N 9.43; Si 9.38. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{Si}$. Вычислено, %: С 52.60; Н 5.77; Cl 11.94; N 9.44; Si 9.46.

Общая методика гидрохлорирования 2-пропинамидов. Хлороводород пропускали через раствор (1 ммоль) 2-пропинамида **2a**, **b** в хлороформе (15 мл) при комнатной температуре в течение 3 ч. После удаления растворителя полученный 3-хлорпроп-2-енамид очищали перекристаллизацией из бензола (в случае **4a**) или колоночной хроматографией (в случае **4b**).

(Z,E)-3-Хлор-N-фенил-2-пропенамид (4a). Получен из 0.15 г (1 ммоль) *N*-фенил-2-пропинамида **2a**. Выход 0.17 г (90%), желтоватый порошок, т.пл. 120–121°C (бензол) {152–153°C, *E*-изомер [42]}. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3298 ш (NH), 1657 с (C=O), 1597 ср (C=C, Ph), 1546 ср δ (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 6.32 д (1H, =CHCO, J 8.4 Гц, *Z*), 6.34 д (1H, =CHCO, J 12.9 Гц, *E*), 6.61 д (1H, ClCH=, J 8.4 Гц, *Z*), 7.06–7.18 м (1H, H^p), 7.24–7.36 м (2H, H^m), 7.39 д (1H, ClCH=, J 12.9 Гц, *E*), 7.42 уш.с (1H, NH, *E*), 7.53 д (2H, H^o , J 6.0 Гц, *E*), 7.57 д (2H, H^o , J 8.0 Гц, *Z*), 8.00 уш.с (1H, NH, *Z*), $E/Z = \sim 1:1$ {ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 6.45 д (1H, =CHCO, J 14 Гц, *E*), 7.52 д (1H, ClCH=, J 14.0 Гц, *E*), 7.52 м (5H, Ph) [50]}. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 120.4 (C^o), 124.9 (C^p , *Z*), 125.1 (C^p , *E*), 125.9, 126.2 (=CCO), 127.4 (ClC=, *Z*), 129.1 (C^m , *E*), 129.2 (C^m , *Z*), 135.2 (ClC=, *E*), 137.2, 137.5 (C^i , *E*), 161.4 (C=O). Найдено, %: С 59.81, Н 4.42, Cl 19.29, N 7.60. $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClNO}$. Вычислено, %: С 59.52, Н 4.44, Cl 19.52, N 7.71.

(Z,E)-3-Хлор-1-(морфолин-4-ил)-2-пропенон (4b). Получен из 0.30 г (1.4 ммоль) 1-(морфолин-4-ил)-2-пропинона **2b**; Выход 0.24 г (63%), оранжевое масло выделено колоночной хроматографией на силикагеле (CHCl_3 –MeOH, 10:1). ИК спектр (плёнка), ν , cm^{-1} : 1630 с (C=O), 1580 ср (C=C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.37–3.50 м (2H, NCH_2), 3.51–3.78 м (6H, NCH_2 , OCH_2), 6.22 д (1H, =CHCO, J 8.1 Гц, *Z*), 6.33 д (1H, ClCH=, J 8.1 Гц, *Z*), 6.59 д (1H, =CHCO, J 12.8 Гц, *E*), 7.19 д (1H, ClCH=, J 12.8 Гц, *E*), $E/Z = \sim 1:1$. {ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.66 уш.с (8H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.65 д (1H, =CHCO, J 12.9 Гц, *E*), 7.31 д (1H, ClCH=, J

12.9 Гц, *E*) [51]}. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 42.4, 42.9, 46.8, 47.3 (CH_2N), 67.3, 67.6 (CH_2O), 123.9, 124.5, 125.3 (=CCO, ClC=), 136.2 (ClC=, *E*), 163.4, 164.2 (C=O). Найдено, %: С 47.71, Н 5.99, Cl 20.42, N 8.19. $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$. Вычислено, %: С 47.88, Н 5.74, Cl 20.19, N 7.98.

Реакция 3-триметилсилилпропиоловой кислоты 5 с оксалилхлоридом в ДМФА с последующим аминированием. К раствору 0.15 г (1.05 ммоль) 3-триметилсилилпропиоловой кислоты **5** в безводном ДМФА (1.0 мл) прибавляли по каплям 0.28 г (2.20 ммоль) оксалилхлорида при перемешивании в течение 1 ч при комнатной температуре. Из-за сильного осмоления наблюдали окрашивание реакционной смеси до темнокоричневого цвета. Избыток оксалилхлорида удаляли при пониженном давлении. Черный вязкий остаток экстрагировали диэтиловым эфиром (4×5.0 мл). Эфирный экстракт прибавляли по каплям к раствору 0.20 г (2.10 ммоль) анилина **8a** в 10 мл диэтилового эфира. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, промывали 10 мл 5%-ной HCl. Водный слой экстрагировали эфиром, экстракт сушили над MgSO_4 , растворитель удаляли при пониженном давлении. Получили 0.78 г смеси, содержащей **3a** и **4a**. В спектре ЯМР ^1H реакционной смеси наблюдали два синглетных сигнала 6.48 ($^3J_{\text{SiH}}$ 4.6 Гц) и 6.84 ($^3J_{\text{SiH}}$ 7.7 Гц) принадлежащих винильным протонам *Z*- и *E*-изомеров **3a**, а также два дублета 6.35 (J 12.9 Гц) и 7.39 (J 12.9 Гц), относящихся к винильным протонам *E*-**4a**. Соотношение продуктов по спектру ЯМР ^1H (**3a**:**4a** = 67:33) соответствует выходу 25% (**3a**) и 13% (**4a**), рассчитанному по ЯМР ^1H на исходную 3-триметилсилилпропиоловую кислоту **5**.

***E,Z*-3-Хлор-3-триметилсилил-2-пропеноилхлорид (7).** К раствору 1.34 г (9.42 ммоль) 3-триметилсилилпропиоловой кислоты **5** в безводном ДМФА (8.5 мл) прибавляли по каплям 1.35 г (11.39 ммоль) тионилхлорида при перемешивании в течение 2 ч при 15–17°C. Избыток тионилхлорида удаляли в вакууме, остаток выливали на лёд. Образовавшийся водный слой экстрагировали эфиром, экстракт сушили над Na_2SO_4 . После удаления растворителя при пониженном давлении получили 3-хлор-3-триметилсилилпроп-2-еновую кислоту **6** в виде аморфного вещества. Выход 1.06 г (63%).

ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 2500–3400 ш (ОН), 1670 с (C=O), 1600 с (C=O), 1220 ср (Si–C), 840 с (Si–C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.28 с (9H, CH_3Si , Z), 0.32 с (9H, CH_3Si , E), 6.39 с (1H, =CH, Z), 6.75 с (1H, =CH, E), 10.76 уш.с (1H, COOH), E/Z = ~1.5:1. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: –2.3 (CH_3Si), 126.3 (=CH), 157.5 (SiC=), 168.4 (C=O). Смесь 1.06 г (5.9 ммоль) кислоты **6**, 0.86 г (6.8 ммоль) оксалилхлорида и ДМФА (4 мол %) перемешивали в течение 1 ч и разгоняли в вакууме. Выход 0.74 г (40%, рассчитанный на исходную кислоту **5**), т.кип. 84–85°C (17 мм рт.ст.). ИК спектр, (плёнка), ν , cm^{-1} : 1778 с (C=O), 1744 ср (C=O), 1660 ср (C=C), 1640 с (C=C), 1253 с (Si–C), 845 с (Si–C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.29 с (9H, CH_3Si , Z), 0.31 с (9H, CH_3Si , E), 6.65 с (1H, =CH, Z), 7.00 с (1H, =CH, E), E/Z = ~4:1. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: –2.6, –1.4 (CH_3Si), 131.1, 138.0 (=CH), 159.3, 160.0 (SiC=), 163.8, 168.0 (C=O). Спектр ЯМР ^{29}Si (CDCl_3), δ , м.д.: 4.6, 3.4. Найдено, %: C 36.40; H 5.23; Cl 35.70; Si 14.03. $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{OSi}$. Вычислено, %: C 36.56; H 5.11; Cl 35.97; Si 14.25.

ВЫВОДЫ

Таким образом, неизвестные ранее, труднодоступные, полифункциональные β -хлор- β -(триметилсилил)пропенамиды и гидразиды были синтезированы на основе триметилсилилпропиоловой кислоты, используя доступные реагенты, преимущественно при комнатной температуре, в отсутствие стадии очистки промежуточной 3-триметилсилил-3-хлорпропеновой кислоты. Полученные нами амиды и гидразиды представляют интерес как полифункциональные реагенты для органического синтеза с четырьмя взаимосвязанными реакционными центрами, лиганды, потенциальные биологически активные вещества, субстраты для синтеза новых биоактивных молекул.

БЛАГОДАРНОСТИ

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kira J., Weissman K.J., Müller R. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1276–1295. doi 10.1039/c001260m
- Müller S., Rachid S., Hoffmann T., Surup F., Volz C., Zaburanyi N., Müller R. *Chem. Biol.* **2014**, *21*, 855–865. doi 10.1016/j.chembiol.2014.05.012
- Balan D., Burns C.J., Fisk N.G., Hügel H., Huang D.C.S., Segal D., White C., Wagler J., Rizzacasa M.A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8147–8153. doi 10.1039/c2ob26649k
- Pradhana T.R., Mohapatra D.K. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 8810–8818. doi 10.1039/c8ob02301h
- Kusuma B.R., Brandt G. E. L., Blagg B.S.J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6242–6245. doi 10.1021/ol302999v
- Chen Q.-H., Kingston D.G.I. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 1202–1226. doi 10.1039/c4np00024b
- Болатхан К., Акмуханова Н.Р., Заядан Б.К., Садвакасова А.К., Синетова М.А., Лось Д.А. *Биотехнология*. **2016**, *32*, 57–66. [Bolatkhan K., Akmukhanova N.R., Zayadan B.K., Sadvakasova A.K., Sinetova M.A., Los D.A. *Appl. Biochem. Microbiol.* **2017**, *53*, 754–760.] doi 10.21519/0234-2758-2016-32-3-57–66
- Huang K.-C., Chen Z., Jiang Y., Akare S., Kolber-Simonds D., Condon K., AgoulNIK S., Tandyke K., Shen Y., Wu K.-M., Mathieu S., Choi H.-wook, Zhu X., Shimizu H., Kotake Y., Gerwick W. H., Uenaka T., Woodall-Jappe M., Nomoto K. *Mol. Cancer Ther.* **2016**, *15*, 1208–1216. doi 10.1158/1535-7163.MCT-15-0648
- Irie R., Takada K., Ise Y., Ohtsuka S., Okada S., Gustafson K.R., Matsunaga S. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5395–5397. doi 10.1021/acs.orglett.7b02835
- Suo R., Takada K., Irie R., Watanabe R., Suzuki T., Ise Y., Ohtsuka S., Okada S., Matsunaga S. *J. Nat. Prod.* **2018**, *81*, 1295–1299. doi 10.1021/acs.jnatprod.8b00180
- Yan R., Bian C., Yu X. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3280–3283. doi 10.1021/ol5012899
- Ee G.C.L., Lim C.M., Rahmani M., Shaari K., Bong C.F.J. *Molecules*. **2010**, *15*, 2398–2404. doi 10.1158/1535-7163.MCT-15-0648
- Bezerra D.P., Pessoa C., Moraes M.O., Saker-Neto N., Silveira E.R., Costa-Lotuf L.V. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2013**, *48*, 453–463. doi 10.1016/j.ejps.2012.12.003
- Bezerra D.P., Ferreira P.M.P., Machado C.M.L., Aquino N.C., Silveira E.R., Chammas R., Pessoa C. *Planta Med.* **2015**, *81*, 15–19. doi 10.1055/s-0034-1383363
- Xiao Y., Yang X., Li B., Yuan H., Wan S., Xu Y., Qin Z. *Molecules*. **2011**, *16*, 8945–8957. doi 10.3390/molecules16118945
- Pospisilova S., Jiri K., Michnova H., Kapustikova I., Strharsky T., Oravec M., Moricz A.M., Bakonyi J., Kauerova T., Kollar P., Cizek A., Jampilek J. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19*, 2318. doi 10.3390/ijms19082318

17. Elgiushy1 H.R., Hammad S.F., Hassan A.S., Aboutaleb N., Abouzid K.A.M. *J. Appl. Poult. Res.* **2018**, *2*, 221–237.
18. Dai Z., Tian Q., Li Y., Shang S., Luo W., Wang X., Li D., Zhang Y., Li Z., Yuan J. *Molecules.* **2019**, *24*, 4224. doi 10.3390/molecules24234224
19. Bharadwaj K.C. *ChemistrySelect.* **2017**, *2*, 5384–5389. doi 10.1002/slct.201701081
20. Basavaiah D., Reddy G.C., Bharadwaj K.C. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1157–1162. doi 10.1002/ejoc.201301526
21. Parella R., and Srinivasarao Arulananda Babu S.A. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12379–12396. doi 10.1021/acs.joc.5b02264
22. Besset T., Cahard D., Pannecoucke X. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 413–418. doi 10.1021/jo402385g
23. Tran G., Confair D., Hesp K.D., Mascitti V., Ellman J.A. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9243–9252. doi 10.1021/acs.joc.7b01723
24. Garad D.N., Mhaske S.B. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 1863–1870. doi 10.1021/acs.joc.8b02783
25. Yoshimura R., Shibata Y., Tanaka K. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 13164–13171. doi 10.1021/acs.joc.9b01733
26. Chen M-Y., Pannecoucke X., Jubault P., Besset T. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 13194–13202 doi 10.1021/acs.joc.9b01872
27. Andreev M.V., Medvedeva A.S., Larina L.I., Demina M.M. *Mendeleev Commun.* **2017**, *27*, 175–177. doi 10.1016/j.mencom.2017.03.023
28. Capek I. *Designed Monomers and Polymers.* **2016**, *19*, 290–296. doi 10.1080/15685551.2016.1152539
29. Boroujeni K.P., Tohidian Z., Fadavi A., Eskandari M.M., Shahsanaei H.A. *ChemistrySelect.* **2019**, *4*, 7734–7744. doi 10.1002/slct.201900695
30. Jamali A., Moghbeli M.R., Ameli F., Roayaie E., Karambeigi M.S. *J. Appl. Polym. Sci.* **2020**, 48491. doi 10.1002/app.48491
31. Wu G., Yu L., Jiang X. *Adv. Polym. Technol.* **2018**, *37*, 2763–2773. doi 10.1002/adv.21949.
32. Hasegawa U, Inubushi R., Uyama H., Uematsu T., Kuwabata S., van der Vlies A.J. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.* **2015**, *136*, 1174–1181. doi 10.1016/j.colsurfb.2015.11.011.
33. Lei J., Meng J.-P., Tang D.-Y., Frett B., Chen Z.-Z., Xu Z.-G. *Mol. Divers.* **2018**, *22*, 503–516. doi 10.1007/s11030-017-9811-2
34. Андреев М.В., Медведева А.С., Сафронова Л.П. *ЖОрХ.* **2013**, *49*, 839–844. [Andreev M.V., Medvedeva A.S., Safronova L.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 822–827.] doi 10.1134/S1070428013060031
35. Andreev M.V., Potapov V.A., Musalov M.V., Amosova S.V. *Molecules.* **2020**, *25*, 5940. doi 10.3390/molecules25245940
36. Андреев М.В., Потапов В.А., Мусалов М.В., Ларина Л.И., Амосова С.В. *Изв. АН. Сер. хим.* **2019**, *68*, 2134–2136. [Andreev M.V., Potapov V.A., Musalov M.V., Larina L.I., Amosova S.V. *Russ. Chem. Bull.* **2019**, *68*, 2134–2136.] doi 10.1007/s11172-019-2679-9
37. Aksamentova T.N., Chipanina N.N., Andreev M.V., Sterkhova I.V., Pavlov D.V., Medvedeva A.S. *J. Mol. Struct.* **2020**, *1202*, 127298. doi 10.1016/j.molstruc.2019.127298.
38. Mareev A.V., Andreev M.V., Ushakov I.A. *ChemistrySelect.* **2020**, *5*, 10736–10742. doi 10.1002/slct.202002410
39. Несмеянов А.Н., Рыбинская М.И., Келехсаева Т.Г. *ЖОрХ.* **1968**, *4*, 921–929. [Nesmeyanov A.N., Rybinskaya M.I., Kelekhsaeva T.G. *Russ. J. Org. Chem.* **1968**, *4*, 897–905.]
40. Беляев Н.Н., Воропаева Т.И., Мингалева К.С., Стадничук М.Д. *ЖОХ.* **1984**, *54*, 2582–2590.
41. Медведева А.С., Андреев М.В., Сафронова Л.П., Афонин А.В. *ЖОрХ.* **2005**, *41*, 1493–1496. [Andreev M.V., Medvedeva A.S., Safronova L.P., Afonin A.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 1463–1466.] doi 10.1007/s11178-005-0367-8
42. Urdaneta N.A., Herrera J.C., Salazar J., López, S.E. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3003–3009. doi 10.1081/SCC-120012990
43. Napke M., Kral K., Spannenberg A. *Synthesis.* **2011**, 642–652. doi 10.1055/s-0030-1258399.
44. Urdaneta N. A., Salazar J., Herrera J. C., López S.E. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 657–664. doi 10.1081/SCC-120027713
45. Медведева А.С., Андреев М.В., Сафронова Л.П. *ЖОрХ.* **2010**, *46*, 1463–1466. [Medvedeva A.S., Andreev M.V., Safronova L.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 1466–1470.] doi 10.1134/S1070428010100040
46. Андреев М.В., Медведева А.С., Сафронова Л.П., Афонин А.В., Сарапулова Г.И. *ЖОрХ.* **2003**, *39*, 1778–1781. [Andreev M.V., Medvedeva A.S., Safronova L.P., Afonin A.V., Sarapulova G.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, *39*, 1706–1709.] doi 10.1023/B:RUJO.0000019731.22994.0d
47. Медведева А.С., Андреев М.В., Сафронова Л.П., Сарапулова Г.И., Павлов Д.В., Афонин А.В. *ЖОрХ.* **2002**, *38*, 20–24. [Medvedeva A.S., Andreev M.V., Safronova, L.P., Sarapulova, G.I., Pavlov D.V., Afonin, A.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 10–14.] doi 10.1023/A:1015334204435

48. Kamińska-Trela K., Kania L., Sitkowski J. *J. Organomet. Chem.* **1989**, 364, 29–38. doi 10.1016/0022-328X(89)85328-8
49. Щелкунов А.В., Васильева Р.Л., Кричевский Л.А. *Синтез и взаимные превращения монозамещенных ацетиленов*. Ред. З.М. Мулдахметов. Алма-Ата: «Наука» Казахской ССР, **1976**, 212–213.
50. Ohta A., Inagawa Y., Okuwaki Y., Shimazaki M. *Heterocycles*. **1984**, 22, 2369–2373. doi 10.3987/R-1984-10-2369
51. Marcos M., Castro J.L., Castedo L., Riguera R. *Tetrahedron*. **1986**, 42, 649–653. doi 10.1016/S0040-4020(01)87465-2

Synthesis of 3-(Chloro-3-trimethylsilyl)-2-propenamides and Hydrazides Base on 3-(Trimethylsilyl)propionic Acid

M. V. Andreev*, M. M. Demina, A. S. Medvedeva, L. P. Safronova,
A. I. Albanov, and A. V. Afonin

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

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

Received December 24, 2020; revised December 30, 2020; accepted December 31, 2020

The number of previously unknown hard accessible polyfunctional 3-chloro-3-(trimethylsilyl)-2-propenamides and hydrazides was synthesized by the amination reaction of 3-chloro-3-(trimethylsilyl)-2-propenoyl chloride (using amines, amino alcohols, 2-amino-4-methylpentanoic acid, hydrazines), obtained in turn by hydrohalogenation of 3-trimethylsilylpropionic acid with thionyl chloride in DMF medium followed by chlorination with oxalyl chloride.

Keywords: amides, hydrazides, acylation, chlorination, 3-(trimethylsilyl)propionic acid, amines, amino alcohols, leucine, vinyl chlorides

СИНТЕЗ НОВЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ ИНДЕНА, БЕНЗОФУРАНА И 2,5-БЕНЗОДИАЗОЦИН-1(2*H*)-ОНА

© 2021 г. А. В. Великородов^{a, b, *}, Н. Н. Степкина^a, В. П. Осипова^c,
А. С. Зухайраева^b, Е. А. Шустова^b

^a ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет», Россия, 414000 Астрахань, пл. Шаумяна, 1

^b ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Россия, 414000 Астрахань, ул. Бакинская, 121

^c ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр РАН»,
Россия, 344006 Ростов-на-Дону, пр. Чехова, 41

*e-mail: avelikorodov@mail.ru

Поступила в редакцию 11.01.2021 г.

После доработки 23.01.2021 г.

Принята к публикации 25.01.2021 г.

Представлены результаты исследования по синтезу новых функционально замещенных 1*H*-инден-1,3(2*H*)-диона, инденбензофурана и 2,5-бензодиазоцина. Конденсацией нингидрина с 2-(морфолин-4-ил)- и 2-(пиридин-2-ил)этилфенилкарбаматами при 20°C и 2,6-ди-*трет*-бутилфенолом при постепенном повышении температуры от 0 до 20°C в концентрированной серной кислоте получены соответствующие 2,2-бисзамещенные 1*H*-инден-1,3(2*H*)-дионы с выходами 62–89%. 6-(1-Адамантил)-4*b*,9*b*-дигидрокси-8-метил-4*b*,9*b*-дигидро-10*H*-индено[1,2-*b*]бензофуран-10-он и 6,3-ди(*трет*-бутил)-4*b*,9*b*-дигидрокси-4*b*,9*b*-дигидро-10*H*-индено[1,2-*b*][1]бензофуран-10-он синтезированы с высокими (96–98%) выходами нагреванием в ледяной АсОН при 60°C нингидрина с 2-(1-адамантил)-4-метилфенолом и 2,4-ди(*трет*-бутил)фенолом соответственно. Конденсацией бензофуранов, содержащих 1-адамантильный, *трет*-бутильный и карбаматный фрагменты, с 99% этилендиамином при 20°C получены новые производные 2,5-бензодиазоцина с препаративными выходами 80–85%.

Ключевые слова: нингидрин, замещенные фенолы, *N*-замещенные арилкарбаматы, производные индена, бензофурана, 2,5-бензодиазоцина, конденсация.

