

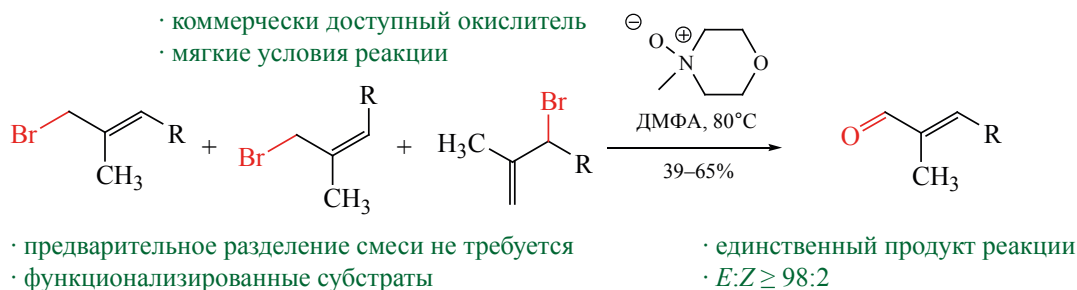
СОДЕРЖАНИЕ

Том 57, номер 10, 2021

Синтез α,β -ненасыщенных альдегидов с *E*-тризамещенной кратной связью на основе реакций раскрытия циклопропанолов

Масюк В.С., Козырьков Ю.Ю., Минеева И.В.

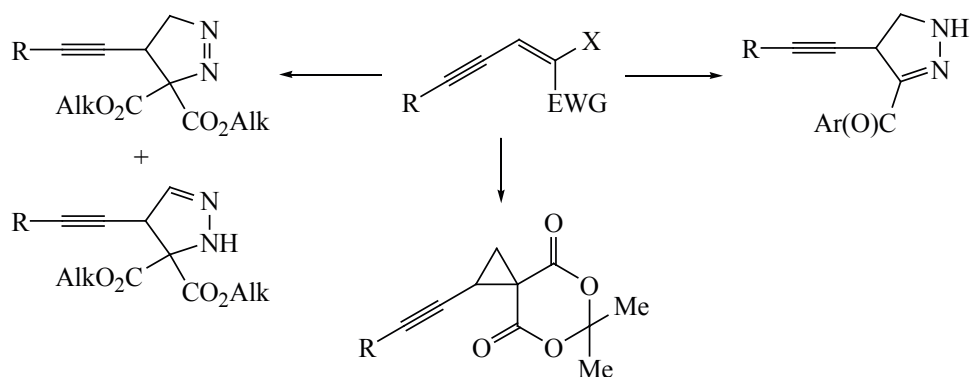
1357



Реакции активированных енинов с диазометаном

Соков С.А., Один И.С., Злотский С.С., Денисова А.Г., Голованов А.А.