DOI: 10.31857/S051474922104011X

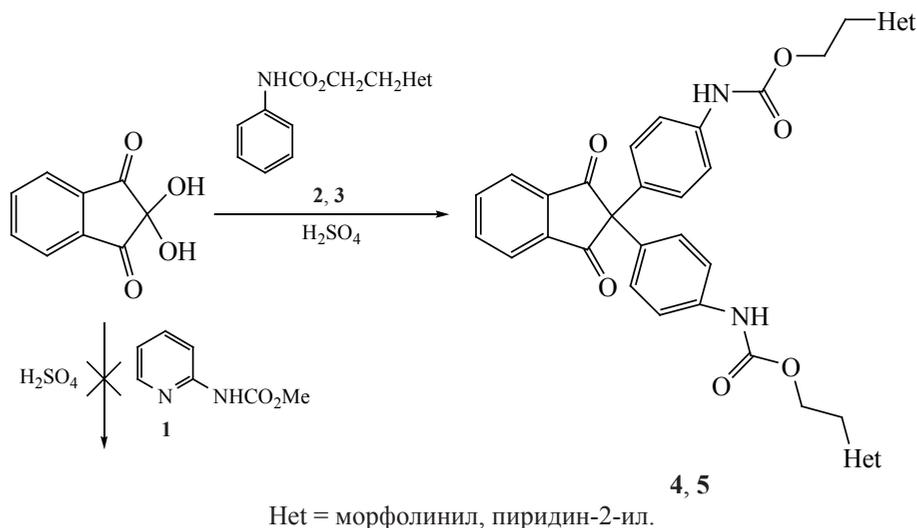
ВВЕДЕНИЕ

Замещенные производные индена – ценные целевые структуры в органической [1–3] и медицинской химии [4–7], поскольку обладают значительным потенциалом биологической активности [8–10] и широко применяются в качестве функциональных материалов [11]. Металлоценовые комплексы с инденовыми лигандами применяются как катализаторы полимеризации олефинов [12, 13]. Кроме того, инденовые скаффолды входят в состав различных природных [14, 15] и синтетических соединений, обладающих биологической ак-

тивностью. Среди них найдены соединения с антипролиферативной активностью [5], многоцелевые агенты для лечения болезни Альцгеймера [6], ингибиторы фосфолипазы А [7], эстрогены [16].

Ранее нами показано, что конденсация нингидрина с метил(этил)-*N*-фенилкарбаматами в присутствии концентрированной серной кислоты при 20°C приводит к образованию метил(этил)-*N*-{4-[2-(4-{[метокси(этокси)карбонил]-амино}фенил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]фенил}карбаматов [17]. С целью изучения границ применимости данного метода синтеза

Схема 1



этих соединений нами изучена возможность введения в указанное превращение метил-*N*-(пиридин-2-ил)карбамата (1), 2-(морфолин-4-ил)этилфенилкарбамата (2) и 2-(пиридин-2-ил)этилфенилкарбамата (3).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что карбамат 1 не вступает в реакцию с нингидрином, что, вероятно, объясняется низкой реакционной способностью пиридинового кольца. В то же время карбаматы 2, 3 легко реагируют с нингидрином с образованием 2-(2-пиридинил)этил-*N*-(4-{1,3-диоксо-2-[4-({2-(2-пиридинил)этокси}карбонил)амино}фенил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил}фенил)карбамата (4) и 2-морфолиноэтил-*N*-{4-[2-(4-{{2-морфолиноэтокси}карбонил)амино}фенил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]фенил}карбамата (5) с выходами 87–89% соответственно (схема 1).

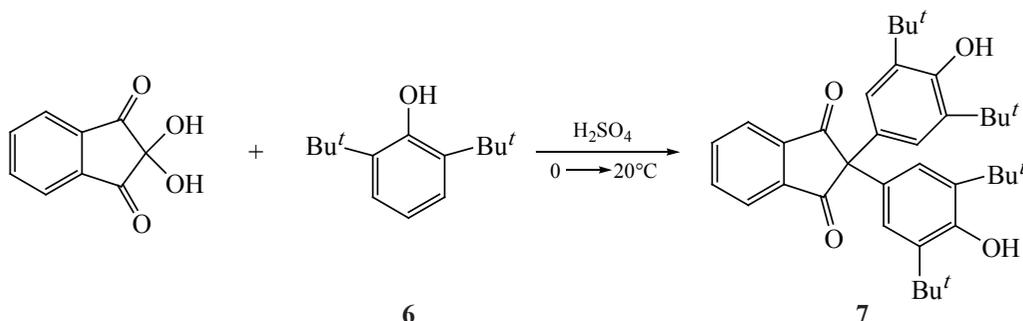
Отметим, что соединения 4, 5 выделяли после разбавления реакционной массы ледяной водой и нейтрализации кислоты концентрированным аммиаком.

Строение 1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инденов, замещенных по положению 2 фенилкарбаматными фрагментами 4, 5, подтверждено методами ИК и ЯМР ¹H спектроскопии. В спектрах ЯМР ¹H присутствуют дублетные сигналы 8 ароматических протонов 2 фенилкарбаматных фрагментов в области 7.20–7.22 и 7.33–7.34 м.д.

В развитие исследований [18] по синтезу новых соединений с потенциальной антиоксидантной активностью изучена конденсация 2,6-ди-*трет*-бутилфенола (6) с нингидрином в присутствии концентрированной серной кислоты при постепенном повышении температуры от 0 до 20°C.

Установлено, что конденсация завершается образованием 2,2-бис[3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гидрок-

Схема 2



сифенил]-1*H*-инден-1,3(2*H*)-диола (7) с выходом 62% (схема 2).

В ИК спектре соединения (7), наряду с полосами поглощения С=С связей бензольных колец, присутствуют полосы поглощения при 3365 и 1690 см⁻¹, обусловленные соответственно валентными колебаниями гидроксильных и карбонильных групп.

В спектре ЯМР ¹H 2,2-бис[3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гидроксифенил]-1*H*-инден-1,3(2*H*)-диола (7), наряду с сигналами протонов инденового фрагмента, имеются синглетные сигналы в области 1.39, 5.34 и 7.07 м.д., обусловленные протонами *трет*-бутильных, гидроксильных групп и ароматическими протонами фенольных фрагментов.

Ранее нами установлено, что кипячение гидроксизамещенных метил-*N*-фенилкарбаматов с нингидрином в ледяной АсОН приводит к образованию метил-*N*-{4*b*,9*b*-дигидрокси-10-оксо-9*b*,10-дигидро-4*bH*-индено[1,2-*b*][1]бензофуран-6(7,8)-ил}-карбаматов [17] с хорошими выходами.

С целью получения новых функционализированных производных индено[1,2-*b*]бензофурана нами изучено взаимодействие нингидрина с 2-(1-адамантил)-4-метилфенолом (8) и 2,4-ди(*трет*-бутил)фенолом (9) в ледяной уксусной кислоте.

На основании изучения строения полученных продуктов методами ИК, ЯМР ¹H спектроскопии установлено, что реакция приводит к получению 6-(1-адамантил)-4*b*,9*b*-дигидрокси-8-метил-4*b*,9*b*-дигидро-10*H*-индено[1,2-*b*]бензофуран-10-она (10) и 6,3-ди(*трет*-бутил)-4*b*,9*b*-дигидрокси-4*b*,9*b*-дигидро-10*H*-индено[1,2-*b*][1]бензофуран-10-она (11) с выходами 96 и 98% соответственно (схема 3).

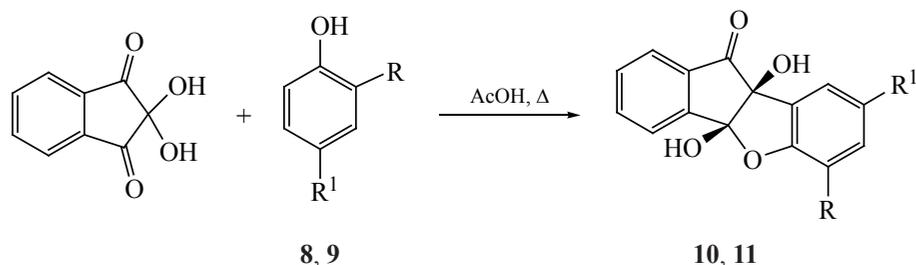
Строение производных бензофурана 10, 11 подтверждено методами ИК и ЯМР ¹H спектроскопии. Так, в спектре ЯМР ¹H бензофурана 10, наряду с протонами бензольных колец, присутствуют 3 синглетных сигнала 15 протонов 1-адамантильного фрагмента (δ 1.83, 2.12, 2.17 м.д.), синглетный сигнал метильной группы (δ 2.32 м.д.), а также синглетные сигналы гидроксильных групп при 3.93 и 4.67 м.д.

Полученные соединения представляют значительный интерес в качестве полупродуктов в синтезе разнообразных гетероциклических соединений, в частности, 2,5-бензодиазацинов [19], обладающих биологической активностью (седативной, антиконвульсантной, бактерицидной, транквилизаторной активностью) [20].

Взаимодействием 6-(1-адамантил)-4*b*,9*b*-дигидрокси-8-метил-4*b*,9*b*-дигидро-10*H*-индено[1,2-*b*]бензофуран-10-она (10), 6,3-ди(*трет*-бутил)-4*b*,9*b*-дигидрокси-4*b*,9*b*-дигидро-10*H*-индено[1,2-*b*][1]бензофуран-10-она (11) и метил-*N*-{4*b*,9*b*-дигидрокси-10-оксо-9*b*,10-дигидро-4*bH*-индено[1,2-*b*][1]бензофуран-6(7,8)-ил}-карбаматов 12–14 с 99% этилендиамином при 20°C в течение 2 ч получены 6-[[3-(1-адамантил)-2-гидрокси-5-метилфенил](гидрокси)метил]-3,4-дигидро-2,5-бензодиазацин-1(2*H*)-он (15), 6-[[3,5-ди(*трет*-бутил)-2-гидроксифенил](гидрокси)метил]-3,4-дигидро-2,5-бензодиазацин-1(2*H*)-он (16) и метил *N*-{2(3,4)-гидрокси-4-[гидрокси(6-оксо-3,4,5,6-тетрагидро-2,5-бензодиазацин-1-ил)-метил]фенил}карбаматы 17–19 с выходами 80–85% (схема 4).

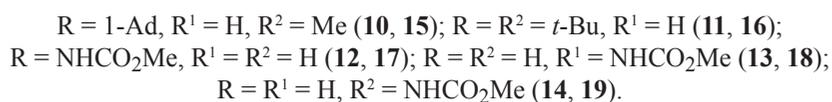
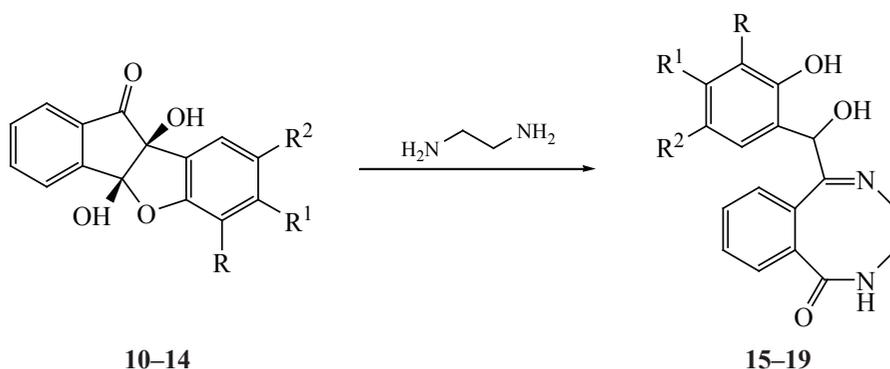
Строение соединений 15–19 подтверждено методами ИК и ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии. В спектрах ЯМР ¹H соединений 15–19 4 протона фраг-

Схема 3



R = 1-Ad, R¹ = Me (8, 10); R = R¹ = *t*-Bu (9, 11).

Схема 4



мента –CH₂–CH₂– 2,5-бензодиазацинового цикла проявляются в виде 2 мультиплетных сигналов в области 3.47–3.60 и 3.73–3.79 м.д.

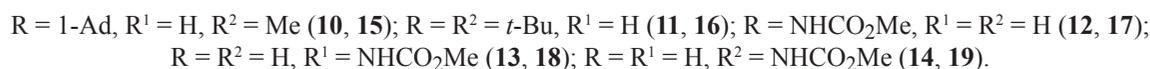
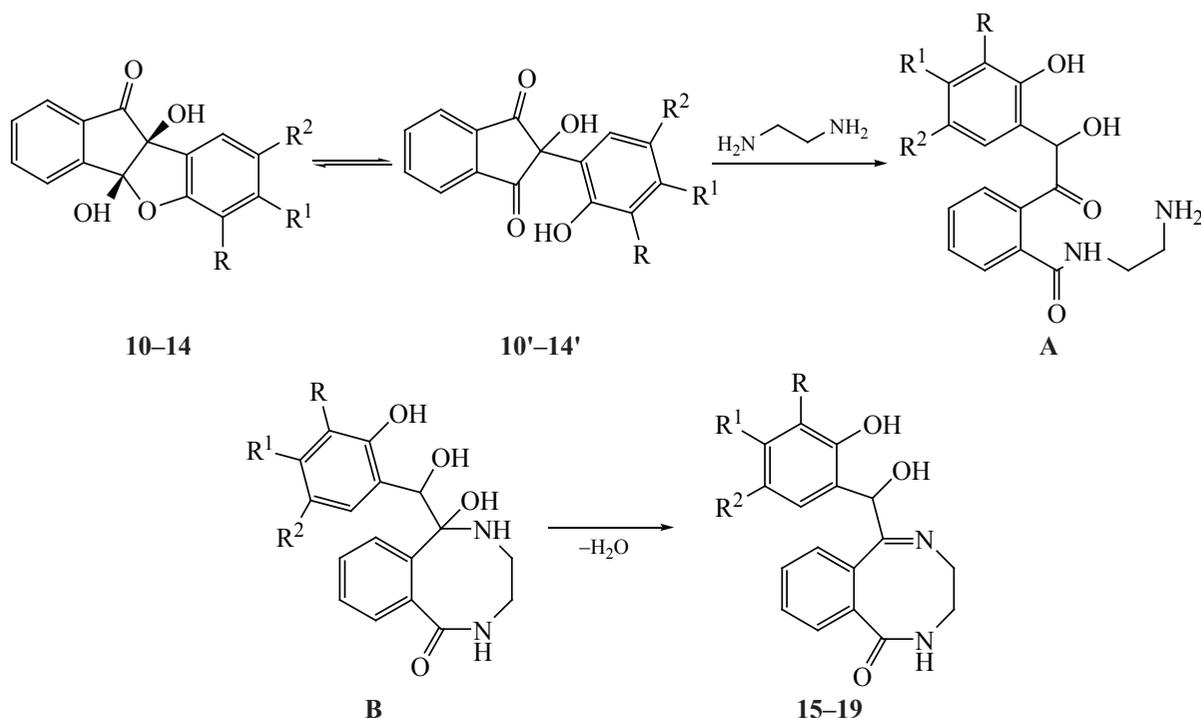
В спектрах ЯМР ¹³C замещенных 2,5-бензодиазацинов **15–19**, наряду с сигналами других атомов углерода, присутствуют сигналы атомов углерода 2 метиленовых групп (δ 39.9–40.1, 40.3 м.д.), сигнал атома углерода, связанного с гидроксигруппой

(δ 73.3–83.1 м.д.), а также сигнал группы C=N (δ 161.5–162.6 м.д.) и карбонильной группы (δ 171.3–176.1 м.д.).

Вероятный механизм реакции представлен на схеме 5.

Нуклеофильная атака атомом азота этилендиамина по карбонильной группе соединений **10–14**, находящийся в таутомерном равновесии с соедине-

Схема 5



ниями **10'**–**14'** [17], приводит к образованию амида **A**, который в результате внутримолекулярной нуклеофильной атаки аминогруппой по другой карбонильной группе превращается в интермедиат **B**, подвергающийся далее дегидратации с образованием восьмичленного цикла производных 2,5-бензодиазоцина **15**–**19**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker DRX 500 (США) (500 и 126 МГц соответственно) в $\text{Me}_2\text{CO}-d_6$ или $\text{DMCO}-d_6$, внутренний стандарт ТМС. ИК спектры измерены на ИК Фурье-спектрофотометре InfraLUMFT-02 (Россия) в интервале 4000–400 cm^{-1} в КВт. Чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 («Chemapol», Чехия), проявление в парах йода. Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400» (Perkin-Elmer, США). В работе использованы коммерческие реактивы фирм «Aldrich», «Sigma», «Alfa Aesar» (США). Синтез метил-*N*-{4b,9b-дигидрокси-10-оксо-9b,10-дигидро-4b*H*-индено[1,2-*b*]-[1]бензофуран-6(7,8)-ил}карбаматов **12**–**14** осуществляли по методике [17].

2-Морфолиноэтил-*N*-{4-[2-(4-{(2-морфолиноэтокси)карбонил}амино)фенил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил}фенил}карбамат (4). К охлажденной до 0°C смеси 0.997 г (5.6 ммоль) нингидрина в 10 мл концентрированной серной кислоты в течение 0.5 ч добавляли 2.8 г (11.2 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)этилфенилкарбамата (**2**), реакционную массу перемешивали при 25°C в течение 8 ч, выливали на 10–12 г льда, кислоту нейтрализовали концентрированным аммиаком и продукт реакции экстрагировали хлороформом (3×15 мл). Экстракт промывали водой, 10%-ным раствором хлорида натрия и сушили безводным сульфатом магния. Растворитель удаляли на ротационном испарителе. Остаток очищали перекристаллизацией из 60% этанола. Выход 3.13 г (87%), бесцветные кристаллы, т.пл. 204–205°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3310 (NH), 1670, 1712 (C=O), 1610, 1585, 1575 (C=C_{аром}). Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 2.22–2.35 м (8H, 2CH₂–N–CH₂), 2.94–3.02 м (4H, 2CH₂), 3.53–3.67 м (8H, 2CH₂–O–CH₂), 4.08 т (4H, 2OCH₂, *J* 5.8 Гц), 7.20 д (4H_{аром}, *J* 8.4 Гц), 7.33 д (4H_{аром}, *J* 8.4 Гц), 7.88

т (2H_{аром}, *J* 7.4 Гц), 8.05 д (2H_{аром}, *J* 7.4 Гц), 9.58 уш.с (2H, 2NH). Найдено, %: С 65.30; Н 5.75; N 8.56. $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_8$. Вычислено, %: С 65.42; Н 5.92; N 8.72.

2-(2-Пиридинил)этил-*N*-(4-{1,3-доксо-2-[4-({2-(2-пиридинил)этокси}карбонил)амино]фенил}-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил}фенил)карбамат (5) получали по приведенной выше методике взаимодействием 0.997 г (5.6 ммоль) нингидрина и 2.72 г (11.2 ммоль) 2-(пиридин-2-ил)этилфенилкарбамата (**3**). Выход 3.1 г (89%), т.пл. 109–110°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3314 (NH), 1675, 1710 (C=O), 1615, 1585, 1574 (C=C_{аром}). Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 3.12 т (4H, 2CH₂, *J* 6.5 Гц), 4.34 т (4H, 2OCH₂, *J* 6.5 Гц), 7.07 т (2H_{аром}, *J* 6.4 Гц), 7.22 д (4H_{аром}, *J* 8.4 Гц), 7.26 д (2H_{аром}, *J* 6.0 Гц), 7.34 д (4H_{аром}, *J* 8.4 Гц), 7.48 т (2H_{аром}, *J* 6.0 Гц), 7.89 т (2H_{аром}, *J* 7.4 Гц), 8.08 д (2H_{аром}, *J* 7.4 Гц), 8.43 д (2H_{аром}, *J* 6.0 Гц), 9.61 уш.с (2H, NH). Найдено, %: С 70.75; Н 4.56; N 9.02. $\text{C}_{37}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: С 70.93; Н 4.79; N 8.95.

2,2-Бис[3,5-ди(трет-бутил)-4-гидрокси-фенил]-1*H*-инден-1,3(2*H*)дион (7). К смеси 0.997 г (5.6 ммоль) нингидрина и 10 мл концентрированной серной кислоты медленно в течение 2 ч при интенсивном перемешивании прибавляли 1.5 г (11.2 ммоль) 2,6-ди-трет-бутилфенола (**6**), поддерживая температуру 0°C, затем реакционную массу перемешивали при 20°C в течение 8 ч, выливали на 30 г измельченного льда. Продукт реакции экстрагировали хлороформом (3×25 мл). Органическую фазу промывали водой, 10%-ным раствором хлорида натрия, сушили безводным сульфатом магния и растворитель удаляли. Выход 1.92 г (62%), кристаллы соломенного цвета, т.пл. 260–262°C (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3365 (OH), 1690 (C=O), 1610, 1576 (C=C_{аром}). Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 1.39 с (36H, 4CMe₃), 5.34 с (2H, OH), 7.07 с (4H_{аром}), 7.89 д (2H_{аром}, *J* 7.2 Гц), 8.10 т (2H_{аром}, *J* 7.2 Гц). Найдено, %: С 79.80; Н 8.13. $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 80.11; Н 8.36.

6-(1-Адамантил)-4b,9b-дигидрокси-8-метил-4b,9b-дигидро-10*H*-индено[1,2-*b*]бензофуран-10-он (10). Смесь 0.356 г (2 ммоль) нингидрина, 0.484 г (2 ммоль) 2-(1-адамантил)-4-метилфенола (**8**) в 10 мл ледяной уксусной кислоты кипятили 3 ч, реакционную массу охлаждали, выли-

вали на лед, выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре водой, сушили на воздухе и перекристаллизовывали из ацетонитрила. Выход 0.77 г (96%), бесцветные кристаллы, т.пл. 280–282°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3370 (ОН), 1675 (C=O), 1608, 1577 (C=C_{аром}). Спектр ЯМР ¹H (ацетон-*d*₆), δ , м.д.: 1.83 с (6H, Ad), 2.12 с (3H, Ad), 2.17 с (6H, Ad), 2.32с (3H, Me), 3.93 с (1H, OH), 4.67 с (1H, OH), 6.87 с (1H_{аром}), 7.02 с (1H_{аром}), 7.40 т (1H_{аром}, *J* 7.5 Гц), 7.68 т (1H_{аром}, *J* 7.5 Гц), 7.78 д (1H_{аром}, *J* 7.5 Гц), 7.83 д (1H_{аром}, *J* 7.5 Гц). Найдено, %: C 77.48; H 6.36. C₂₆H₂₆O₄. Вычислено, %: C 77.61; H 6.47.

6,3-Ди(*трет*-бутил)-4b,9b-дигидрокси-4b,9b-дигидро-10H-индено[1,2-*b*][1]бензофуран-10-он (11) получали аналогично взаимодействием эквивалентных (2 ммоль) количеств нингидрина и 2,4-ди(*трет*-бутил)фенола (9). Выход 0.98 г (98%), т.пл. 194–196°C, бесцветные кристаллы (из хлороформа). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3365 (ОН), 1680 (C=O), 1610, 1575, 1478 (C=C_{аром}). Спектр ЯМР ¹H (ацетон-*d*₆), δ , м.д.: 1.25 с (9H, CMe₃), 1.46 с (9H, CMe₃), 3.92 с (1H, OH), 4.73 с (1H, OH), 7.17 с (1H_{аром}), 7.35 т (1H_{аром}, *J* 7.2 Гц), 7.43 с (1H_{аром}), 7.68–7.81 м (3H_{аром}). Найдено, %: C 75.29; H 6.95. C₂₃H₂₆O₄. Вычислено, %: C 75.41; H 7.10.

6-{[3-(1-Адамантил)-2-гидрокси-5-метил-фенил]гидрокси}метил}-3,4-дигидро-2,5-бензодиазоцин-1(2H)-он (15). Смесь 10 мл 99%-ного этилендиамина и 0.563 г (1.4 ммоль) 6-(1-адамантил)-4b,9b-дигидрокси-8-метил-4b,9b-дигидро-10H-индено[1,2-*b*]бензофуран-10-она (10) перемешивали при комнатной температуре 2 ч, подкисляли 6 н. соляной кислотой до pH 6.0, образовавшийся кристаллический продукт отфильтровывали, промывали на фильтре холодной водой, сушили на воздухе. Выход 0.51 г (82%), кристаллы светло-желтого цвета, т.пл. 138–140°C (из ацетона). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3325 (NH, OH), 1686 (C=O), 1608, 1574, 1476 (C=C_{аром}). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 1.83 с (6H, Ad), 2.12 с (3H, Ad), 2.17 с (6H, Ad), 2.38 с (3H, CH₃), 3.49–3.60 м (2H, CH₂), 3.74–3.79 м (2H, CH₂), 5.89 д (1H, СНОН, *J* 8.9 Гц), 6.02 д (1H, СНОН, *J* 8.9 Гц), 6.25 с (1H_{аром}), 6.75–6.79 м (2H, 1H_{аром}, OH), 7.30 д (1H_{аром}, *J* 7.2 Гц), 7.37–7.43 м (2H_{аром}), 8.39 д (1H_{аром}, *J* 8.0 Гц), 8.88с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆),

δ , м.д.: 20.9 (CH₃), 28.0, 36.5, 37.1, 38.6, 42.8 (C_{Ad}), 39.9, 40.3 (2CH₂), 74.7 (C–OH), 126.7, 128.6, 129.0, 130.9, 131.6, 132.3, 133.9, 134.0, 134.4, 137.9, 153.1 (C_{аром}), 161.5 (C=N), 176.1 (C=O). Найдено, %: C 75.41; H 7.14; N 6.10. C₂₈H₃₂N₂O₃. Вычислено, %: C 75.68; H 7.21; N 6.31.

Аналогично были получены соединения **16–19**.

6-[[3,5-Ди(*трет*-бутил)-2-гидроксифенил]-(гидрокси)метил]-3,4-дигидро-2,5-бензодиазоцин-1(2H)-он (16) получен взаимодействием 0.512 г (1.4 ммоль) соединения **11** с 10 мл 99%-ного этилендиамина. Выход 0.49 г (85%), кристаллы желтого цвета, т.пл. 88–89°C (из ацетона). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3345 (NH, OH), 1685 (C=O), 1610, 1575, 1475 (C=C_{аром}). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 1.28 с (9H, CMe₃), 1.37 с (9H, CMe₃), 3.48–3.59 м (2H, CH₂), 3.74–3.79 м (2H, CH₂), 5.89 д (1H, СНОН, *J* 9.2 Гц), 6.15 д (1H, СНОН, *J* 9.2 Гц), 6.53 с (1H_{аром}), 7.05 с (1H_{аром}), 7.31–7.42 м (4H, 3H_{аром}, OH), 8.40 д (1H_{аром}, *J* 7.7 Гц), 8.90 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 30.2, 31.2 (CMe₃), 34.1 (CMe₃), 40.1, 40.3 (2CH₂), 73.3 (СНОН), 122.4, 126.2, 128.6, 128.9, 131.3, 132.4, 133.6, 134.3, 136.9, 140.6 (C_{аром}), 161.7 (C=N), 176.1 (C=O). Найдено, %: C 73.49; H 7.67; N 6.75. C₂₅H₃₂N₂O₃. Вычислено, %: C 73.53; H 7.84; N 6.86.

Метил-*N*-{2-гидрокси-4-[гидрокси(6-оксо-3,4,5,6-тетрагидро-2,5-бензодиазоцин-1-ил)-метил]фенил}карбамат (17) получен взаимодействием 0.458 г (1.4 ммоль) соединения **12** с 10 мл 99%-ного этилендиамина. Выход 0.42 г (82%), светло-желтые кристаллы, т.пл. 113–116°C (из смеси ацетон–петролейный эфир, 1:2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3370–3310 (NH, OH), 1710, 1687 (C=O), 1610, 1570, 1477 (C=C_{аром}). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 3.47–3.58 м (2H, CH₂), 3.73–3.78 м (2H, CH₂), 3.70 с (3H, NHCO₂Me), 5.90 д (1H, СНОН, *J* 8.9 Гц), 6.02 д (1H, СНОН, *J* 8.9 Гц), 6.58 д (1H_{аром}, *J* 7.6 Гц), 6.94 т (1H_{аром}, *J* 7.6 Гц), 7.34 д (1H_{аром}, *J* 7.9 Гц), 7.34–7.43 м (3H, 2H_{аром}, OH), 7.86 д (1H_{аром}, *J* 7.6 Гц), 8.27 д (1H_{аром}, *J* 7.9 Гц), 8.87 с (1H, NH), 9.59 уш.с (1H, NHCO₂Me). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 40.1, 40.3 (2CH₂), 52.6 (OMe), 83.1 (СНОН), 120.9, 122.4, 125.5, 126.1, 127.1, 128.6, 128.9, 131.2, 131.7, 134.3, 136.4, 145.5 (C_{аром}), 154.3 (NHCO₂Me), 162.6

(C=N), 171.3 (C=O). Найдено, %: С 61.58; Н 5.23; N 11.22. C₁₉H₁₉N₃O₅. Вычислено, %: С 61.78; Н 5.18; N 11.38.

Метил-*N*-{3-гидрокси-4-[гидрокси(6-оксо-3,4,5,6-тетрагидро-2,5-бензодиазоцин-1-ил)-метил]фенил}карбамат (18) получен взаимодействием 0.458 г (1.4 ммоль) соединения **13** с 10 мл 99%-ного этилендиамина. Выход 0.41 г (80%), светло-желтые кристаллы, т.пл. 174–176°C (из смеси ацетон–петролейный эфир, 1:2). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3350–3315 (NH, OH), 1710, 1687 (C=O), 1610, 1571, 1478 (C=C_{аром}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 3.48–3.59 м (2H, CH₂), 3.74–3.79 м (2H, CH₂), 3.70 с (3H, NHCO₂Me), 5.91 д (1H, C_{НОН}, *J* 8.9 Гц), 6.05 д (1H, C_{НОН}, *J* 8.9 Гц), 6.57 д (2H_{аром}, *J* 7.7 Гц), 7.22 с (1H_{аром}), 7.34 д (1H_{аром}, *J* 7.8 Гц), 7.38–7.43 м (3H, 2H_{аром}, OH), 8.43 д (1H_{аром}, *J* 7.8 Гц), 8.89 с (1H, NH), 9.62 уш.с (1H, NHCO₂Me). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 40.1, 40.3 (2CH₂), 52.6 (OMe), 83.1 (C_{НОН}), 102.5, 110.3, 116.2, 128.6, 129.0, 131.1, 131.8, 132.3, 134.3, 134.7, 143.1, 151.4 (C_{аром}), 154.2 (NHCO₂Me), 162.6 (C=N), 171.3 (C=O). Найдено, %: С 61.64; Н 5.01; N 11.14. C₁₉H₁₉N₃O₅. Вычислено, %: С 61.78; Н 5.18; N 11.38.

Метил-*N*-{4-гидрокси-4-[гидрокси(6-оксо-3,4,5,6-тетрагидро-2,5-бензодиазоцин-1-ил)-метил]фенил}карбамат (19) получен взаимодействием 0.458 г (1.4 ммоль) соединения **14** с 10 мл 99%-ного этилендиамина. Выход 0.43 г (83%), светло-желтые кристаллы, т.пл. 140–143°C (из смеси ацетон–петролейный эфир, 1:2). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3365–3315 (NH, OH), 1710, 1685 (C=O), 1608, 1570, 1478 (C=C_{аром}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 3.48–3.59 м (2H, CH₂), 3.74–3.79 м (2H, CH₂), 3.70 с (3H, NHCO₂Me), 5.89 д (1H, C_{НОН}, *J* 8.8 Гц), 6.15 д (1H, C_{НОН}, *J* 8.8 Гц), 6.82 д (1H_{аром}, *J* 8.5 Гц), 6.95 с (1H_{аром}), 7.22 д (1H_{аром}, *J* 8.5 Гц), 7.31 д (1H_{аром}, *J* 7.5 Гц), 7.37–7.43 м (3H, 2H_{аром}, OH), 8.39 д (1H_{аром}, *J* 8.0 Гц), 8.87 с (1H, NH), 9.64 уш.с (1H, NHCO₂Me). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 40.0, 40.3 (2CH₂), 52.60 (OMe), 83.1 (C_{НОН}), 113.7, 113.9, 126.3, 128.5, 128.9, 131.1, 131.3, 120.5, 120.8, 129.4, 136.4, 150.2 (C_{аром}), 154.1 (NHCO₂Me), 162.6 (C=N), 171.3 (C=O). Найдено, %: С 61.60; Н 5.11; N 11.26. C₁₉H₁₉N₃O₅. Вычислено, %: С 61.78; Н 5.18; N 11.38.

ВЫВОДЫ

Осуществлен синтез новых функционально замещенных производных 1*H*-инден-1,3(2*H*)-диона, индено[1,2-*b*]бензофуран-10-она с карбаматным, *трет*-бутильным, 1-адамантильным фрагментами. Конденсацией инденобензофуранов с этилендиамином синтезированы новые 2,5-бензодиазоцины. Полученные соединения могут быть использованы в качестве скаффолдов в создании новых библиотек структурно-разнообразных биологически активных соединений, среди которых могут быть найдены соединения с антиоксидантной активностью.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 19-03-00006 А.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zhou F., Han X., Lu X. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1491–1494. doi 10.1021/jo1023574
- Deng R., Sun L., Li Z. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5207–5210. doi 10.1021/ol702167t
- Wang S., Zhu Y., Wang Y., Lu P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2615–2618. doi 10.1021/ol901033h
- Kolanos R., Siripurapu U., Pullagurla M., Riaz M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1987–1991. doi 10.1016/j.bmcl.2005.02.070
- Karaguni I.-M., Glösenkamp K.-H., Langerak A., Geisen C., Ullrich V., Winde G., Möröy T., Müller O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 709–713. doi 10.1016/S0960-894X(01)00839-3
- Koca M., Yerdelen K.O., Anil B., Kasap Z., Sevindik H., Ozyurek I., Gunesacar G., Turkaydin K. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2016**, *31*, 13–23. doi 10.1080/14756366.2016.1186019
- Hagishita S., Yamada M., Shirahase K., Okada T., Murakami Y., Ito Y., Matsuura T., Wada M., Kato T., Ueno M., Chikazawa Y., Yamada K., Ono T., Teshirogi I., Ohtani M. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3636–3658. doi 10.1021/jm960395q
- Schneider M. R., Ball H. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 75–79. doi 10.1021/jm00151a012
- Antonio D.S., Piera S., Ivana C., Alessandra C., Gianfabio G., Barbara C., Marina M., Antonio L.,

- Claudia M., Giuseppe S., Francesco D.P., Elisabetta D.M., Francesco P. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2646–2654. doi 10.1021/jm040889k
10. Froimowitz M., Wu K. M., Moussa A., Haidar R.M., Jurayj J., George C., Gardner E.L. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4981–4992. doi 10.1021/jm000201d
11. Yang J., Lakshmikantham M.V., Cava M.P., Lorcy D., Bethelot J.R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6739–6742. doi 10.1021/jo991140y
12. Cadierno V., Diez J., Gamasa M.P., Gimeno J., Lastra E. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *193*, 147–205. doi 10.1016/S0010-8545(99)00163-0
13. Taktouk S., Kraiem J.B., Amri H. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 2004–2011. doi 10.1080/00397911.2014.883634
14. Lee B.H., Choi Y.L., Shin S., Heo J.-N. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6611–6618. doi 10.1021/jo2009164
15. Majetich G., Shimkus J.M. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 284–298. doi 10.1021/np9004695
16. Solmssen U.V. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 2370–2375. doi 10.1021/ja01252a034
17. Великородов А.В., Зухайраева А.С., Чабакова А.К., Ковалев В.Б. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 1497–1502. [Velikorodov A.V., Zukhairaeva A.S., Chabakova A.K., Kovalev V.B. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1509–1514.] doi 10.1134/S1070428018100123
18. Осипова В.П., Половинкина М.А., Телекова Л.Р., Великородов А.В., Степкина Н.Н., Берберова Н.Т. *Изв. АН. Сер. хим.* **2020**, *69*, 504–509. [Osipova V.P., Polovinkina M.A., Telekova L.R., Velikorodov A.V., Stepkina N.N., Berberova N.T. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2020**, *69*, 504–509.] doi 10.1007/s11172-020-2790-y
19. Kundu S.K., Das S., Pramanik A. *J. Chem. Res.* **2004**, 781–783. doi 10.3184/0308234043431654
20. Herold P., Herzig J.W., Wenk P., Leutert T., Zbinden P., Fuhrer W., Stutz S., Schenker K., Meier M., Rihs G. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2946–2954. doi 10.1021/jm00015a017

Synthesis of New Functionally Substituted Indene, Benzofuran and 2,5-Benzodiazocin-1(2H)-one

A. V. Velikorodov^{a, b, *}, N. N. Stepkina^a, V. P. Osipova^c, A. S. Zukhairaeva^b, and E. A. Shustova^b

^a Astrakhan State University, pl. Shahumyan, 1, Astrakhan, 414000 Russia

^b Astrakhan State Medical University, ul. Bakinskaya, 121, Astrakhan, 414000 Russia

^c Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences,
prosp. Chekhova, 41, Rostov-on-Don, 344006 Russia

*e-mail: avelikorodov@mail.ru

Received January 11, 2021; revised January 23, 2021; accepted January 25, 2021

The results of a study on the synthesis of new functionally substituted 1*H*-indene-1,3(2*H*)-dione, indenobenzofuran and 2,5-benzodiazocine are presented. Condensation of ninhydrin with 2-(morpholin-4-yl)- and 2-(pyridin-2-yl)ethylphenylcarbamates at 20°C and 2,6-di-*tert*-butylphenol with a gradual increase in temperature from 0 to 20°C in concentrated sulfuric acid the corresponding 2,2-bis-substituted 1*H*-indene-1,3(2*H*)-diones were obtained in 62–89% yields. 6-(1-Adamantyl)-4b,9b-dihydroxy-8-methyl-4b,9b-dihydro-10*H*-indeno[1,2-*b*]benzofuran-10-one and 6,3-di(*tert*-butyl)-4b,9b-dihydroxy-4b,9b-dihydro-10*H*-indeno[1,2-*b*][1]benzofuran-10-one were synthesized in high (96–98%) yields by heating ninhydrin in glacial AcOH at 60°C with 2-(1-adamantyl)-4-methylphenol and 2,4-di(*tert*-butyl)phenol, respectively. Condensation of benzofurans containing 1-adamantyl, *tert*-butyl, and carbamate fragments with 99% ethylenediamine at 20°C gave new 2,5-benzodiazocine derivatives in preparative 80–85% yields.

Keywords: ninhydrin, substituted phenols, *N*-substituted aryl carbamates, derivatives of indene, benzofuran, 2,5-benzodiazocine, condensation

СИНТЕЗ 4-ЗАМЕЩЕННЫХ ПЕРВИЧНЫХ АЛИФАТИЧЕСКИХ АМИНОАНТРАХИНОНОВ И ИХ *in silico* ИССЛЕДОВАНИЯ

© 2021 г. В. И. Шупенюк^{a, *}, N. Amaladoss^b, Т. Н. Тарас^a,
О. П. Сабадах^a, Н. П. Маткивский^a

^a Прикарпатский национальный университет им. Василя Стефаника, кафедра химии среды и химического образования, Украина, 76018 Ивано-Франковск, ул. Шевченко, 57
^b Department of Chemistry, Annai College of Arts and Science, India, 612503 Kumbakonam, Kovilacheri
*e-mail: vasyi.shupeniuk@pnu.edu.ua

Поступила в редакцию 11.01.2021 г.
После доработки 22.01.2021 г.
Принята к публикации 23.01.2021 г.

Новые 4-замещенные 9,10-антрахиноны (8 соединений) с фрагментами первичных аминопроизводных были синтезированы с помощью реакции нуклеофильного замещения Ульмана. На основе 9,10-антрахинона получены триазены, содержащие биогенный амин (моноэтаноламин) в 4-м положении антрахинонового кольца. Структуры синтезированных соединений определяли при помощи LC-MS и ¹³C ¹H-ЯМР-спектроскопии. Синтезированные производные антрахинона оценивали на схожесть с лекарственными препаратами. Соединения с хорошими показателями сходства с лекарственными препаратами были оценены при помощи программы DIGEPred, а взаимодействие между модулированными белками оценивали при помощи STRING. Расшифровка путей их биологического действия была осуществлена при помощи базы данных Киотской энциклопедии генов и геномов.

Ключевые слова: бромаминная кислота, реакция Ульмана, LC-MS, 4-замещенные 9,10-антрахинона, триазены, гены

DOI: 10.31857/S0514749221040121

ВВЕДЕНИЕ

Изначально антрахиноны (AQ) были исторически важными натуральными красителями. Позже было установлено, что трициклическая плоская кольцевая система антрахинонов проявляет довольно широкий спектр важных биологических свойств (рис. 1) [1–2]. В настоящее время они интенсивно изучаются в терапевтических целях как средство против COVID-19 и новых коронавирусов 3CLpro, PLpro [3].

Достаточно большое количество синтезированных производных AQ имеют сульфонатную группу в положении 2. Их получают из натриевой соли бромаминной кислоты **1** (рис. 2). Это соединение базовый исходный материал для синтеза

биологически активных производных AQ, а также множества красителей [4–6]. На самом деле, бромаминная кислота и ее соли наиболее часто используются как промежуточные продукты для синтеза производных AQ, включая кислотные красители, путем замены атома брома в 4-м положении на (арил)алкиламино производные [7–9].

Литературные данные о химических свойствах триазенантрахинонов практически отсутствуют [10–11]. Для моделирования молекулы антрахинона и ввода в ее структуру триазеновой группы, которая выступает известной алкилирующей канцеролитической группой, нами была проведена реакция *N*-азосочетания катиона диазония (**13**) с различными алифатическими и ароматическими аминами.

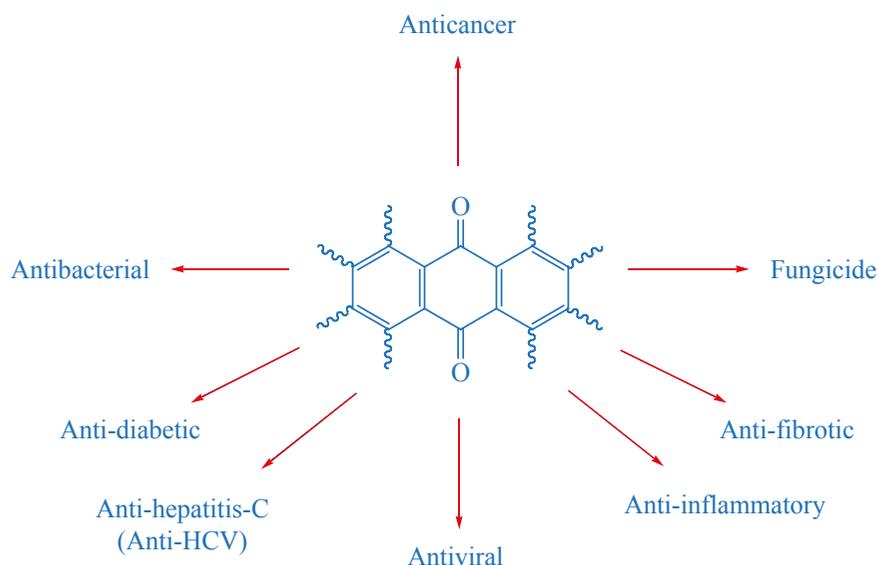


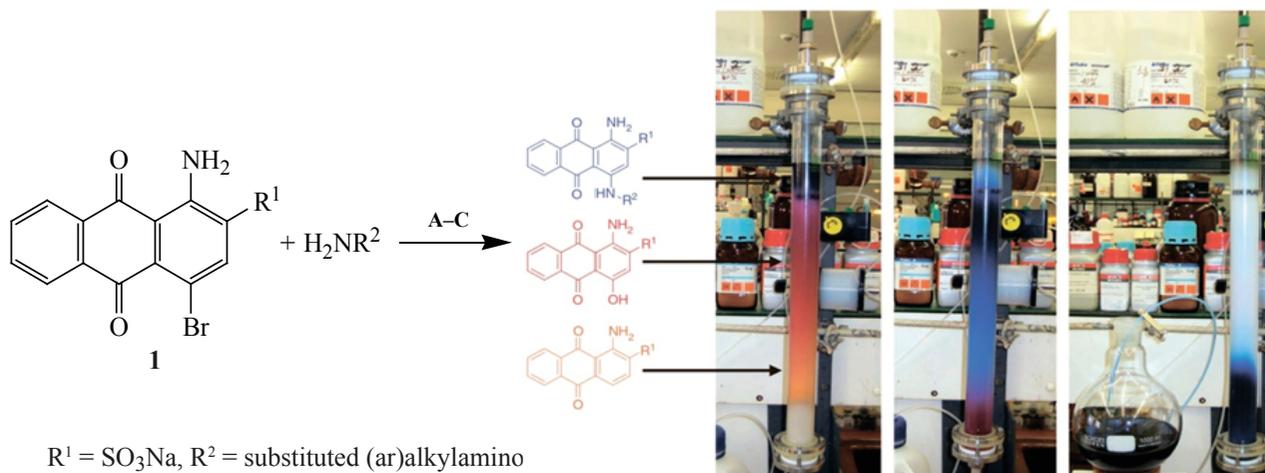
Рис. 1. Биологическое применение производных антрахинона

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При разработке оптимального метода замещения были проанализированы существующие методы замещения брома [12–13] и проведена серия синтезов с моноэтаноламином и бромаминовой кислотой **1** и ее 2-метилпроизводным **2** в различных условиях, но выходы реакции не всегда были удовлетворительными (схема 1).

Из проанализированных методов в нашем случае наиболее эффективным оказался метод получения 1-амино-4-[(2-гидроксиэтил)амино]-9,10-ди-

оксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоновой кислоты в водной среде в присутствии бифункционального катализатора солей Cu (II) и Fe (II) [14]. Выход целевого продукта **5** составил 96% (m/z $[M + H]^+$ 362.0), его структура подтверждена спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C , а состав элементным анализом. В соединении **6** (выход 65%) в спектре ЯМР ^1H наблюдаются химические сдвиги этильной группы при 3.50 и 3.67 м.д. Согласно этому методу было выполнено нуклеофильное замещение брома в бромаминовой кислоте другими первичными аминоалифатическими производными (схема 2).



$R^1 = \text{SO}_3\text{Na}$, $R^2 = \text{substituted (ar)alkylamino}$

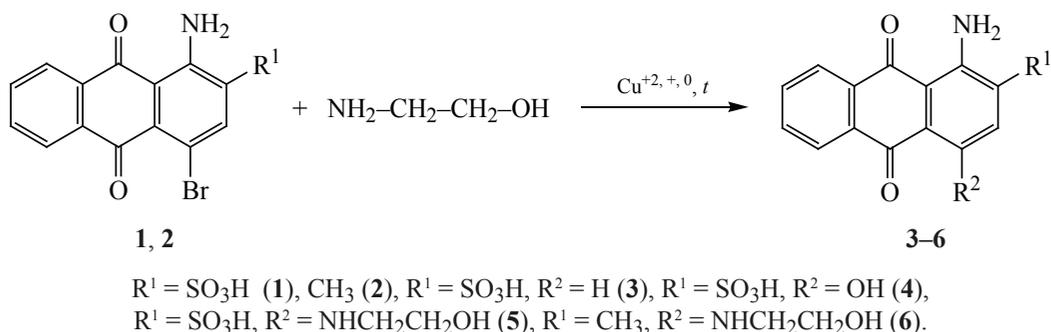
A: CuCl, Na_2CO_3 , Na_2SO_3 , H_2O , rt, 8–24 ч или 120°C, 8–10 ч.

B: CuSO_4 , Na_2CO_3 , H_2O , 120°C, 12–48 ч.

C: phosphate buffer, pH 6–7, Cu^0 , microwave, 100–120°C, 5–24 мин.

Рис. 2. Общий синтез 4-замещенных производных антрахинона

Схема 1



Основным нежелательным продуктом, выявленным почти во всех реакциях, был 1-амино-4-гидрокси-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат (**4**), образующийся в результате атаки конкурентного гидрокси нуклеофила (табл. 1).

Кроме этого, существовала четкая зависимость между рKa и степени чистоты полученных продуктов.

Синтез триазенов. Следующим этапом процесса стала реакция диазотирования ароматического амина **5** (схема 3), проводимая в водной среде с нитритом натрия при кислом рН и температуре 0–5°C [15–16]. Заключительная стадия реакции присоединения аминопроизводных, в результате которой были получены триазены (схема 4).

Синтез триазенов по реакции *N*-азосочетания не всегда проходит легко и зависит от активности

исходных солей диазония, свойств амина с которым происходит реакция соединения и стабильности получаемых продуктов.

Структура триазенов **14–17** полностью подтверждена. В спектрах ¹H-ЯМР этих триазенов сдвиги в ароматической области характерны для структуры ароматического антрахинона и наблюдаются при 7.50–8.70 м.д.

Биоактивность и их показатель сходства с лекарственными препаратами. Среди 12 различных соединений были идентифицированы триазены с хорошими показателями лекарственного сходства. Среди них продукт **17** с молекулярной массой 510.08 получил наивысшую оценку сходства с лекарственным средством +0.06. Детали оценки лекарственного сходства каждого соединения приведены в табл. 2.

Схема 2

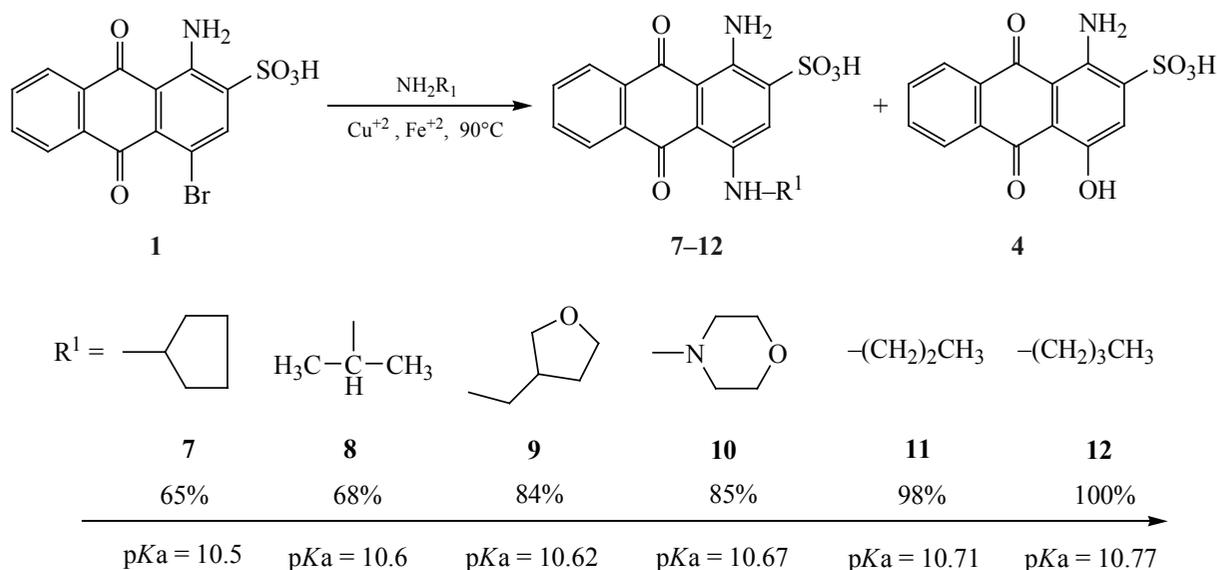
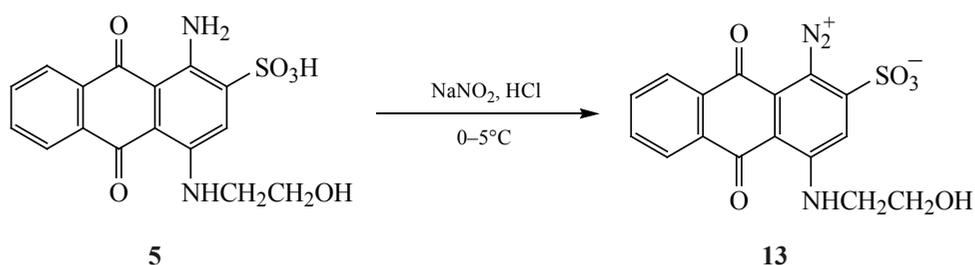


Таблица 1. LC-MS данные полученных продуктов 7–12

№ соединения	Выход, % (чистота полученного продукта)	Примеси гидроксипроизводного 4, %
7	65	25
8	68	20
9	84	15
10	85	5
11	98	1
12	100	–

Схема 3

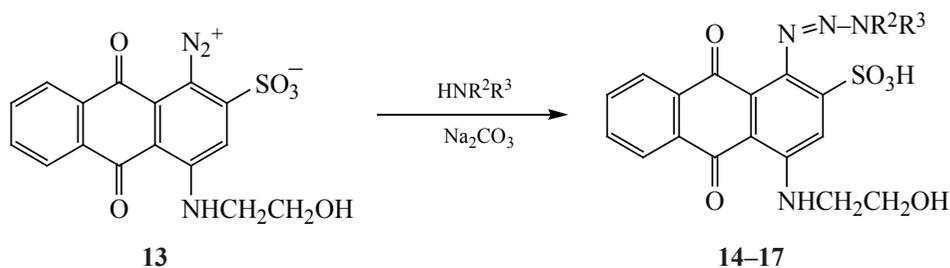


Триазен **14** модулирует наибольшее количество генов – 10. Выявлено влияние на ген (CHEK1), ответственный за сигнальный путь p53, непосредственно участвующей в укреплении иммунной системы. Кроме этого, анализ результатов показал модуляцию 15 различных биологических путей в которых действие на рак в основном модулируются посредством регулирования 3-х генов (SP1, IL23A и NFE2L2). В табл. 3 приведен анализ обогащения генов модулированных белков производными антрахинона с их соответствующими генными кодами. Белок-белковое взаимодействие модулированных белков представлено на рис. 3.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все материалы приобретены из коммерческих источников и использовались без дополнительной очистки. Температуры плавления измерены в открытых капиллярных трубках. Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Varian 400, работающем на частоте 400 МГц. Хромато-масс-спектры регистрировались высокоэффективным жидкостным хроматографом Agilent серии 1100, оснащенным диодной матрицей с масс-селективным детектором Agilent LC/MS, позволяющим быстро переключать режимы положительной/отрицательной ионизации. За ходом реакции следили методом

Схема 4



$\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (**14**), $\text{R}^2, \text{R}^3 = (\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$ (**15**), $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ (**16**),

$\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{HOOC}$ —— (17)

Таблица 2. Сродство синтезированных соединений к лекарственным средствам

№	Молекулярная формула	Молекулярный вес	NHBA	NHBD	Mol LogP	Mol PSA (Å ²)	MolVol (Å ³)	DLS
5	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₆ S	362.06	6	5	-0.57	114.29	307.29	-0.73
6	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃	296.12	3	4	2.76	71.87	288.83	-0.16
7	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₅ S	386.09	5	5	1.40	97.61	340.44	-0.19
8	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₅ S	360.08	5	4	0.72	96.76	317.25	-0.66
9	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₆ S	402.09	6	4	0.24	106.48	355.56	-0.17
10	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₆ S	403.08	7	4	-0.53	110.07	353.50	-0.27
11	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₅ S	360.08	5	4	0.82	97.63	317.22	-0.57
12	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₅ S	374.09	5	4	1.34	97.63	335.12	-0.69
14	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₈ S	450.08	10	5	-0.74	150.24	380.77	-0.79
15	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₆ S	446.13	8	3	1.18	117.64	399.55	-0.60
16	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₇ S	460.11	9	3	0.04	126.10	402.62	-0.23
17	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O ₈ S	510.08	10	5	1.01	155.40	434.50	0.06

ТШХ на пластинах с силикагелем (DC-Fertigfolien ALUGRAM Xtra SILG/UV254, Германия).

Производные антрахинона с хорошими показателями лекарственного сходства были протестированы в DIGEP-Pred [17] для определения «белковых мишеней» (белки с повышенной/пониженной регуляцией) при вероятной активности 0.4. Перечень регулируемых белков был внесен в

Таблица 3. Анализ модулированных белков производными антрахинона

ID путей	Описание	Количество генов	Сопоставление белков в сети
hsa05200	Pathways in cancer	3	SP1, IL23A, NFE2L2
hsa05164	Influenza A	2	NXT2, SP1
hsa05133	Pertussis	2	SP1, IL23A
ko04625	C-type lectin receptor signaling pathway	2	SP1, IL23A
hsa05166	HTLV-I infection	1	CHEK1
hsa05014	Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)	1	SP1
hsa05152	Tuberculosis	1	IL23A
hsa05224	Breast cancer	1	SP1
hsa05204	Chemical carcinogenesis	1	CBR1
hsa05225	Hepatocellular carcinoma	1	NFE2L2
hsa05203	Viral carcinogenesis	1	CHEK1
hsa04216	Ferroptosis	1	GSS
hsa05323	Rheumatoid arthritis	1	IL23A
hsa01524	Platinum drug resistance	1	TOP2A
hsa04115	p53 signaling pathway	1	CHEK1

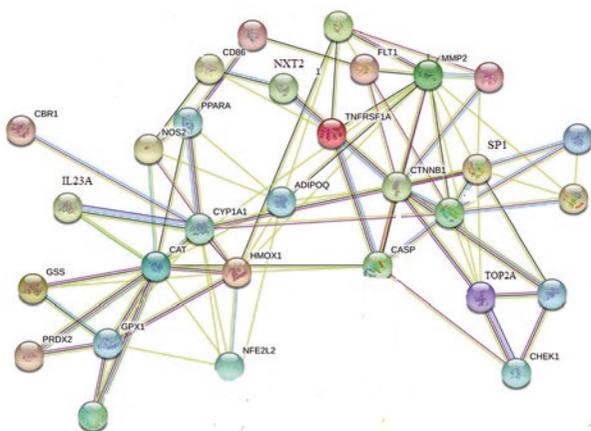


Рис. 3. Белок-белковое взаимодействие регулируемых белков

STRING [18] для идентификации биологического процесса, клеточной функции и молекулярных процессов комбинированного набора генов. Кроме этого, возможные модулированные пути также были идентифицированы в базе данных Киотской энциклопедии генов и геномов.

Общая методика получения 4-замещенных 9,10-антрахинонов 5–12. Бромаминовую кислоту (4.04 г, 0.01 моль), растворяли в 40 мл горячей воды (70–80°C), поочередно добавляли аминопроизводное (0.015 моль), кислотосвязывающий агент натрия бикарбонат (0.02 моль), затем к раствору прибавляли катализаторы сульфат меди (0.05 г) и сульфат железа (0.05 г). Реакционную смесь перемешивали и нагревали до 90°C, поддерживая температуру в течение 4 ч. Течение реакции и ее окончание контролировали методом ТШХ до исчезновения следов бромаминовой кислоты на пластинке (элюент *o*-ксилол–ацетон, 4:6). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, подкисляли концентрированной HCl и фильтровали выпавший осадок, промывая раствором натрия хлорида (20%, 60 мл). Влажный продукт был в основном синего цвета, его растворяли в горячей воде (50 мл) и осаждали концентрированной HCl (3 мл).

1-Амино-4-[(2-гидроксиэтил)амино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоновая кислота (5). Синее твердое вещество, выход 96%, т.пл. 287–289°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.49 д (2H, CH₂), 3.69 д (2H, CH₂), 7.73 с (1H, H³), 7.85 т (2H_{аром}, J 7.7 Гц), 8.25 д (2H_{аром}, J

8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 45.29 (CH₂), 60.24 (CH₂OH), 109.38, 109.67, 121.16, 126.19, 126.36, 132.88, 133.03, 134.43, 134.47, 143.5, 143.79, 145.84 (C_{аром}), 181.17, 182.12 (C=O). Масс-спектр (LC/MS), m/z : 364.0 [$M + \text{H}$]⁺. Найдено, %: С 53.10; Н 4.40; N 6.90; S 7.80. С₁₈H₁₈N₂O₇S. Вычислено, %: С 53.07; Н 4.42; N 6.87; S 7.86. M 364.

1-Амино-4-[(2-гидроксиэтил)амино]-2-метилантрацен-9,10-дион (6). Синее твердое вещество, выход 59%, т.пл. 300°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.30 с (3H, CH₃), 3.50–3.60 м (2H, CH₂), 3.67 д (2H, CH₂, J 5.2 Гц), 7.34 с (1H, H³), 7.68–7.86 м (4H_{аром}). Масс-спектр (LC/MS), m/z : 297.0 [$M + \text{H}$]⁺. С₁₇H₁₇N₂O₃. M 297.

1-Амино-4-[(пропан-2-ил)амино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоновая кислота (8). Синее твердое вещество, выход 68%, т.пл. 260–262°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.10 с (3H, CH₃), 2.20–2.25 м (6H, CH₂), 7.70 т (3H_{аром}), 8.00 с (2H_{аром}), 10.50 с (1H, NH). Масс-спектр (LC/MS), m/z : 361.2 [$M + \text{H}$]⁺. С₁₇H₁₆N₂O₅S. M 361.

1-Амино-4-[(морфолин-2-ил)амино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоновая кислота (10). Синее твердое вещество, выход 85%, т.пл. 282°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.00–2.10 м (4H, CH₂), 3.30–4.00 м (4H, CH₂), 7.70 с (3H_{аром}), 8.20 с (3H, H_{аром}, NH). Масс-спектр (LC/MS), m/z : 406 [$M + \text{H}$]⁺. С₁₈H₁₇N₃O₆S. M 402.

1-Амино-4-(пропиламино)-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоновая кислота (11). Синее твердое вещество, выход 98%, т.пл. 262°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.00 с (3H, CH₃), 1.30–1.35 м (6H, CH₂), 7.80 т (3H_{аром}), 8.20 с (2H_{аром}), 10.80 с (1H, NH). Масс-спектр (LC/MS), m/z : 362.2 [$M + \text{H}$]⁺. С₁₇H₁₆N₂O₅S. M 361.

1-Амино-4-(бутиламино)-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоновая кислота (12). Синее твердое вещество, выход 100%, т.пл. 290–292°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.00 с (3H, CH₃), 1.60 с (2H, CH₂), 7.80 с (3H_{аром}), 8.20 с (2H_{аром}), 10.70 с (1H, NH). Масс-спектр (LC/MS), m/z : 375.5 [$M + \text{H}$]⁺. С₁₈H₁₈N₂O₅S. M 375.

Методика синтеза продукта 13. В круглодонную колбу на 50 мл, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли 4-замещенный 9,10-антрахинон **5** (0.1 ммоль), растворенный в 1М HCl (5.0 мл), затем охлаждали до 0–5°C на ледяной бане с последующим добавлением по каплям NaNO₂ (0.2 ммоль, 2 экв), растворенного в 0.5 мл дистиллированной воды при поддержании температуры в течение 5 мин.

Общая методика синтеза продуктов 14–17. В последующем смеси нагревали до комнатной температуры и добавляли аминокпроизводное (0.15 ммоль) вместе с 5 мл этанола, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре около 30 с. За реакцией следили за изменением цвета, которое наблюдается в ходе реакции – исходный синий цвет реакции становится красным после диазотирования, а конечный продукт имеет пурпурный цвет. За реакцией также следили с помощью RP-TLC с использованием элюента ацетон–вода, 2:3. Затем продукт очищали колоночной хроматографией, используя силикагель с обращенной фазой (RP-18) и воду.

1-[3,3-Бис(2-гидроксиэтил)триаз-1-ен-1-ол]-4-[(2-гидроксиэтил)амино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат кислота (14). Выход 80%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.99 с (4H, CH₂), 3.40 д (4H, CH₂, диэтанол-амин, *J* 11.2 Гц), 3.65 с (4H, CH₂, диэтанол-амин), 5.08 с (OH), 5.25 с (2H, OH, диэтанол-амин), 7.85 с (2H_{аром}), 8.15–8.20 м (2H_{аром}), 8.69 с (2H_{аром}), 9.87 с (1H, NH). Масс-спектр (LC/MS), *m/z*: 360.9 [*M* + H]⁺. C₁₆H₁₂N₂O₆S. *M* 361.

4-[(2-Гидроксиэтил)амино]-1-[(E)-(морфолин-4-ол)диазенил]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоновая кислота (15). Выход 90%. т.пл. > 300°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 3.37 т (1H, CH₂, морфолин), 3.43 т (2H, CH₂, морфолин), 3.70–3.75 м (3H, CH₂, морфолин), 4.95 с (5H, CH₂), 7.62 с (1H, H³), 7.86 с (1H_{аром}), 7.92 т (1H_{аром}, *J* 8.0 Гц), 8.17 д (1H_{аром}, *J* 6.4 Гц), 8.23 д (1H_{аром}, *J* 7.6 Гц), 9.89 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆ + CCl₄), δ, м.д.: 3.46 с (2H, CH₂), 3.73 с (1H, CH₂), 7.67 д (1H, H³, *J* 6.8 Гц), 7.87–7.90 м (2H_{аром}), 8.18 т (1H_{аром}, *J* 6.0 Гц), 8.28 д (1H_{аром}, *J* 4.8 Гц), 9.90 с (1H, OH). Хромато-масс-спектр: *m/z* 460 [*M*]⁺.

1-[3-(Бензойная кислота)триаз-1-ен-1-ол]-4-[(2-гидроксиэтил)амино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоновая кислота (16). Выход 95%, т.пл. > 300°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.10 с (1H, CH₂), 3.46–3.50 м (2H, CH₂, *J* 16.0 Гц), 7.20 д (8H_{аром}, *J* 7.6 Гц), 7.80 д (3H_{аром}, *J* 7.6 Гц), 7.90 с (4H, NH, OH). Хромато-масс-спектр, *m/z*: 466 [*M* – C₂₂H₁₇O₆SN₄]⁺.

1-(3,3-Диэтилтриаз-1-ен-1-ол)-4-[(2-гидроксиэтил)амино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоновая кислота (17). Выход 52%. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.18 с (3H, CH₃), 2.86 д (3H, CH₃ диэтил, *J* 4.8 Гц), 3.40 с (2H, CH₂), 7.66–7.70 м (1H, H³), 8.04–8.30 м (8H_{аром}), 9.01 с (1H, OH). Хромато-масс-спектр, *m/z*: 425.9 [*M*]⁺.

ВЫВОДЫ

Полученные результаты указывают на возможный терапевтический эффект синтезированных 4-замещенных производных антрахинона, базирующихся на компьютерном моделировании, что в будущем требует дальнейшей проверки с использованием разработанных экспериментальных протоколов исследований.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Украины (проект № 0119U103131).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы доступны на <https://www.elibrary.ru>.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hussain H., Al-Harrasi A., Al-Rawahi A., Green I., Csuk R., Ahmed I., Shan A., Abbas G., Rehman N., Ullah R. *Expert Opin. Ther. Patents*. **2015**, 25, 1053–1064. doi 10.1517/13543776.2015.1050793
- Malik E., Muller C. *Med. Res. Rev.* **2016**, 36, 705–748. doi 10.1002/med.21391
- Khanal P., Patil B.M., Chand J., Naaz Y. *Nat. Prod. Bioprospect.* **2020**, 10, 325–335. doi 10.1007/s13659-020-00260-2

4. Baqi Y., Muller C.E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1271–1274. doi 10.1021/ol070102v
5. Baqi Y., Muller C.E. *Nat. Protoc.* **2010**, *5*, 945–953. doi 10.1038/nprot.2010.63
6. Baqi Y., Alzeler K., Koze M., Muller C.E. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3784–3793. doi 10.1021/jm9003297
7. Malik E.M., Baqi Y., Müller C.E. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 2326–2333. doi 10.3762/bioc.11.253
8. Roy S., Large J.R., Akande A.M., Kshatri A., Webb T.I., Domene C., Sergeant G.P., Mchale N.G., Thornbury K.D., Hollywood M.A. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *75*, 426–437. doi 10.1016/j.ejmech.2014.01.035
9. Fiene A., Baqi Y., Malik E.M., Newton P., Li W., Lee S.-Y., Hartland L.E., Muller C.E. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 4363–4371. doi 10.1016/j.bmc.2016.07.027
10. Сабадах О.П., Тарас Т.Н., Лучкевич Е.Р., Новиков В.П. *ЖОрХ.* **2015**, *51*, 287–288. [Sabadakh O.P., Taras T.N., Luchkevich E.R., Novikov V.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 277–278.] doi 10.1134/S1070428015020244
11. Bulgakova N.A., Gornostaev L.M. *J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 1351–1352. doi 10.1023/A:1013164528653
12. Топанов П.А., Машевская И.В., Дмитриев М.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 644–648. [Topanov A.P., Mashevskaya, I.V., Dmitriev M.V., Masli-vets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 719–722.] doi 10.1134/S1070428020040247
13. Kaur G., Utreja D., Jain N., Dhillon N.K. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 113–118. doi 10.1134/S1070428020010182
14. Shupenyuk V.I., Taras T.N., Sabadakh O.P., Luchkevich E.R., Kornii Y. *Fr-Ukr. J. Chem.* **2020**, *8*, 58–65. doi 10.17721/fujcV8I1P58-65
15. Baqi Y., Muller C.E. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6739–6742. doi 10.1016/j.tetlet.2012.09.011
16. Глушкова М.А., Попков С.В., Бурдейный М.Л. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 379–383. [Glushkova M.A., Popkov S.V., Burdeinyi M.L. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 390–394.] doi 10.1134/S1070428020030045
17. Lagunin A., Ivanov S., Rudik A., Filimonov D., Poroikov V. *Bioinformatics.* **2013**, *29*, 2062–2063.
18. Szklarczyk D., Morris J.H., Cook H., Kuhn M., Wyder S., Simonovic M. *Nucleic Acids Res.* **2017**, *45*, 362–368.

Synthesis of 4-Substituted Primary Aliphatic Aminoanthraquinones and *in silico* Studies

V. I. Shupeniuk^{a, *}, N. Amaladoss^b, T. N. Taras^a, O. P. Sabadakh^a, and M. P. Matkivskiy^a

^a Department of the Environment and Chemical Education, Vasyl Stefanyk Precarpathian National University, ul. Shevchenko, 57, Ivano-Frankivsk, 76018 Ukraine

^b Department of Chemistry, Annai College of Arts and Science, Kovilacheri, Kumbakonam, 612506 India
*e-mail: vasyi.shupeniuk@pnu.edu.ua

Received January 11, 2021; revised January 22, 2021; accepted January 23, 2021

New 4-substituted 9,10-anthraquinones (8 compounds) with primary amino derivations fragments were synthesized through the substitution brom of amines using the Ullmann coupling reaction. Obtained triazenes based on 9,10-anthraquinone, which in the 4-position of the anthraquinone ring contain a biogenic amine (monoethanolamine). The structures of the synthesized compounds were determined using LC-MS and 1H NMR spectroscopy. The synthesized anthraquinone derivatives were filtered based on a druglikeness score. Compounds with good druglikeness scores were predicted for their targets using DIGEPred and the interaction among modulated proteins was evaluated using STRING. Further, the associated pathways were recorded concerning the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes pathway database.

Keywords: bromaminic acid, Ullmann reaction, LC-MS, 4-substituted 9,10-anthraquinones, triazenes, genes

УДК 547.724

СИНТЕЗ НОВЫХ ПОЛИСОПРЯЖЕННЫХ СИСТЕМ, СОДЕРЖАЩИХ ИМИНОДИГИДРОФУРАНОВОЕ И АРОМАТИЧЕСКОЕ КОЛЬЦА

© 2021 г. Л. В. Карапетян*, Г. Г. Токмаджян

Ереванский государственный университет, Армения, 0025 Ереван, ул. Алека Манукяна, 1

*e-mail: lkarapetyan@ysu.am

Поступила в редакцию 11.01.2021 г.

После доработки 26.01.2021 г.

Принята к публикации 28.01.2021 г.

Новые полисопряженные системы, содержащие иминодигидрофурановое и ароматическое кольца, успешно синтезированы реакцией 2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов с 4-аминобензогидразидом в среде уксусной кислоты.

Ключевые слова: 2-имино-2,5-дигидрофураны, 4-аминобензогидразид, *N*-замещенные иминодигидрофураны, бис-иминодигидрофураны, полисопряженные системы

DOI: 10.31857/S0514749221040133

Как природные, так и синтетические производные 2-оксо- и 2-имино-2,5-дигидрофуранов обладают широким спектром биологической активности и используются в медицине, сельском хозяйстве, парфюмерии и др. [1–5]. С другой стороны, производные 2-оксо- и 2-имино-2,5-дигидрофуранов представляют большой интерес для органического синтеза, открывая широкие синтетические возможности [6–9].

В продолжение наших исследований в области химии 2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов [10], основываясь на ранее разработанном нами методе [11, 12], мы описали синтез новых полисопряженных систем, содержащих иминодигидрофурановое и ароматическое кольца. Предполагается, что синтез новых соединений этого класса позволит выявить у них новые виды биологической активности.

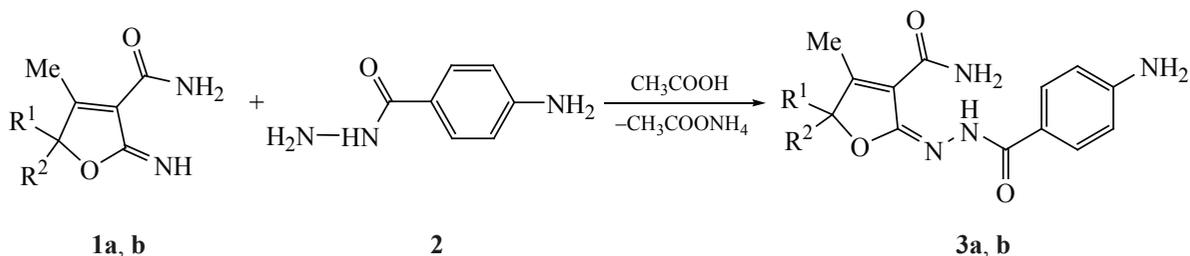
Новые 2-*N*-замещенные иминодигидрофураны **3a**, **b** и бис-иминодигидрофураны **4a**, **b** были получены взаимодействием 2-имино-2,5-дигидрофу-

ран-3-карбоксамидов **1a**, **b** с 4-аминобензогидразидом **2** в среде уксусной кислоты в разных температурных условиях.

Так, при проведении реакции 2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов **1a**, **b** с эквимолярным количеством 4-аминобензогидразида **2** в среде уксусной кислоты в течение 12 ч при комнатной температуре были получены соответствующие 2-*N*-замещенные иминодигидрофураны **3a**, **b** с высокими выходами (схема 1).

При проведении реакции 2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов **1a**, **b** с 4-аминобензогидразидом **2** (мольное соотношение реагентов 2:1) в среде уксусной кислоты при нагревании до 40–50°C в течение 36–38 ч образуются соответствующие бис-иминодигидрофураны **4a**, **b**. С целью сокращения времени проведения этой реакции реакционную смесь кипятили в течение 3 ч. В результате вместо ожидаемых бис-иминодигидрофуранов **4a**, **b** были получены 2-*N*-замещенные иминодигидрофураны **3a**, **b** и 2-оксо-2,5-дигидрофура-

Схема 1



ны **5a, b**. Вероятно, при кипячении реакционной смеси происходит частичный гидролиз исходного иминодигидрофурана **1a, b** и в результате получаются 2-*N*-замещенные иминодигидрофураны **3a, b** и 2-оксо-2,5-дигидрофураны **5a, b** (схема 2).

Строение синтезированных соединений **3a, b** и **4a, b** доказано ЯМР ^1H спектральными методами и данными элементного анализа.

Соединения 3a, b (общая методика). Смесь 2.5 ммоль 2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамиды **1a, b**, 0.38 г (2.5 ммоль) 4-аминобензогидразида **2** и 5 мл уксусной кислоты перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали. К реакционной смеси добавляли воду, выделившийся осадок отфильтровывали, промывали водой.

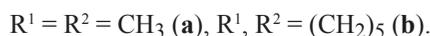
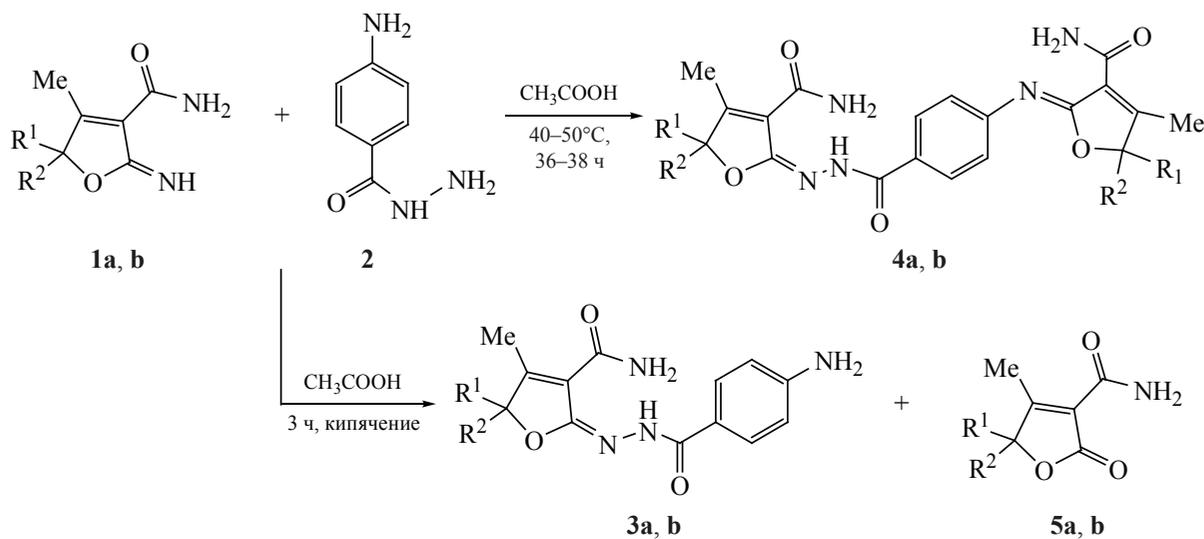
2-[2-(4-Аминобензоил)гидразоно]-4,5,5-триметил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамид (3a).

Выход 0.66 г (88%), т.пл. 258–260°C, R_f 0.60. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.45 с (6H, 2CH₃), 2.38 с (3H, CH₃), 5.30 уш.с (2H, NH₂), 6.60 д (2H, J 8.2 Гц) и 7.35 д (2H, C₆H₄, J 8.2 Гц), 7.18 уш.с (1H) и 8.36 уш.с (1H, CONH₂), 9.28 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 59.94; Н 6.38; N 18.91. C₁₅H₁₈N₄O₃. Вычислено, %: С 59.59; Н 6.00; N 18.53.

2-[2-(4-Аминобензоил)гидразоно]-4-метил-1-окспиро[4.5]дец-3-ен-3-карбоксамид (3b).

Выход 0.75 г (87%), т.пл. 276–278°C, R_f 0.58. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.27–1.29 м (1H), 1.47–1.49 м (2H) и 1.58–1.82 м [7H, (CH₂)₅], 2.38 с (3H, CH₃), 5.30 уш.с (2H, NH₂), 6.60 д (2H, J 8.2 Гц) и 7.35 д (2H, C₆H₄, J 8.2 Гц), 7.18 уш.с (1H) и 8.36 уш.с (1H, CONH₂), 9.28 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 63.41; Н 6.87; N 16.75. C₁₈H₂₂N₄O₃. Вычислено, %: С 63.12; Н 6.48; N 16.37.

Схема 2



Соединения 4а, б (общая методика). Смесь 5 ммоль 2-имино-2,5-дигидро-фуран-3-карбоксамидов **1а, б**, 0.38 г (2.5 ммоль) 4-аминобензогидразидов **2** и 6 мл уксусной кислоты перемешивали при нагревании до 40–50°C в течение 36–38 ч. К реакционной смеси добавляли воду, выделившийся осадок отфильтровывали, промывали водой.

2-(2-{4-[3-Карбамоил-4,5,5-триметилфуран-2(5H)-илиден]гидразинкарбонил}фенилимино)-4,5,5-триметил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамид (4а). Выход 0.86 г (76%), т.пл. 355–357°C, R_f 0.55. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.45 с (12H, 4CH₃), 2.38 с (6H, 2CH₃), 7.20 д (2H, J 8.2 Гц) и 7.80 д (2H, C₆H₄, J 8.2 Гц), 7.50 уш.с (2H), 8.18 уш.с (1H), и 8.36 уш.с (1H, 2CONH₂), 9.98 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 61.30; Н 6.39; N 15.82. C₂₃H₂₇N₅O₅. Вычислено, %: С 60.92; Н 6.00; N 15.44.

2-(2-{4-(3-Карбамоил-4-метил-1-оксапиро[4.5]дец-3-ен-2-илиденамино)бензоил}гидразино)-4-метил-1-оксапиро[4.5]дец-3-ен-3-карбоксамид (4б). Выход 0.95 г (72%), т.пл. 369–371°C, R_f 0.51. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.27–1.30 м (2H), 1.47–1.49 м (4H) и 1.58–1.84 м [14H, (CH₂)₅], 2.38 с (6H, 2CH₃), 7.20 д (2H, J 8.2 Гц) и 7.80 д (2H, C₆H₄, J 8.2 Гц), 7.52 уш.с (2H), 8.20 уш.с (1H), 8.42 уш.с (1H, 2CONH₂), 9.98 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 63.65; Н 6.72; N 14.58. C₂₆H₃₁N₅O₅. Вычислено, %: С 63.27; Н 6.33; N 14.19.

Соединения 3а, б и 5а, б (общая методика). Смесь 5 ммоль 2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов **1а, б**, 0.38 г (2.5 ммоль) 4-аминобензогидразидов **2** и 5 мл уксусной кислоты кипятили 3 ч. При пониженном давлении удаляли растворитель, перекристаллизовывали соединения **5а, б**. К твердому остатку добавляли воду, выделившийся осадок отфильтровывали, промывали водой. Смешанная проба не дает депрессии температуры плавления с описанными выше соединениями **3а, б**.

2-[2-(4-Аминобензоил)гидразино]-4,5,5-триметил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамид (3а). Выход 0.67 г (44%), т.пл. 258–260°C, R_f 0.60.

2-[2-(4-Аминобензоил)гидразино]-4-метил-1-оксапиро[4.5]дец-3-ен-3-карбоксамид (3б). Выход 0.76 г (44%), т.пл. 276–278°C, R_f 0.58.

4,5,5-Триметил-2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамид (5а). Выход 0.40 г (47%), т.пл. 125–126°C (из ксилола). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.45 с (6H, 2CH₃), 2.42 с (3H, CH₃), 7.44 уш.с (1H) и 8.54 уш.с (1H, CONH₂) [13].

4-Метил-2-оксо-1-оксапиро[4.5]дец-3-ен-3-карбоксамид (5б). Выход 0.45 г (43.5%), т.пл. 161–163°C (из октана). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.27–1.30 м (2H), 1.47–1.49 м (4H) и 1.58–1.84 м [14H, (CH₂)₅], 2.42 с (3H, CH₃), 7.44 уш.с (1H) и 8.54 уш.с (1H, CONH₂) [13].

Все реагенты приобретены в фирме Sigma Aldrich и использовались без дальнейшей очистки. Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений сняты на спектрометре Varian Mercury-300 («Varian», США), внутренний стандарт – ТМС. Чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 («Silufol», Чехия) в системе элюентов ацетон–бензол (1:2), проявление парами иода. Температуру плавления определяли на приборе Electrothermal 9100 (Великобритания).

ВЫВОДЫ

Новые полисопряженные системы, содержащие иминодигидрофурановое и ароматическое кольца, успешно синтезированы реакцией 2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов с 4-аминобензогидразидом в среде уксусной кислоты.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аветисян А.А., Токмаджян Г.Г. *Хим. ж. Арм.* **1993**, *46*, 219–236.
2. Аветисян А.А., Токмаджян Г.Г. *Хим. ж. Арм.* **2007**, *60*, 698–712.
3. Bellina F., Rossi R. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1089–1103. doi 10.2174/1385272043370195
4. Hovhannisyan A., Pham T.H., Bouvier D., Piroyan A., Dufau L., Qin L., Cheng Y., Melikyan G., Reboud-Ravaux M., Bouvier-Durand M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 1571–1580. doi 10.1016/j.bmcl.2014.01.072
5. Hayek S., Pietrancosta N., Hovhannisyan A., Alves de Sousa R., Bekaddour N., Ermellino L., Tramontano E., Arnold S., Sardet C., Dairou J., Diaz O., Lot-

- teau V., Nisole S., Melikyan G., Herbeuval J.-P., Vidalain P.-O. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *186*, 111855. doi 10.1016/j.ejmech.2019.111855
6. Акопян Р.М. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 1296–1299. [Накобян Р.М. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1238–1240.] doi 10.1134/S1070428019080268
7. Карапетян Л.В., Токмаджян Г.Г. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 1616–1619. [Karapetyan L.V., Tokmajyan G.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1844–1846.] doi 10.1134/S1070428020080217
8. Акопян Р.М., Айоцян С.С., Агтарян О.С., Меликян Г.С. *ХГС.* **2019**, *55*, 1245–1250. [Накобян Р.М., Hayotsyan S.S., Attaryan H.S., Melikyan G.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 1245–1250.] doi 10.1007/s10593-019-02608-0
9. Аветисян К.С., Галстян Л.Х. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 1075–1078. [Avetisyan K.S., Galstyan L.Kh. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 974–977.] doi 10.1134/S1070428019070091
10. Avetissyan A., Karapetyan L. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 7–19. doi 10.1080/00397910701739022
11. Tokmajyan G.G., Karapetyan L.V. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, *54*, 1630. doi 10.1002/jhet.2713
12. Карапетян Л.В., Токмаджян Г.Г. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 1287–1291. [Karapetyan L.V., Tokmajyan G.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1484–1487.] doi 10.1134/S1070428020080217
13. Аветисян А.А., Татевосян Г.Е., Дангян М.Т. *Арм. хим. ж.* **1971**, *24*, 688–693.

Synthesis of New Polygonjugated Systems, Containing Iminodihydrofuran and Aromatic Rings

L. V. Karapetyan* and G. G. Tokmajyan

Yerevan State University, ul. Aleka Manukyana, 1, Yerevan, 0025 Armenia

*e-mail: lkarapetyan@ysu.am

Received January 11, 2021; revised January 26, 2021; accepted January 28, 2021

New polyconjugated systems, containing iminodihydrofuran and aromatic rings, were successfully synthesized by the reaction of 2-imino-2,5-dihydrofuran-3-carboxamides with 4-aminobenzohydrazide in acetic acid.

Keywords: 2-imino-2,5-dihydrofurans, 4-aminobenzohydrazide, 2-*N*-substituted iminodihydrofurans, bis-iminodihydrofurans, polyconjugated systems

УДК 547.748:785.5.07

СПОСОБ СИНТЕЗА И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ПРОДУКТА АННЕЛИРОВАНИЯ 2-(ФУРАН-2-ИЛ)ТИАЗОЛЬНОГО ФРАГМЕНТА К 1,3-БЕНЗОТИАЗОЛУ

© 2021 г. А. А. Александров*, М. М. Ельчанинов, Д. А. Тишина, Ю. Е. Тараканова, М. Л. Шмановский

ФГБОУ ВО «Южно-Российский государственный политехнический университет (НПИ) им. М.И.Платова», Россия, 346428 Новочеркасск, ул. Просвещения, 132

*e-mail: aaanet1@yandex.ru

Поступила в редакцию 29.12.2020 г.

После доработки 11.01.2021 г.

Принята к публикации 13.01.2021 г.

Ацилированием 1,3-бензотиазол-6-амин фуран-2-карбонилхлоридом в пропан-2-оле синтезирован *N*-(1,3-бензотиазол-6-ил)фуран-2-карбоксамид, обработка которого избытком P₂S₅ в безводном толуоле приводит к соответствующему тиоамиду. При окислении его феррицианидом калия в щелочной среде получен 2-(фуран-2-ил)тиазоло[4,5-*g*][1,3]бензотиазол. Далее продукт аннелирования был введен в реакции электрофильного замещения: нитрование, бромирование, гидроксиметилирование, формилирование, ацилирование. Заместитель вступает исключительно в положение 5 фуранового ядра.

Ключевые слова: 1,3-бензотиазол-6-амин, *N*-(1,3-бензотиазол-6-ил)фуран-2-карбоксамид, карботиоамид, окисление, феррицианид калия, Реакции электрофильного замещения

DOI: 10.31857/S0514749221040145

Синтез и исследование спектральных характеристик органических веществ, обладающих интенсивной флуоресценцией – важное направление, цель которого – создание новых лазерных красителей и зондов для биологических систем. Требования к флуоресцентным красителям предусматривают, с одной стороны, наличие в молекуле фрагмента – флуорофора полициклического строения, обеспечивающего высокий квантовый выход флуоресценции, с другой стороны – присутствие в молекуле группировок, чувствительных к полярности или протонодонорной активности окружения. В литературе практически отсутствуют сведения о получении и свойствах тиазоло[4,5-*g*][1,3]-бензотиазоле, содержащем фурановый фрагмент.

В то же время бис-гетероциклические соединения такого типа представляют интерес как потенциальные биологически активные вещества [1] и органические люминофоры [2].

В настоящей работе мы задались целью разработать или подобрать удобный способ аннелирования 2-(фуран-2-ил)тиазольного фрагмента к 1,3-бензотиазолу. Для этого мы попытались применить метод получения бензотиазолов по Якобсону [3, 4], заключающийся в циклизации тиоамидов бензола в водных растворах щелочей в присутствии феррицианида калия.

Исходный *N*-(1,3-бензотиазол-6-ил)фуран-2-карбоксамид **1** получен нами с выходом 72% при

Схема 1

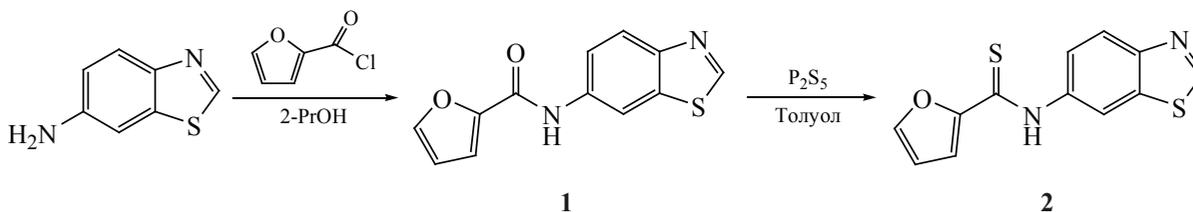
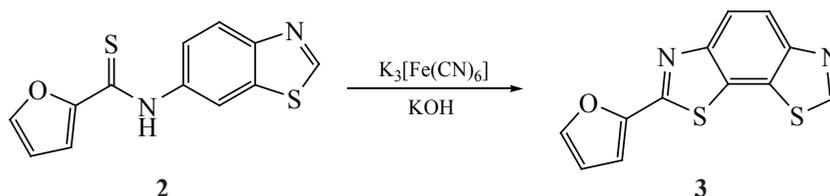


Схема 2



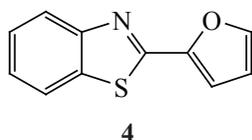
кипячении в пропан-2-оле коммерческого 1,3-бензотиазол-6-амин с фуран-2-карбонилхлоридом. Нагревание соединения **1** с избытком пятисернистого фосфора в безводном толуоле позволяет обменивать кислород карбонильной группы на серу с выходом соединения **2** 65% (схема 1).

Далее соединение **2** растворяли в водном пропан-2-оле, подщелачивали 5%-ным раствором KOH и окисляли реакционную массу 20%-ным водным раствором K₃[Fe(CN)₆]. В результате образуется 2-(фуран-2-ил)тиазоло[4,5-*g*][1,3]бензотиазол **3** с выходом 29% (схема 2).

В спектре ЯМР ¹H соединения **3** сигналы протонов ароматического кольца зафиксированы не в форме синглетов, что стало бы подтверждением 5,6-аннелирования 2-(фуран-2-ил)тиазольного фрагмента к 1,3-бензотиазолу, а в форме дублетов 4 и 5 протонов при δ 7.84, 7.79 м.д. с характерными КССВ 9.0 и 8.4 Гц. Строение соединения **3** установлено на основе следующих рассуждений: химсдвиги 4,5-протонов в нем мало различаются по величине, так как на них оказывают влияние пиридиновые атомы азота двух тиазольных циклов.

Полученный результат говорит об 6,7-аннелировании 2-(фуран-2-ил)тиазольного фрагмента к

Схема 3

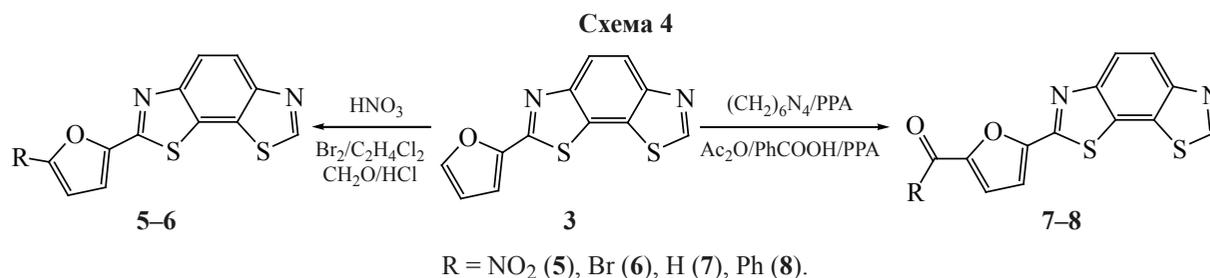


1,3-бензотиазолу, что, по-видимому, связано с влиянием стерического фактора на ориентацию, образующегося при окислении комплексным ионом S-радикала.

Следующей целью нашей работы было изучение относительной реакционной способности 2-(фуран-2-ил)тиазоло[4,5-*g*][1,3]бензотиазола **3** и сравнение её с таковой у бензотиазольного аналога **4** [5] (схема 3).

Для этого соединение **3** было подвергнуто действию электрофильных реагентов: азотной кислоты, брома в дихлорэтане, формалина в присутствии соляной кислоты, уротропина в полифосфорной кислоте (ПФК), уксусного ангидрида в присутствии хлорной кислоты и в ПФК, бензойной кислоты в ПФК (схема 4).

Анализ данных спектров ЯМР ¹H соединений **3** и **4** [5] обнаруживает четкую корреляцию между слабополюсным сдвигом протонов H³ фуранового цикла (7.28 и 7.20 м.д.), обусловленным, прежде всего индукционным эффектом и степенью электроноакцепторного влияния тиазоло[4,5-*g*][1,3]бензотиазольного и бензотиазольного заместителей, которое в последнем случае меньше и поэтому следует ожидать снижения относительной реакционной способности фуранового ядра в соединении **3**. Проведенные превращения подтверждают это предположение. Так, нитрование вещества **3** кипячением в разбавленной азотной кислоте (*d* 1.32 г/см³), аналогично соединению **4**, приводит к образованию 5-нитропроизводного по фурановому кольцу с выходом 69%. В этом случае оно, как



известно, протекает по радикальному механизму. При нитровании дымящей азотной кислотой (d 1.51 г/см³) в полифосфорной кислоте (ПФК) при 20°C также образуется соединение **5**, а при 95°C в отличие от **4** дальнейшего замещения не происходит. Соединение **5**, кроме того, было получено встречным синтезом путем *inco*-замещения брома на нитрогруппу в 2-(5-бромфуран-2-ил)тиазоло[4,5-*g*][1,3]бензотиазоле **6**.

При бромировании бромом в дихлорэтане также происходит замещение в положение 5 фуранового ядра с выходом монобромпроизводного **6** 57%.

В отличие от соединения **4** [5] 2-(фуран-2-ил)тиазоло[4,5-*g*][1,3]бензотиазол **3** не вступает в реакцию гидроксиметилирования кипячением в 40% растворе формальдегида в присутствии каталитических количеств соляной кислоты (d 1.19 г/см³), так как в результате проведения реакции регенерируется исходное соединение **3**. В работе [6] было описано формилирование 2-(фуран-2-ил)бензотиазола **4** реактивом Вильсмайера с выходом 72%, но соединение **3** в таких условиях дает отрицательный результат, поэтому мы воспользовались другим способом, ранее применявшимся для формилирования ароматических соединений, а именно действием на вещество **3** уротропина в ПФК [7]. В результате с выходом не выше 46% получен соответствующий карбальдегид **7**. Бензотиазол **4** образует аналогичный альдегид практически с количественным выходом 95%.

Ацетилирование 2-(фуран-2-ил)тиазоло[4,5-*g*][1,3]бензотиазола **3** в отличие от вещества **4** не удалось осуществить по методу Гарднера [8] действием уксусного ангидрида в ПФК при 60–80°C в результате регенерации исходного соединения **3**. Однако, бензоилирование соединения **3**, но при более высокой температуре 160–170°C действием

бензойной кислоты в ПФК приводит к 5-бензоилкетону **8** с выходом 37%. Аналогичный кетон соединения **4** получен с выходом 47%.

***N*-(1,3-бензотиазол-6-ил)фуран-2-карбоксамид (1)**. Растворяли 9.01 г (0.06 моль) 1,3-бензотиазол-6-амин в 50 мл пропан-2-ола после чего к полученному раствору прибавляли 7.83 г (0.06 моль) фуран-2-карбонилхлорида. Смесь нагревали до кипения в течение 2 ч, затем выливали в 50 мл воды, нейтрализовали до слабощелочной реакции раствором аммиака и ставили в холодильник на 24 ч. Выделившийся осадок соединения **1** отфильтровывали и кристаллизовали из пропан-2-ола. Выход бесцветных кристаллов 10.55 г (72%), т.пл. 172–173°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3263 ср (NH), 1683 с (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 6.69–6.70 м (1H, H⁴_{фуран}), 7.32 д (1H, H³_{фуран}, *J* 3.5 Гц), 7.43 д (1H, H⁵_{арил}, *J* 8.7 Гц), 7.56 с (1H, H⁷_{арил}), 7.92 д (1H, H⁵_{фуран}, *J* 0.9 Гц), 8.11 д (1H, H⁴_{арил}, *J* 8.4 Гц), 9.30 с (1H, H²_{тиазол}), 10.21 с (1H, NH). Найдено, %: С 59.22; Н 3.43; N 11.29. С₁₂H₈N₂O₂S. Вычислено, %: С 59.01; Н 3.30; N 11.47.

***N*-(1,3-бензотиазол-6-ил)фуран-2-карботиоамид (2)**. К раствору 10.50 г (0.043 моль) соединения **1** в 50 мл безводного толуола прибавляли 5.55 г (0.025 моль) пентисернистого фосфора. Смесь нагревали до кипения 3 ч, затем охлаждали и испаряли толуол. Желтый продукт **2** кристаллизовали из водного пропан-2-ола. Выход 7.27 г (65%), т.пл. 218–219°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3358 ш (NH), 1241 с (C=S). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 6.68–6.70 м (1H, H⁴_{фуран}), 7.31 д (1H, H³_{фуран}, *J* 3.6 Гц), 7.42 д (1H, H⁵_{арил}, *J* 8.5 Гц), 7.55 с (1H, H⁷_{арил}), 7.61 д (1H, H⁵_{фуран}, *J* 0.9 Гц), 8.08 д (1H, H⁴_{арил}, *J* 8.4 Гц), 8.27 с (1H, NH), 9.26 с (1H, H²_{тиазол}). Найдено, %: С 55.49; Н 2.87; N 10.89. С₁₂H₈N₂O₂S₂. Вычислено, %: С 55.36; Н 3.10; N 10.76.

2-(Фуран-2-ил)тиазоло[4,5-g][1,3]бензотиазол (3). Растворяли в 15 мл пропан-2-ола 7.03 г (0.027 моль) соединения **2** после чего добавляли 15 мл 2%-ного гидроксида калия, в полученную массу постепенно приливали 50 мл теплого водного раствора $K_3[Fe(CN)_6]$, содержащего 27.64 г (0.084 моль) соли. Смесь тщательно перемешивали и оставляли стоять при комнатной температуре на ночь, выпавший осадок вещества **3** отделяли и кристаллизовали из водного спирта. Получены бесцветные кристаллы. Выход 2.02 г (29%), т.пл. 202–203°C. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.78–6.80 м (1H, $H^4_{\text{фуран}}$), 7.34 д (1H, $H^3_{\text{фуран}}$, J 3.6 Гц), 7.79 д (1H, $H^5_{\text{арил}}$, J 8.4 Гц), 7.84 д (1H, $H^4_{\text{арил}}$, J 9.0 Гц), 7.95 д (1H, $H^5_{\text{фуран}}$, J 1.5 Гц), 9.30 с (1H, $H^2_{\text{тиазол}}$). Найдено, %: С 56.03; Н 2.19; N 11.07. $C_{12}H_6N_2OS_2$. Вычислено, %: С 55.80; Н 2.34; N 10.84.

2-(5-Нитрофуран-2-ил)тиазоло[4,5-g][1,3]бензотиазол (5). Раствор 0.258 г (1 ммоль) соединения **3** в 15 мл азотной кислоты (d 1.42 г/см 3) нагревали до кипения 3 ч. Затем реакционную массу выливали в 100 мл холодной воды, выпавший осадок отделяли и промывали 2-3 раза небольшим количеством холодной воды. Выход 0.21 г (69%), т.пл. 213–214°C. Желтые кристаллы из пропан-2-ола. ИК спектр, ν , см $^{-1}$: 1528 ($\nu_{\text{ас}} NO_2$), 1355 ($\nu_s NO_2$). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.68 д (1H, $H^3_{\text{фуран}}$, J 3.6 Гц), 7.79 д (1H, $H^3_{\text{фуран}}$, J 3.6 Гц), 7.85 д (1H, $H^5_{\text{арил}}$, J 9.0 Гц), 7.93 д (1H, $H^4_{\text{арил}}$, J 9.3 Гц), 9.32 с (1H, $H^2_{\text{тиазол}}$). Найдено, %: С 47.45; Н 1.48; N 14.11. $C_{12}H_5N_3O_3S_2$. Вычислено, %: С 47.52; Н 1.66; N 13.85.

2-(5-Бромфуран-2-ил)тиазоло[4,5-g][1,3]бензотиазол (6). К раствору 0.258 г (1 ммоль) соединения **3** в 10 мл дихлорэтана прибавляли 0.48 г (3 ммоль) брома. Смесь кипятили 3 ч, затем испаряли дихлорэтан, а остаток нейтрализовали раствором аммиака. Кристаллы отделяли и кристаллизовали из водного пропан-2-ола. Выход 0.19 г (57%), т.пл. 137–138°C. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.63 д (1H, $H^4_{\text{фуран}}$, J 3.6 Гц), 7.32 д (1H, $H^3_{\text{фуран}}$, J 3.6 Гц), 7.77 д (1H, $H^5_{\text{арил}}$, J 9.0 Гц), 7.84 д (1H, $H^4_{\text{арил}}$, J 9.3 Гц), 9.28 с (1H, $H^2_{\text{тиазол}}$). Найдено, %: С 42.56; Н 1.33; N 8.49. $C_{12}H_5BrN_2OS_2$. Вычислено, %: С 42.74; Н 1.49; N 8.31.

5-Тиазоло[4,5-g][1,3]бензотиазол-2-илфуран-2-карбальдегид (7). Перемешивали 0.258 г

(1 ммоль) соединения **3** и 0.42 г (3 ммоль) уротропина в 5 г полифосфорной кислоты при 110–120°C в течение 6 ч. Затем реакционную массу разбавляли 10 мл воды и осторожно нейтрализовали раствором аммиака. Выделившийся продукт реакции экстрагировали 15 мл хлороформа и хроматографировали на колонке (h 10 см, d 2.5 см) с оксидом алюминия, элюируя хлороформом. Соединение **7** кристаллизовали из этанола. Выход 0.13 г (46%) желтых кристаллов с т.пл. 181–182°C. ИК спектр, ν , см $^{-1}$: 1682 с (C=O). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.43 д (1H, $H^4_{\text{фуран}}$, J 3.8 Гц), 7.50 д (1H, $H^3_{\text{фуран}}$, J 3.8 Гц), 7.83 д (1H, $H^5_{\text{арил}}$, J 8.9 Гц), 7.91 д (1H, $H^4_{\text{арил}}$, J 9.1 Гц), 9.30 с (1H, $H^2_{\text{тиазол}}$), 9.73 с (1H, CHO). Найдено, %: С 54.71; Н 1.98; N 9.63. $C_{13}H_6N_2O_2S_2$. Вычислено, %: С 54.53; Н 2.11; N 9.78.

Фенил-(5-тиазоло[4,5-g][1,3]бензотиазол-2-ил-фуран-2-ил)метанон (8). Смесь 0.258 г (1 ммоль) соединения **3** и 0.37 г (3 ммоль) бензойной кислоты в 5 г ПФК перемешивали 10 ч при 150–160°C. Далее выделение продукта реакции проводили аналогично соединению **7**. Соединение **8** кристаллизовали из пропан-1-ола. Выход 0.13 г (37%) кремовых кристаллов с т.пл. 141–142°C. ИК спектр, ν , см $^{-1}$: 1676 с (C=O). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.42 д (1H, $H^4_{\text{фуран}}$, J 3.6 Гц), 7.52 д (1H, $H^3_{\text{фуран}}$, J 3.6 Гц), 7.55 т (3H, $H^{3,4,5}_{\text{арил}}$, J 7.5 Гц), 7.81 д (1H, $H^5_{\text{арил}}$, J 8.9 Гц), 7.88 д (1H, $H^4_{\text{арил}}$, J 9.1 Гц), 7.92 д (2H, $H^{2,6}_{\text{арил}}$, J 7.2 Гц), 9.27 с (1H, $H^2_{\text{тиазол}}$). Найдено, %: С 61.93; Н 3.09; N 8.17. $C_{18}H_{10}N_2O_2S_2$. Вычислено, %: С 61.70; Н 2.88; N 7.99.

ИК спектры регистрировали на спектрометре Specord 75IR в вазелиновом масле, спектры ЯМР 1H записаны на приборе Varian Unity 300 (300 МГц, ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ТМС). Ход реакции контролировали при помощи ТСХ на пластинах с Al_2O_3 II степени активности по Брокману, проявление парами иода (элюент – CH_2Cl_2 , $CHCl_3$). Элементный анализ проводили на анализаторе Perkin Elmer 2400. Температуры плавления определяли капиллярным методом на приборе ПТП.

ВЫВОДЫ

Впервые успешно осуществлен способ 6,7-аннелирования 2-(фуран-2-ил)тиазольного фрагмен-

та к бензотиазолу. Изучена относительная реакционная способность полученного 2-(фуран-2-ил)-тиазоло[4,5-*g*][1,3]бензотиазола при действии электрофильных реагентов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sherman W.R., Dickson D.E. *J. Org. Chem.* **1962**, *4*, 1351–1355. doi 10.1021/jo01051a053
2. Marujama T., Kuroki N., Konishi K. *Nippon Kagaku Zasshi.* **1965**, *68*, 2428–2433.
3. Jacobson P. *Ber.* **1886**, *19*, 1067–1077. doi 10.1002/cber.188601901239
4. Fărcășan V., Makkay C. *Acad. Rep. Populare Române, Filiala Cluj, St. Cerc. Chim.* **1959**, *10*, 145–150.
5. Мельникова Е.Б., Ельчанинов М.М., Милов А.А., Лукьянов Б.С. *ХГС.* **2006**, *44*, 1331–1338. [Melnikova E.B., El'chaninov M.M., Milov A.A., Lukiyanov B.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, *44*, 1070–1076.] doi 10.1007/S10593-008-0156-8
6. Корнилов М.Ю., Рубан Е.М., Федчук В.Н., Старинская Е.В., Бузник М.В. *ЖОрХ.* **1973**, *9*, 2577–2580.
7. Denton D.A., Suschitzky H. *J. Chem. Soc.* **1963**, 4741–4743. doi 10.1039/JR9630004741
8. Gardner P.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *76*, 4550–4554.

Method of Synthesis and Reactivity Anneling Product 2-(Furan-2-yl)thiazol Fragment to 1,3-Benzothiazole

A. A. Aleksandrov*, M. M. Elchaninov, D. A. Tishina, Yu. E. Tarakanova, and M. L. Shmanovsky

*South-Russian state polytechnic university (NPI) named after M.I. Platov,
ul. Prosvescheniya, 132, Novocherkassk, 346428 Russia
e-mail: aaanet1@yandex.ru

Received December 29, 2020; revised January 11, 2021; accepted January 13, 2021

N-(1,3-benzothiazol-6-yl) furan-2-carboxamide was synthesized by acylation of 1,3-benzothiazol-6-amine with furan-2-carbonyl chloride in propan-2-ol, the treatment of which with an excess of P₂S₅ in anhydrous toluene leads to the corresponding thioamide. Its oxidation with potassium ferricyanide in an alkaline medium yielded 2-(furan-2-yl)thiazolo[4,5-*g*][1,3]benzothiazole. Further, the annelation product was introduced into electrophilic substitution reactions: nitration, bromination, hydroxymethylation, formylation, acylation. The substituent enters exclusively into position 5 of the furan nucleus.

Keywords: 1,3-benzothiazol-6-amine, *N*-(1,3-benzothiazol-6-yl)furan-2-carboxamide, carbothioamide, oxidation, potassium ferricyanide, electrophilic substitution reactions

УДК 547.379

ОДНОРЕАКТОРНЫЙ СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ 2,6-ДИПИРИДИНОНИЙ-9-СЕЛЕНАБИЦИКЛО[3.3.1]- НОНАНОВ

© 2021 г. М. В. Мусалов, С. А. Живетьева, В. А. Потапов*, С. В. Амосова

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

*e-mail: v.a.potapov@mail.ru

Поступила в редакцию 15.12.2020 г.

После доработки 24.12.2020 г.

Принята к публикации 26.12.2020 г.

На основе дибромида селена, циклооктадиена и замещенных пиридинов разработан однореакторный метод синтеза неизвестных ранее функциональных производных 2,6-дипиридиновых-9-селенабицикло[3.3.1]нонана с выходами 90–98%.

Ключевые слова: дибромид селена, циклооктадиен, производные пиридина, пиридиновые соли, селенабицикло[3.3.1]нонан

DOI: 10.31857/S0514749221040157

Разработка препаратов мягкой метаболической коррекции для модификации пост-терапевтических реакций организма, таких как аллергия, интоксикация, лекарственный гепатит и др. представляет актуальную задачу. Одним из биохимических процессов, ассоциированных с этими реакциями, выступает окислительный стресс, который развивается в результате повышенной генерации клетками активных форм кислорода. В число субстанций, снижающих патологическое влияние окислительного стресса на гомеостаз, входят селенорганические соединения [1–4]. Препараты селена хорошо зарекомендовали себя в качестве антиоксидантов [5–7].

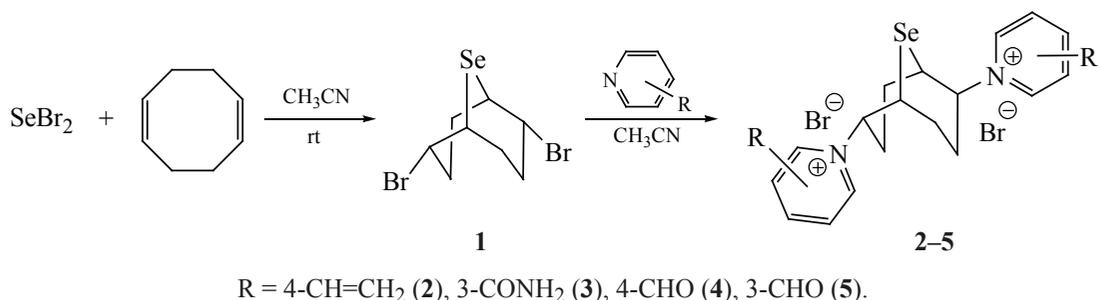
Ранее с нашим участием впервые проведены исследования биологической активности дибромида 2,6-дипиридиновых-9-селенабицикло[3.3.1]нонана в качестве препарата метаболической коррекции и изучено его влияние на иммуногенез [8]. Установлено, что это соединение значительно задерживает развитие патологических реакций организма экспериментальных животных под влия-

нием туляремийной вакцины, на порядок снижает реактогенность бруцеллезной вакцины и служит перспективным препаратом для метаболической коррекции [8].

Дибромид 2,6-дипиридиновых-9-селенабицикло[3.3.1]нонана получен нами взаимодействием с пиридином 2,6-дибром-9-селенабицикло[3.3.1]нонана (1) [8, 9]. Последнее соединение синтезировано реакцией трансаннулярного присоединения дибромида селена к 1,5-циклооктадиену [10]. Из дихлорида селена и 1,5-циклооктадиена получен 2,6-дихлор-9-селенабицикло[3.3.1]нонан, который использован в реакциях нуклеофильного замещения для оценки относительного эффекта анхимерного содействия атомов селена, серы и азота путем измерения скоростей реакции [11]. Установлено, что эффект анхимерного содействия атома селена более чем на порядок превосходит анхимерный эффект атомов серы и азота.

Разработка методов синтеза соединений, перспективных в качестве препаратов для метаболи-

Схема 1



ческой коррекции, в том числе аналогов дибромида 2,6-дипиридиновой 9-селенабицикло[3.3.1]нонана, — актуальная задача.

С целью развития данного направления исследований нами разработан эффективный одnoreакторный метод синтеза производных дибромида 2,6-дипиридиновой-9-селенабицикло[3.3.1]нонана **2-5** из дибромида селена, *цис,цис*-1,5-циклооктадиена и пиридинов, содержащих различные по природе функциональные группы: винильную, амидную и альдегидную (схема 1).

Первая стадия процесса представляет собой трансаннулярное присоединение дибромида селена к *цис,цис*-1,5-циклооктадиену (эквимольное соотношение реагентов) с образованием промежуточного селенабицикло[3.3.1]нонана **1**, который без выделения используется в дальнейших реакциях нуклеофильного замещения с функциональными пиридинами. Первая стадия проводится в растворе ацетонитрила при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавляется производное пиридина **2-5** (двукратный мольный избыток по отношению к соединению **1**) и смесь нагревается до кипения в течение 8 ч. Продукт в виде дипиридиновой соли выпадает из реакционной смеси в виде осадка, который отделяют и сушат в вакууме.

Применение одnoreакторного двухстадийного метода позволяет синтезировать дибромид 2,6-бис(4-винилпиридиновой)-9-селенабицикло[3.3.1]нонана (**2**) из дибромида селена, *цис,цис*-1,5-циклооктадиена и 4-винилпиридина с практически количественным выходом (98%). При использовании никотинамида получен дибромид 2,6-бис(пиридиновой-3-карбамид)-9-селенабицикло[3.3.1]нонана (**3**) с выходом 96%. Несколько

меньшие выходы продуктов **4, 5** (90–93%) получены в реакциях с пиридинами, содержащими альдегидную группу в положениях 3 и 4 пиридинового кольца. Можно предполагать, что небольшое снижение выхода продуктов в этом случае – результат проявления электроакцепторных свойств альдегидной группы, которая снижает нуклеофильность атома азота в пиридиновом цикле.

При проведении реакции гетероцикла **1** с 4-винилпиридином при нагревании в ацетонитриле продукт **2** получен с таким же выходом (98%), как и с помощью одnoreакторного метода. Одnoreакторный способ получения продуктов **2-5** более удобен, чем синтез этих соединений реакцией гетероцикла **1** с пиридинами. Метод позволяет исключить выделение промежуточного продукта **1** из реакционной смеси и синтезировать целевые соединения с высокими выходами (90–98%). Следует отметить, что вторую стадию реакции можно также проводить при комнатной температуре с увеличением времени реакции до 40 ч (выход продуктов **2-5** составляет при этом 87–94%).

Дибромид 2,6-бис(4-винилпиридиновой)-9-селенабицикло[3.3.1]нонана (2). К раствору циклооктадиена (0.22 г, 2 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при перемешивании в течение 15 мин добавили по каплям раствор дибромида селена (0.48 г, 2 ммоль) в ацетонитриле (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и добавили раствор 4-винилпиридина (0.42 г, 2 ммоль) в ацетонитриле (3 мл). Смесь нагревали до кипения при перемешивании в течение 8 ч. Образовавшийся осадок отделяли, промывали хлористым метиленом (10 мл), сушили в вакууме до постоянного веса. Получили соединение **2**, выход 1.09 г (98%), белый порошок, т.пл. 168–170°C. Спектр ЯМР ¹H,

δ , м.д. (J , Гц): 2.23–2.30 м (2H, CH₂), 2.37–2.44 м (2H, CH₂), 2.49–2.54 м (4H, CH₂), 3.51–3.56 м (2H, CHSe), 5.73–5.79 м (2H, CH₂N), 6.06 д (2H, =CH₂, J 11.3), 6.72 д (2H, =CH₂, J 17.3), 7.09 д.д (2H, =CH, J 11.3, 17.3), 8.34 д (4H, CH_{Py}, J 6.2), 9.37 д (4H, CH_{Py}, J 6.2). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 24.8 (CH₂), 28.8 (CH₂), 30.0 (CHSe, ¹J_{CSe} 63.2), 73.2 (CHN), 125.0 (CH_{Py}), 128.8 (=CH₂), 132.8 (=CH), 144.5 (CH_{Py}), 153.7 (C_{Py}). Найдено, %: C 47.82; H 4.94; N 4.94; Se 14.36; Br 28.45. C₂₂H₂₆N₂Br₂Se. Вычислено, %: C 47.42; H 4.70; N 5.03; Se 14.17; Br 28.68.

Синтез соединения 2 из нонана 1. К раствору 2,6-дибром-9-селенабицикло[3.3.1]нонана (1) (0.694 г, 2 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) при перемешивании добавили раствор 4-винилпиридина (0.42 г, 4 ммоль) в ацетонитриле (3 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником до кипения при перемешивании в течение 8 ч. Образовавшийся осадок отделяли, промывали хлористым метиленом и сушили в вакууме до постоянного веса. Получили соединение 2 с выходом 98% (1.09 г), белый порошок.

Дибромид 2,6-бис(пиридиновый-3-карбамид)-9-селенабицикло[3.3.1]нонана (3) получен из дибромид селена аналогично соединению 2, выход 1.08 г (96%), белый порошок, т.пл. 171–173°C. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (J , Гц): 2.26–2.35 м (2H, CH₂), 2.37–2.49 м (4H, CH₂), 3.51–3.62 м (2H, CH₂), 3.66–3.72 м (2H, CHSe), 5.88–5.97 м (2H, CHN), 8.22 с (2H, NH₂), 8.37 д.д (2H, CH_{Py}, J 8.0, 6.2), 8.70 с (2H, NH₂), 9.04 д (2H, CH_{Py}, J 8.0), 9.73 д (2H, CH_{Py}, J 6.2), 9.77 с (2H, CH_{Py}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 24.9 (CH₂), 28.8 (CH₂), 29.9 (CHSe, ¹J_{CSe} 67.4), 74.9 (CHN), 128.8 (CH_{Py}), 134.7 (CH_{Py}), 145.0 (CH_{Py}), 145.1 (CH_{Py}), 145.3 (C_{Py}), 163.34 (CONH₂). Найдено, %: C 40.76; H 4.11; N 9.62; Se 13.14; Br 27.33. C₂₀H₂₄O₂N₄Br₂Se. Вычислено, %: C 40.63; H 4.09; N 9.48; Se 13.36; Br 27.03.

Дибромид 2,6-бис(пиридиновый-4-карбальдегид)-9-селенабицикло[3.3.1]нонана (4) получен из дибромид селена аналогично соединению 2, выход 1.01 г (90%), бежевый порошок, т.пл. 149–151°C. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (J , Гц): 2.33–2.40 м (2H, CH₂), 2.52–2.58 м (4H, CH₂), 3.08–3.16 м (2H, CH₂), 3.40–3.44 м (2H, CHSe), 5.83–5.90 м (2H, CHN), 6.15 с (2H, CHO), 8.15 д (4H, CH_{аром}, J 6.3), 9.03 д (4H, CH_{аром}, J 6.3). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.:

25.7 (CH₂), 28.3 (CH₂), 29.5 (CHSe, ¹J_{CSe} 61.7), 74.4 (CHN), 87.6 (HCO), 125.9 (CH_{Py}), 143.6 (CH_{Py}), 160.7 (C_{Py}). Найдено, %: C 42.64; H 4.01; N 5.01; Se 14.38; Br 29.05. C₂₀H₂₂O₂N₂Br₂Se. Вычислено, %: C 42.81; H 3.95; N 4.99; Se 14.07; Br 28.48.

Дибромид 2,6-бис(пиридиновый-3-карбальдегид)-9-селенабицикло[3.3.1]нонана (5) получен из дибромид селена аналогично соединению 2, выход 1.04 г (93%), бежевый порошок, т.пл. 147–149°C. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (J , Гц): 2.26–2.33 м (2H, CH₂), 2.36–2.49 м (4H, CH₂), 3.17–3.27 м (2H, CH₂), 3.40–3.45 м (2H, CHSe), 5.79–5.86 м (2H, CHN), 6.06 с (2H, CHO), 8.14 д.д (2H, CH_{Py}, J 7.9, 6.3), 8.61 д (2H, CH_{Py}, J 7.9), 9.08 с (2H, CH_{Py}), 9.14 д (2H, CH_{Py}, J 6.3). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 25.3 (CH₂), 28.5 (CH₂), 29.7 (CHSe, ¹J_{CSe} 58.7), 74.6 (CHN), 87.0 (HCO), 128.6 (CH_{Py}), 142.0 (CH_{Py}), 142.7 (CH_{Py}), 144.2 (C_{Py}), 144.9 (CH_{Py}). Найдено, %: C 42.69; H 3.96; N 4.99; Se 14.26; Br 28.96. C₂₀H₂₂O₂N₂Br₂Se. Вычислено, %: C 42.81; H 3.95; N 4.99; Se 14.07; Br 28.48.

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборе Bruker DPX-400 (400 и 101 МГц соответственно) в растворе ДМСО-*d*₆ (внутренний стандарт – гексаметилдисилоксан). Элементный анализ выполнен на автоматическом анализаторе Thermo Scientific Flash 2000. В реакциях использовался сухой ацетонитрил. Замещенные пиридины приобретены в Sigma-Aldrich.

ВЫВОДЫ

На основе дибромид селена, *цис,цис*-циклооктадиена и замещенных пиридинов разработан эффективный одnoreакторный метод синтеза неизвестных ранее функциональных производных 2,6-дипиридиновый-9-селенабицикло[3.3.1]нонана, который выступает перспективным препаратом для метаболической коррекции.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Байкальскому аналитическому центру коллективного пользования СО РАН за спектральные и аналитические исследования.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-43-383002 р_мол_а).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Patai's Chemistry of Functional Groups. Organic Selenium and Tellurium Compounds. Ed. Z. Rappoport. Chichester: John Wiley and Sons, Inc., 4, 2013.
2. Banerjee B., Koketsu M. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, 339, 104–127. doi 10.1016/j.ccr.2017.03.008
3. Tiekink E.R.T. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 6390–6395. doi 10.1039/C2DT12225A
4. Lenardão E.J., Santi C., Sancineto L. *New Frontiers in Organoselenium Compounds*. Cham: Springer, 2018.
5. *Selenium and Tellurium Chemistry. From Small Molecules to Biomolecules and Materials*. Eds. J.D. Woollins, R.S. Laitinen. Heidelberg: Springer, 2011. doi 10.1007/978-3-642-20699-3
6. *Organoselenium Chemistry: Between Synthesis and Biochemistry*. Ed. C. Santi. Bussum: Bentham eBooks, 2014. doi 10.2174/97816080583891140101
7. *Organoselenium Compounds in Biology and Medicine: Synthesis, Biological and Therapeutic Treatments*. Eds. V.K. Jain, K.I. Priyadarsini. Croydon: Royal Society of Chemistry, 2018.
8. Юрьева О.В., Дубровина В.И., Потапов В.А., Мусалов М.В., Старовойтова Т.П., Иванова Т.А., Громова А.В., Шкаруба Т.Т., Балахонов С.В. *Бюлл. экп. биол. мед.* **2019**, 168, 76–79. [Yurieva O.V., Dubrovina V.I., Potapov V.A., Musalov M.V., Starovoitova T.P., Ivanova T.A., Gromova A.V., Shkaruba T.T., Balakhonov S.V. *Bull. Exp. Biol. Med.* **2019**, 168, 66–69.] doi 10.1007/s10517-019-04648-0
9. Nesterkina I.S., Musalov M.V., Gurina V.V., Ozolina N.V., Spiridonova E.V., Tretyakova A.V., Potapov V.A., Amosova S.V., Yakimov V.A. *Acta Agricult. Slov.* **2019**, 114, 61–67. doi 10.14720/aas.2019.114.1.7
10. Potapov V.A., Amosova S.V., Abramova E.V., Lyssenko K.A., Musalov M.V., Finn M.G. *New J. Chem.* **2015**, 39, 8055–8059. doi 10.1039/C5NJ00684H
11. Accurso A.A., Cho S.-H., Amin A., Potapov V.A., Amosova S.V., Finn M.G. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4392–4395. doi 10.1021/jo102440k

One-Pot Synthesis of Functional 2,6-Dipyridinium-9-selenabicyclo[3.3.1]nonanes

M. V. Musalov, S. A. Zhivet'eva, V. A. Potapov*, and S. V. Amosova

A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, SB, RAS, ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 Russia
*e-mail: v.a.potapov@mail.ru

Received December 15, 2020; revised December 24, 2020; accepted December 26, 2020

A one-pot method for the synthesis of previously unknown functional derivatives of 2,6-dipyridinium-9-selenabicyclo[3.3.1]nonane was developed in 90–98% yields based on selenium dibromide, cyclooctadiene and substituted pyridines.

Keywords: selenium dibromide, cyclooctadiene, pyridine derivatives, pyridinium salts, selenabicyclo[3.3.1]-nonane

УДК 547.92-542.022.1

СИНТЕЗ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА ГИДРОКСИ- И ОКСИМИНО-ПРОИЗВОДНЫХ ХОЛЛОНГДИОНА

© 2021 г. И. Е. Смирнова^{а, *}, Ю. В. Гатилов^б, И. Ю. Багрянская^б

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

^б ФГБНУ «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН»,
Россия, 630090 Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 9

*e-mail: si8081@yandex.ru

Поступила в редакцию 22.12.2020 г.

После доработки 18.01.2021 г.

Принята к публикации 20.01.2021 г.

Проведена модификация даммаранового тритерпеноида холлонгдиона по положениям C³ и C²⁰ с образованием 3β,20α-дигидрокси- и 3(E),20(Z,E)-диоксимино-производных, структура которых подтверждена методом рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: даммарановые тритерпеноиды, холлонгдион, синтез, рентгеноструктурный анализ

DOI: 10.31857/S0514749221040169

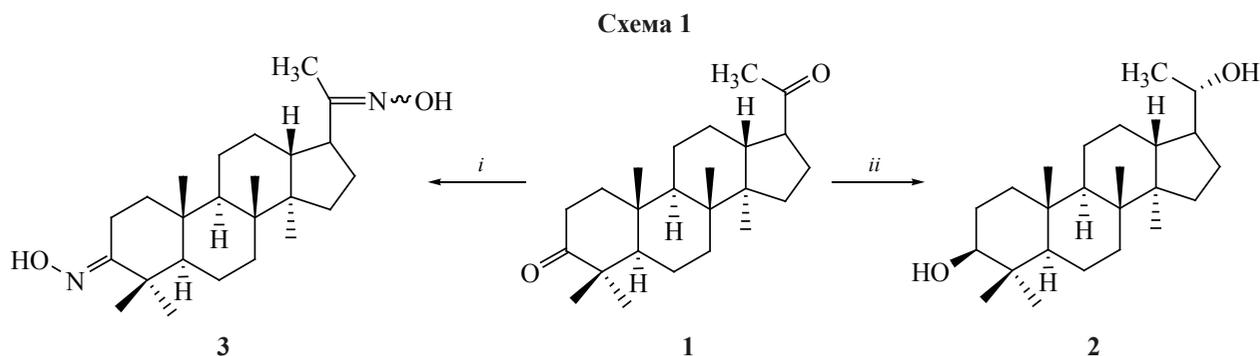
Dipterocarpus alatus – растение семейства Dipterocarpaceae, широко распространенное в тропических лесах Южной и Юго-Восточной Азии. Одним из основных метаболитов смолы данного дерева служит даммарановый тритерпеноид диптерокарпол с ациклической боковой цепью [1] и обладающий широким спектром биологической активности [2–9]. В результате химической деградации боковой цепи можно получить выход к разнообразным по структуре аналогам стероидов. Таким соединением выступает 22,23,24,25,26,27-гексанордаммар-3,20-дион (холлонгдион), впервые выделенный из *Dipterocarpus pilosus* с выходом 3% [10] и позднее полученный с количественным выходом озонлизом диптерокарпола [11]. Холлонгдион можно рассматривать как гибридную тритерпеноид-стероидную молекулу, поскольку цикл D аналогичен структуре стероидов прегнанового типа.

В данной работе осуществлена модификация холлонгдиона **1**, полученного из диптерокарпола

по методу [11], с образованием C³,C²⁰-дигидрокси- и диоксимино-производных **2** и **3** (схема 1).

Взаимодействием diketона **1** с NaBH₄ при кипячении в метаноле синтезировали 21,22-, 23,24,25,26,27-гексанордаммар-3β,20α-диол **2** с выходом 78% после кристаллизации из смеси метанол–хлороформ 2:1. 3,20-Диоксим **3** получили реакцией холлонгдиона с NH₂OH·HCl при кипячении в пиридине с выходом 89%. В этом случае выделили смесь C²⁰-диастереоизомеров Z/E-оксимов в соотношении 1:1. В положении C³ наблюдалось образование E-изомера, что соответствует данным работы [12]. Попытки разделить смесь оксимов с помощью колоночной хроматографии или фракционной кристаллизации не привели к результату.

Строение соединений **2**, **3** подтверждено методами ЯМР спектроскопии и РСА. В спектре ЯМР ¹H и ¹³C соединения **2** сигнал протона α-H³ наблюдался при δ 3.19 м.д. в виде дублета триплетов, а



Реагенты и условия: *i*, NaBH₄, MeOH, Δ, 2 ч; *ii*, NH₂OH HCl, Py, Δ, 8 ч.

соответствующий ему сигнал углеродного атома C³ при δ 78.94 м.д. [13]. Сигнал протона H²⁰ в боковой цепи резонировал при δ 3.78 м.д. в виде дублета дублетов, а сигнал C²⁰ – при δ 73.03 м.д. В спектрах ЯМР ¹³C соединения **3** наблюдались характерные сигналы двух оксимино-групп при δ 167.52 (C³) и 161.03 (C²⁰) м.д. В спектре так же присутствовали удвоенные сигналы атома C¹⁷ при δ 55.87 и 55.77 м.д. равной интенсивности, что подтверждает образование диастеризомеров.

Молекулярные и кристаллические структуры соединений **2**, **3** по данным РСА представлены на рис. 1–4. Конформация 6-членных циклов молекул соединения **2** близка к обычному креслу, 5-членный цикл находится в конформации конверта с выходом атома C¹⁴ на 0.640 и 0.658 Å из плоскости остальных атомов цикла. Такие же конформации циклов найдены для близкого даммаранового производного – 3,12,17-тригидрокси-4,4,8,14-тетраметил-18-норпрегнан-20-она [14]. Ориентация «этанольного» заместителя в двух независимых молекулах одинаковая, торсионные углы C¹³C¹⁷C²⁰C²¹ равны –177.7 и –171.8°. В кристалле с помощью водородных связей образуются слои, параллельные плоскости *ac*. В этих слоях выделяются коль-

ца из 4 атомов кислорода O¹H…O²H…O¹H…O²H с расстояниями H…O 1.93–1.97 Å.

Введение оксимной группы в 3-положение в соединении **3** расширяет конформационные возможности этого цикла. Так, в первой независимой молекуле конформация близка к креслу, тогда как во второй молекуле это твист-ванна. Твист-ванна этого цикла установлена для близкого соединения 6α-гидрокси-22,23,24,25,26,27-гексанордаммар-3,12,20-триона [15]. Остальные 6-членные циклы имеют конформацию кресла. Различные конформации наблюдаются и в 5-членном цикле: в первой молекуле это твист с выходом из плоскости атомов C¹³ и C¹⁴ на 0.364 и –0.314 Å, а во второй молекуле это конверт с выходом атома C¹⁴ на 0.646 Å. Ориентация 20-оксимного заместителя в двух независимых молекулах одинаковая, торсионные углы C¹³C¹⁷C²⁰C²¹ равны 67.7 и 74.6°. В упаковке молекул наблюдается образование цепочек вдоль направления *a*+*c*, включающих обе независимые молекулы, за счёт водородных связей OH…N с расстояниями H…N 2.01–2.19 Å.

22,23,24,25,26,27-Гексанордаммар-3β,20α-диол (2). К раствору 0.40 г (1 ммоль) соединения

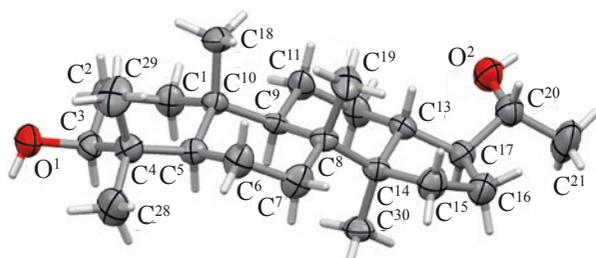


Рис. 1. Молекулярная структура 22,23,24,25,26,27-гексанордаммар-3β,20α-диола **2** (показана одна из двух независимых молекул)

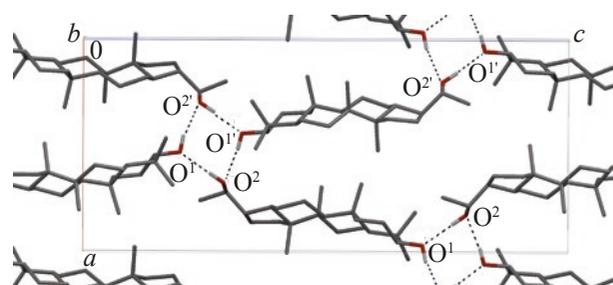


Рис. 2. Упаковка молекул 22,23,24,25,26,27-гексанордаммар-3β,20α-диола **2** в кристалле

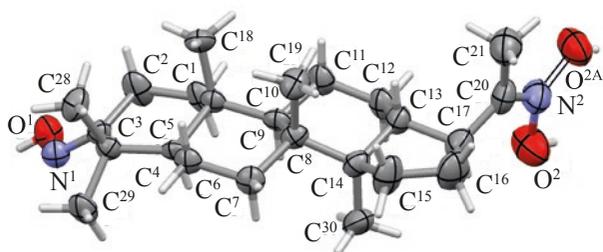


Рис. 3. Молекулярная структура 22,23,24,25,26,27-гексанордаммар-3(*E*),20(*Z,E*)-диоксима **3** (показаны одна из двух независимых молекул и *Z,E*-изомеры)

1 в 20 мл метанола добавляли 0.19 г (5 ммоль) NaBH_4 и кипятили с обратным холодильником 2 ч. Реакционную массу выливали в $\text{H}_2\text{O}/\text{H}^+$ (50 мл), выпавший осадок отфильтровывали, промывали до нейтральной среды, сушили на воздухе, остаток кристаллизовали из метанола. Выход 0.31 г (78%). R_f 0.45, т.пл. 128–129°C, $[\alpha]_D^{20} +39^\circ$ (c 0.02, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.76, 0.82, 0.86, 0.92, 0.93, 0.98 с (18H, 6 CH_3), 1.03–1.87 м (21H, CH, CH_2), 3.19 д.т (1H, H^3 , J 11.3, 4.8, 4.8 Гц), 3.67 д.д.д.д (1H, H^{17} , J 6.2, 12.6, 12.8, 6.2 Гц), 3.78 д.д (1H, H^{20} , J 4.7, 1.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 15.51, 15.92, 16.23, 18.26, 21.37, 24.41, 21.89, 22.27, 22.61, 25.42, 27.00, 27.14, 28.01, 31.15, 35.38, 39.11, 42.62, 45.64, 48.06, 51.03, 55.88, 68.35 (C^{17}), 73.03 (C^{20}), 78.94 (C^3). Найдено, %: С 79.32; Н 11.45. $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{O}_2$. Вычислено, %: С 79.50; Н 11.68.

22,23,24,25,26,27-Гексанордаммар-3(*E*),-20(*Z,E*)-диоксима (3**).** К раствору 0.40 г (1 ммоль) соединения **1** в 20 мл пиридина добавляли 2 г (5 ммоль) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ кипятили с обратным холодильником 8 ч. Реакционную массу выливали в $\text{H}_2\text{O}/\text{H}^+$ (50 мл), выпавший осадок отфильтровывали, промывали до нейтральной среды, сушили на воздухе, остаток кристаллизовали из смеси метанол–хлороформ (2:1). Выход 0.36 г (89%). R_f 0.35, т.пл. 178–180°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.76, 0.80, 0.92, 0.96, 1.01, 1.69 с (18H, 6 CH_3), 1.09–1.76 м (12H, CH, CH_2), 1.85–2.01 м (5H, CH, CH_2), 2.34–2.69 м (3H, CH, CH_2), 3.82 уш.с (2H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 15.55, 15.78, 15.93, 17.14, 18.98, 21.47, 22.77, 24.73, 25.49, 26.05, 27.30 и 27.21, 31.64, 34.94, 37.12, 38.22, 38.93 и 38.94, 40.14, 40.42, 44.95, 46.22, 50.31, 55.87 и 55.77 (C^{17}), 161.03 (C^{20}), 167.52 (C^3). Найдено, %: С 74.05; Н 10.29; N 7.16.

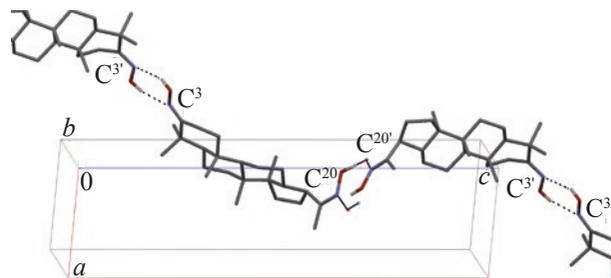


Рис. 4. Упаковка молекул 22,23,24,25,26,27-гексанордаммар-3(*E*),20(*Z,E*)-диоксима **3** в кристалле

$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 74.18; Н 10.38; N 7.24.

Рентгеноструктурный анализ соединений 2 и 3. Кристаллы соединения **2** ромбической сингонии, $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{O}_2$, M 362.57, пространственная группа $P2_12_12_1$, a 11.086(3), b 15.766(5), c 25.427(8) Å, V 4444(2) Å³, Z 8, $d_{\text{выч}}$ 1.084 г/см³, μ 0.066 мм⁻¹, область сканирования $2\theta < 50^\circ$, количество измеренных отражений 34021, независимых 7866 (R_{int} 0.0598), наблюдаемых 5448 [$I \geq 2\sigma(I)$], уточняемых параметров 497, R [$I \geq 2\sigma(I)$] 0.0513, wR_2 0.1445, S 0.966 по всем отражениям.

Кристаллы соединения **3** триклинной сингонии, $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2$, M 388.58, пространственная группа $P1$, a 6.6841(3), b 7.1192(3), c 25.4229(11) Å, α 90.475(2), β 97.014(2), γ 113.606(2)°, V 1098.05(8) Å³, Z 2, $d_{\text{выч}}$ 1.175 г/см³, μ 0.074 мм⁻¹, область сканирования $2\theta < 55^\circ$, количество измеренных отражений 20351, независимых 8989 (R_{int} 0.0414), наблюдаемых 5947 [$I \geq 2\sigma(I)$], уточняемых параметров 536, R [$I \geq 2\sigma(I)$] 0.0486, wR_2 0.1145, S 1.011 по всем отражениям. В двух независимых молекулах оксимная группа в 20-положении имеет *Z,E*-конфигурацию в соотношении 0.506(5):0.494(5).

Температуры плавления определяли на микростоліке «Voetius». Оптическое поглощение измеряли на поляриметре «Perkin-Elmer 241 MC» (Германия) в трубке длиной 1 дм. ТСХ-анализ проводили на пластинках Сорбфил (ЗАО Сорбполимер, Россия), используя систему растворителей хлороформ–этилацетат, 40:1. Вещества обнаруживали 10% раствором серной кислоты с последующим нагреванием при 100–120°C в течение 2–3 мин. Элементный анализ осуществляли на CHNS-анализаторе EuroEA-3000, основной стандарт аце-

танилид. Колоночную хроматографию проводили на SiO₂ (Silica 60, Macherey-Nagel). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C и зарегистрированы на импульсном спектрометре «Bruker» Avance III с рабочей частотой 500.13 (¹H) и 125.47 (¹³C) МГц с использованием 5 мм датчика с Z-градиентом PAVVO при постоянной температуре образца 298 К. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C приведены в м.д. относительно сигнала внутреннего стандарта тетраметилсилана (ТМС). РСА проводили на дифрактометре Bruker Каппа АРЕХ II CCD, графитовый монохроматор, λ(МоK_α), φ,ω-сканирование, температура 296 К. Учёт поглощения проведен по программе SADABS. Структуры расшифрованы прямым методом. Позиции и температурные факторы неводородных атомов уточнены в анизотропном приближении полноматричным МНК. Гидроксильные атомы водорода соединения **2** локализованы из разностных синтезов и уточнены в изотропном приближении, остальные атомы водорода соединений **2** и **3** уточнены в модели *наездника*. Все расчёты выполнены с использованием программ SHELXT-2018 и SHELXL-2018. Координаты атомов и их температурные параметры депонированы в Кембриджской базе структурных данных, CCDC 2051387 (**2**), 2051388 (**3**) и могут быть получены по адресу www.ccdc.cam.ac.uk.

ВЫВОДЫ

Осуществлен синтез 3β,20α-дигидрокси- и 3(*E*),20(*Z,E*)-диоксимино-производных холлонгидина и установлена их молекулярная и кристаллическая структура с помощью рентгеноструктурного анализа.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Crabbé P., Ourisson G., Takahashi T. *Tetrahedron*. **1958**, 3, 303–309. doi 10.1016/0040-4020(58)80025-3
- Inada A., Somekawa M., Murata H., Nakanishi T., Tokuda H., Nishino H., Iwashima A., Darnaedi D., Murata J. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, 41, 617–619. doi 10.1248/cpb.41.617
- Poehchland B.I., Carte B.K., Francis T.A. *J. Nat. Prod.* **1987**, 50, 706–713. doi 10.1021/np50052a022.
- Зорина А.Д., Каледина А.С., Motsepuro I.A., Анохина В.В., Марченко С.А., Селиванов С.И., Зарубаев В.В., Трифонов Р.Е. *ЖОрХ*. **2017**, 53, 1673–1679. [Zorina A.D., Kaledina A.S., Motsepuro I.A., Anokhina V.V., Marchenko S.A., Selivanov S.I., Zarubaev V.V., Trifonov R.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 1710–1716.] doi 10.1134/S1070428017110185
- Scholz D., Baumann K., Grassberge, M., Wolff-Winiski B., Rihs G., Walter H., Meingassner J.G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 2983–2986. doi 10.1016/j.bmcl.2004.02.104
- Каледина А.С., Зорина А.Д., Зарубаев В.В., Анохина В.В., Эрхитуева Е.Б., Трифонов Р.Е. *ЖОрХ*. **2015**, 51, 1656–1661. [Kaledina A.S., Zorina A.D., Zarubaev V.V., Anokhina V.V., Erkhitueva E.B., Trifonov R.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 1627–1632.] doi 10.1134/S1070428015110184
- Смирнова И.Е., Петрова А.В., Федорова А.А., Зилеева З.Р., Иванова Т.В., Фуонг Т.Т.Т. *Изв. Уфим. Научн. центра РАН*. **2020**, 1, 36–40. doi 10.31040/2222-8349-2020-0-1-36-40
- Smirnova I.E., Petrova A.V., Kazakova O.B. *Chem. Nat. Comp.* **2019**, 55, 883–889. doi 10.1007/s10600-019-02838-w
- Казакова О.Б., Смирнова И.Е., Медведева Н.И., Лопатина Т.В., Чудов И.В., Шарипов А.Р., Зиганшин А.С., Phuong T.T.T. *Биоорг. хим.* **2019**, 45, 664–672. [Kazakova O.B., Smirnova I.E., Medvedeva N.I., Chudov I.V., Sharipov A.R., Ziganshin A.S., Phuong T.T.T. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2019**, 45, 558–565.] doi 10.1134/S0132342319050038
- Gupta A.S., Dev S. *Tetrahedron*. **1971**, 27, 823–834. doi 10.1016/S0040-4020(01)92478-0
- Smirnova I.E., Kazakova O.B., Do T.T.H., Minnibaeva E.M., Lobov A.N., Suponitsky K.Yu. *Nat. Prod. Comm.* **2014**, 9, 1417–1420.
- Do T.T.H., Tran T.T.T., Tran T.H., Nguyen T.T., Nguyen Q.T., Smirnova I. E., Kazakova O.B., Minnibaeva E.M., Tolstikov G.A. *Chem. Nat. Comp.* **2013**, 49, 58–65. doi 10.1007/s10600-013-0505-4
- Smirnova I.E., Phuong T.T.T. *Vietnam J. Chem.* **2020**, 58, 410–416. doi 0.1002/vjch.202000038
- Shao L.D., Bao Y., Shen Y., Jia S., Leng Y., Zhao Q.-S. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 135, 324–338. doi 10.1016/j.ejmech.2017.04.059
- Shang J.-H., Sun W.-J., Zhu H.-T., Wang D., Yang Ch.-R., Zhang Y.-J. *J. Ginseng Res.* **2019**, 44, 405–412. doi 10.1016/j.jgr.2019.01.008

Synthesis and Molecular Structure of Hydroxy and Oximino Derivatives of Hollongdione

I. E. Smirnova^{a, *}, Yu. V. Gatilov^b, and I. Yu. Bagryanskaya^b

^a Ufa Institute of Chemistry of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Science,
prosp. Otyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia

^b N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry Siberian Branch of the Russian Academy of Science,
prosp. Akademika Lavrentieva, 9, Novosibirsk, 630090 Russia

*e-mail: si8081@yandex.ru

Received December 22, 2020; revised January 18, 2021; accepted January 20, 2021

On the basis of dammarane triterpenoid hollongdione C³ and C²⁰ dihydroxy and dioximino derivatives were obtained and their structure was established by X-ray analysis at first time.

Keywords: dammarane triterpenoids, hollongdione, synthesis, X-Ray analysis

УДК 547.873, 547.732.7

МЕТОД СИНТЕЗА 1,2,4-ТРИАЗИНОВ, ИМЕЮЩИХ В ПОЛОЖЕНИИ С⁵ ОСТАТКИ 3-АМИНОТИОФЕНА

© 2021 А. П. Криночкин^{a, b}, М. Р. Гуда^a, Д. С. Копчук^{a, b}, Я. К. Штайц^a, Е. С. Старновская^{a, b}, М. И. Савчук^{a, b}, С. С. Рыбакова^a, Г. В. Зырянов^{a, b, *}, О. Н. Чупахин^{a, b}

^a ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»,

^b ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН» (ИОС УрО РАН), Россия, 620219 Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22

*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

Поступила в редакцию 23.12.2020 г.

После доработки 29.12.2020 г.

Принята к публикации 31.12.2020 г.

Показана возможность получения 1,2,4-триазинов, имеющих в положении С⁵ остаток 3-амино-5-метокси-карбонилтиофена, в результате нуклеофильного *inco*-замещения цианогруппы в отсутствие растворителя.

Ключевые слова: 3-аминотиофен, 1,2,4-триазины, *inco*-замещение, цианогруппа, реакции без использования растворителей

DOI: 10.31857/S0514749221040170

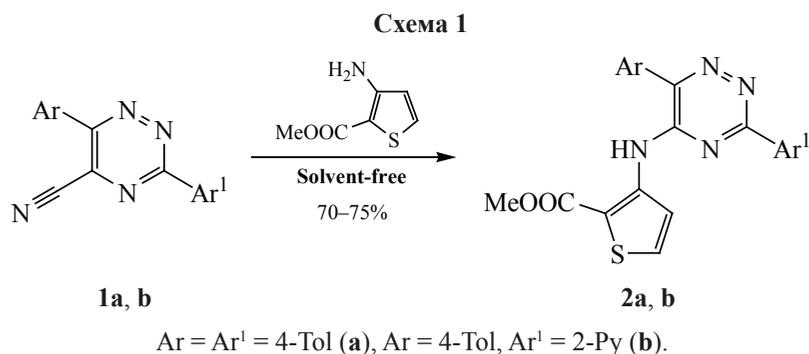
1,2,4-Триазины с остатками аминотиофенов в положении С⁵ представляют интерес благодаря своей биологической активности. Они – ингибиторы ферментов [1], а также проявляют противоопухолевые свойства [1].

В литературе к настоящему времени описано сравнительно небольшое количество подобных соединений. Их синтез был осуществлен в результате нуклеофильного *inco*-замещения атома хлора в соответствующем положении 1,2,4-триазина [1, 2], а также за счет использования Pd-катализируемого кросс-сочетания [2]. В данной статье предложен новый эффективный синтетический подход к таким структурам на основе более доступных субстратов, не предполагающий использования катализаторов.

В качестве исходных соединений были использованы описанные ранее 5-циано-1,2,4-триазины **1**, которые могут быть легко синтезированы нуклеофильным замещением водорода, исходя из

соответствующих 1,2,4-триазин-4-оксидов [3]. Замещение цианогруппы в данном положении триазина на остатки различных нуклеофилов – достаточно известный подход для получения соединений, имеющих в положении С⁵, в частности, остатки спиртов [4, 5], аминов [6], С–Н-активных соединений [7, 8], карборанов [9]. В более жестких условиях (нагревание в отсутствие растворителя) возможно замещение и на остатки анилинов [10, 11], в том числе 3-арилфункционализованных [12].

Реализация взаимодействия в условиях отсутствия растворителя (известный эффективный синтетический прием [13–15]) позволяет и в этом случае осуществить формирование новых N–С-связей и получить соединения **2**, имеющие в положении С⁵ остатки 3-амино-2-метоксикарбонилтиофена с выходами до 75% (схема 1). Соединение **2b** при этом – аналог 2,2'-бипиридинового лиганда. Структура продуктов была подтверждена на основании данных ЯМР ¹H спектроскопии, масс-спек-



трометрии и элементного анализа. Так, в спектрах ЯМР ¹H соединений **2** могут быть отмечены сигналы протонов сложноэфирной группы в составе тиофена, ароматических заместителей триазины, тиофена в виде 2 дублетов, а также N–H-фрагмента в области 10.32–10.50 м.д. Для соединения **2b** наблюдаются характеристичные сигналы фрагмента 2-пиридила.

Спектры ЯМР ¹H записаны на спектрометре Bruker Avance-400 (400 МГц), внутренний стандарт – SiMe₄. Масс-спектры (тип ионизации – электроспрей) записаны на приборе MicrOTOF-Q II фирмы «Bruker Daltonics» (Бремен, Германия). Элементный анализ выполнен на CHN анализаторе PE 2400 II фирмы Perkin Elmer. Исходные 5-цианотриазины **1** [3] получены по описанной методике. Все остальные реагенты коммерчески доступны.

5-Тиениламино-1,2,4-триазины 2a, b (общая методика). Смесь соответствующего 5-циано-1,2,4-триазины **1** (77 мг (**1a**) или 74 мг (**1b**), 0.27 ммоль) и метил 3-аминотиофен-2-карбоксилата (48 мг, 0.30 ммоль) перемешивали при 150°C в течение 8 ч в атмосфере аргона. Продукты очищали колоночной хроматографией (элюент – хлороформ). Аналитические образцы получали перекристаллизацией из этанола.

Метил 3-[(3,6-ди-*n*-толил-1,2,4-триазин-5-ил)амино]тиофен-2-карбоксилат (2a). Выход 79 мг (0.19 ммоль, 70 %). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 2.48 и 2.53 с (6H, C₆H₄Me), 3.79 с (3H, OMe), 7.36–7.40 м (2H, CH_{аром}), 7.43–7.48 м (2H, CH_{аром}), 7.69–7.74 м (2H, CH_{аром}), 7.93 д (1H, H-5 тиофен, ³J 5.6 Гц), 8.30–8.35 м (2H, CH_{аром}), 8.54 д (1H, H-4 тиофен, ³J 5.6 Гц), 10.32 уш.с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 417.14 [*M* + H]⁺ (100). Найдено, %: С 66.21; Н 4.70; N 13.22.

C₂₃H₂₀N₄O₂S. Вычислено, %: С 66.33, Н 4.84, N 13.45. *M* + Н 417.14.

Метил 3-[[3-(пиридин-2-ил)-6-(*n*-толил)-1,2,4-триазин-5-ил]амино]тиофен-2-карбоксилат (2b). Выход 80 мг (0.20 ммоль, 75%). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 2.54 с (3H, C₆H₄Me), 3.80 с (3H, OMe), 7.46–7.49 м (2H, CH_{аром}), 7.56–7.59 м (1H, H-5 Py), 7.75–7.78 м (2H, CH_{аром}), 7.93 д (1H, H-5 тиофен, ³J 5.6 Гц), 8.02 д.д.д (1H, H-4 Py, ³J 7.6, ³J 7.6, ⁴J 1.6 Гц), 8.53 д (1H, H-3 Py, ³J 7.8 Гц), 8.86 д (1H, H-6 Py, ³J 4.0 Гц), 8.92 д (1H, H-4 тиофен, ³J 5.6 Гц), 10.50 уш.с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 404.12 [*M* + H]⁺ (100). Найдено, %: С 62.39; Н 4.42; N 17.49. C₂₁H₁₇N₅O₂S. Вычислено, %: С 62.52, Н 4.25, N 17.36. *M* + Н 404.12.

ВЫВОДЫ

Предложен эффективный метод синтеза 1,2,4-триазинов, имеющих в положении С⁵ остатки 3-амино-2-метоксикарбонилтиофена, в результате нуклеофильного *inco*-замещения цианогруппы в условиях отсутствия растворителя.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-73-10144) и Совета по грантам Президента Российской Федерации (грант № МД-167.2021.1.3).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sakamoto T., Mita T., Shabata K., Ogino Y., Komatani H. Пат. WO201347813A1 (2013). *С.А.* 2013, 158, 534990.

- Jia Z.J., Kane B., Rose J., Bauer S.M., Song Y., Xu Q., Pandey A. Пат. WO192049A2 (2013). *С.А.* **2013**, 160, 133102.
- Кожевников Д.Н., Кожевников В.Н., Ковалёв И.С., Русинов В.Л., Чупахин О.Н., Александров Г.Г. *ЖОрХ.* **2002**, 38, 780–786. [Kozhevnikov D.N., Kozhevnikov V.N., Kovalev I.S., Rusinov V.L., Chupakhin O.N., Aleksandrov G.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, 38, 744–750.] doi 10.1023/A:1019631610505
- Huang J.J. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2293–2298. doi 10.1021/jo00213a019
- Савчук М.И., Хасанов А.Ф., Копчук Д.С., Криночкин А.П., Никонов И.Л., Старновская Е.С., Штайц Я.К., Ковалев И.С., Зырянов Г.В., Чупахин О.Н. *ХГС.* **2019**, 55, 554–559. [Savchuk M.I., Khasanov A.F., Korchuk D.S., Krinochkin A.P., Nikonov I.L., Starnovskaya E.S., Shtaitz Y.K., Kovalev I.S., Zyryanov G.V., Chupakhin O.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 554–559.] doi 10.1007/s10593-019-02495-5
- Rykowski A., Branowska D., Makosza M., Van Ly P. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 1567–1571. doi 10.1002/jhet.5570330603
- Кожевников В.Н., Кожевников Д.Н., Шабунина О.В., Катаева Н.Н., Ющук С.А., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. *Изв АН, сер. хим.* **2005**, 2122–2131. [Kozhevnikov V.N., Kozhevnikov D.N., Shabunina O.V., Kataeva N.N., Yushchuk S.A., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *Russ. Chem. Bull.* **2005**, 54, 2187–2196.] doi 10.1007/s11172-006-0095-4
- Ohba S., Konno S., Yamanaka H. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 486–488. doi 10.1248/cpb.39.486
- Prokhorov A.M., Kozhevnikov D.N., Rusinov V.L., Chupakhin O.N., Glukhov I.V., Antipin M.Y., Kazheva O.N., Chekhlov A.N., Dyachenko O.A. *Organometallics.* **2006**, 25, 2972–2977. doi 10.1021/om051058v
- Korchuk D.S., Chepchugov N.V., Kovalev I.S., Santara S., Rahman M., Giri K., Zyryanov G.V., Majee A., Charushin V.N., Chupakhin O.N. *RSC Adv.* **2017**, 7, 9610–9619. doi 10.1039/c6ra26305d
- Korchuk D.S., Starnovskaya E.S., Shtaitz Ya.K., Khasanov A.F., Kim G.A., Nosova E.V., Krinochkin A.P., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *Res. Chem. Intermed.* **2020**, 46, 3929–3944. doi 10.1007/s11164-020-04182-z
- Старновская Е.С., Савчук М.И., Штайц Я.К., Копчук Д.С., Ковалев И.С., Тания О.С., Павлюк Д.Е., Хасанов А.Ф., Зырянов Г.В., Чупахин О.Н. *ЖОрХ.* **2020**, 56, 299–302. [Starnovskaya E.S., Savchuk M.I., Shtaitz Ya.K., Korchuk D.S., Kovalev I.S., Taniya O.S., Pavlyuk D.E., Khasanov A.F., Zyryanov G.V., Chupakhin O.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 335–338.] doi 10.1134/S1070428020010268
- Pujari V.K., Vinnakota S., Kakarla R.K., Maroju S., Ganesh A. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 1772–1776. doi 10.1134/S1070428019110204
- Arabpourian K., Behbahani F.K. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 682–685. doi 10.1134/S1070428019050166
- Singh M.S., Chowdhury S. *RSC Adv.* **2012**, 2, 4547–4592. doi 10.1039/C2RA01056A

The Method for the Synthesis of 1,2,4-Triazines with 3-Aminothiophene Moiety at C⁵ Position

A. P. Krinochkin^{a, b}, M. R. Guda^a, D. S. Kopchuk^{a, b}, Ya. K. Shtaitz^a, E. S. Starnovskaya^{a, b}, M. I. Savchuk^{a, b}, S. S. Rybakova^a, G. V. Zyryanov^{a, b, *}, and O. N. Chupakhin^{a, b}

^a The Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin,
ul. Mira, 19, Yekaterinburg, 620002 Russia

^b Postovsky Institute of Organic Synthesis, UB, RAS,
ul. S. Kovalevskoi/Academicheskaya, 22/20, Yekaterinburg, 620990 Russia

*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

Received December 23, 2020; revised December 29, 2020; accepted December 31, 2020

The possibility of the synthesis of the 1,2,4-triazines with 3-amino-2-methoxycarbonylthiophene moiety at C⁵ position by nucleophilic *ipso*-substitution of cyanogroup under solvent-free conditions has been demonstrated.

Keywords: 3-aminothiophene, 1,2,4-triazines, *ipso*-substitution, cyanogroup, solvent-free reactions