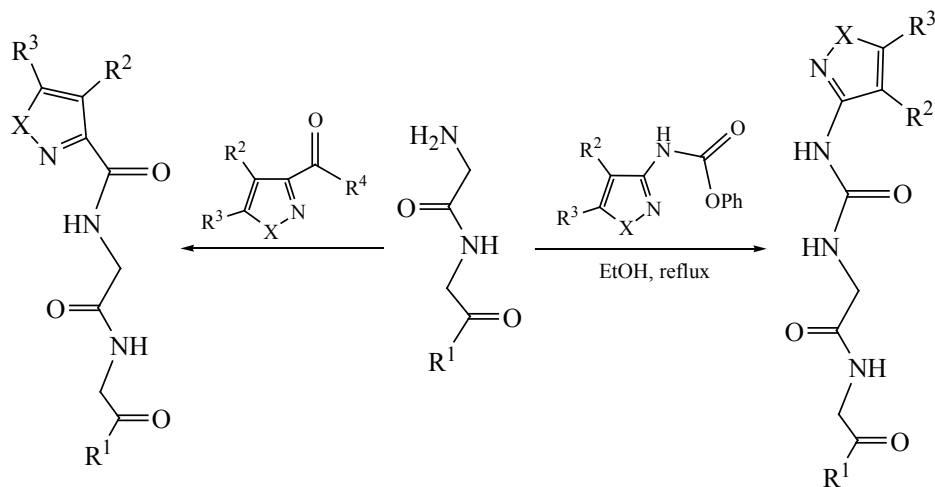
1371

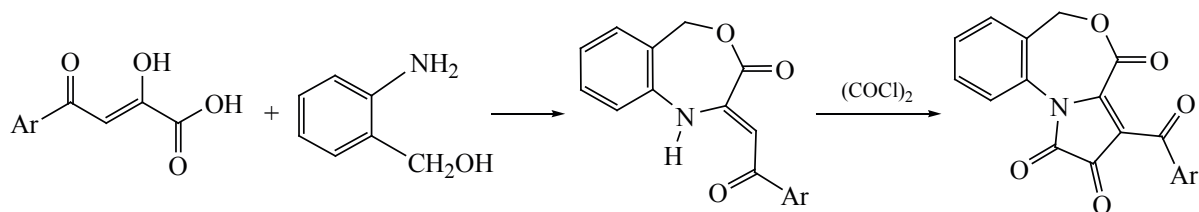
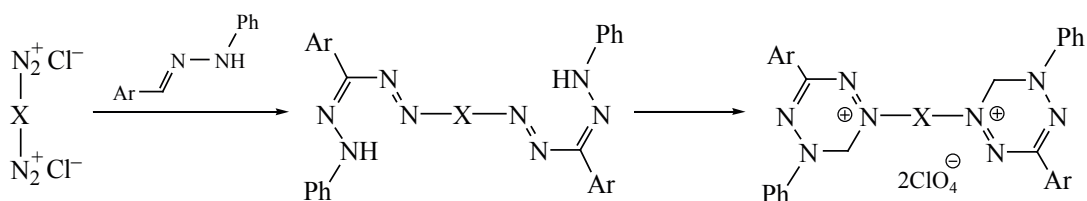
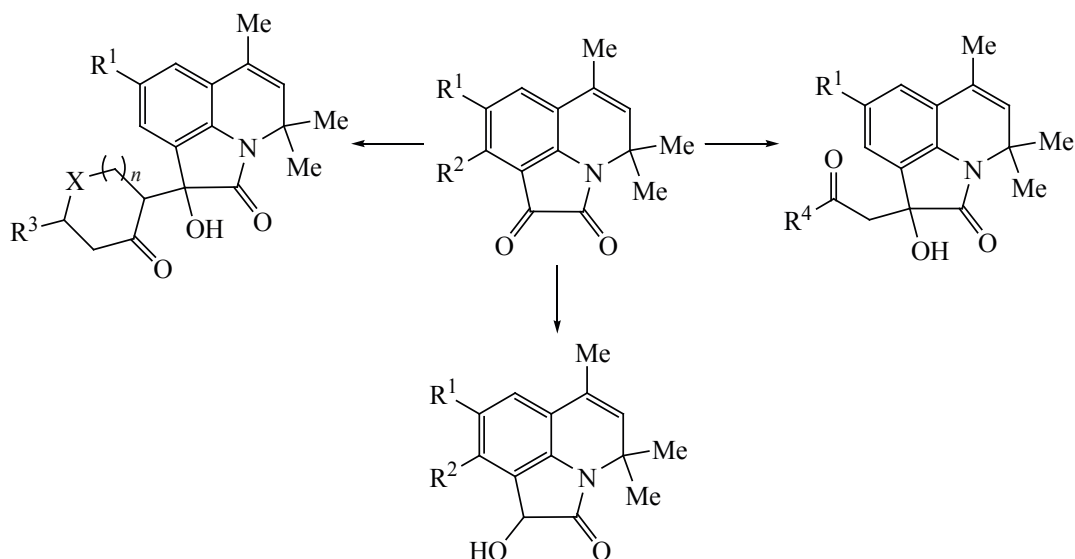


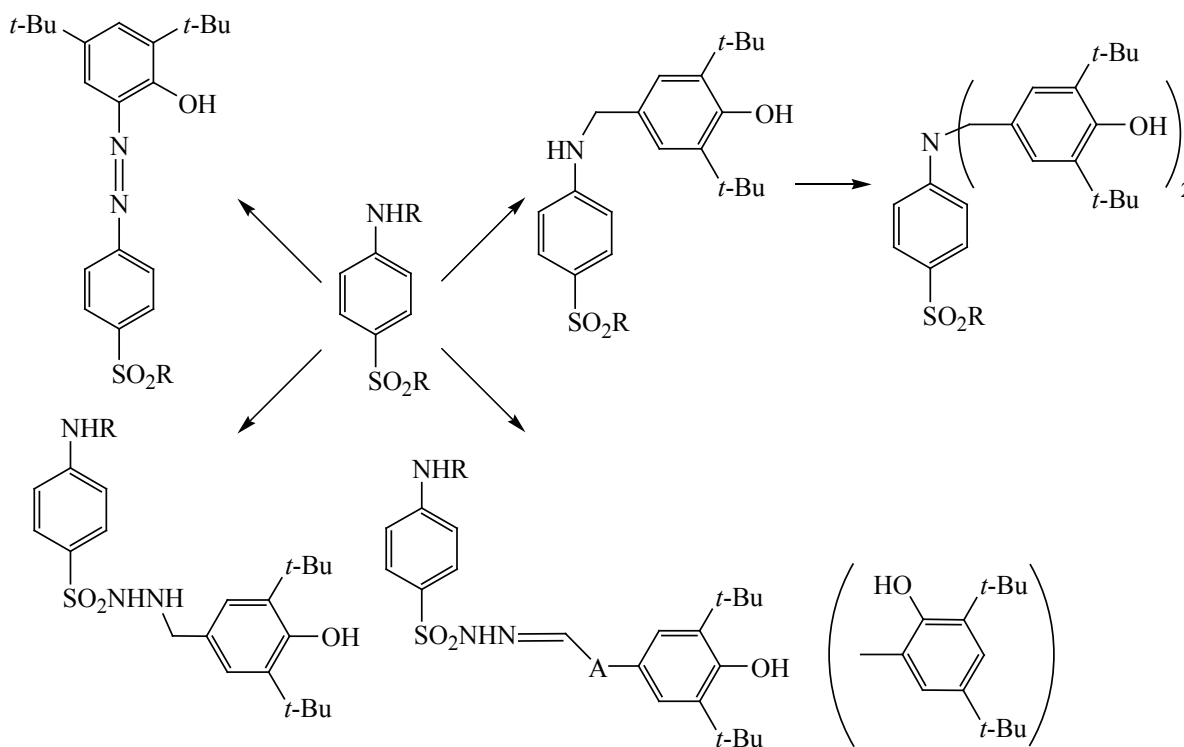
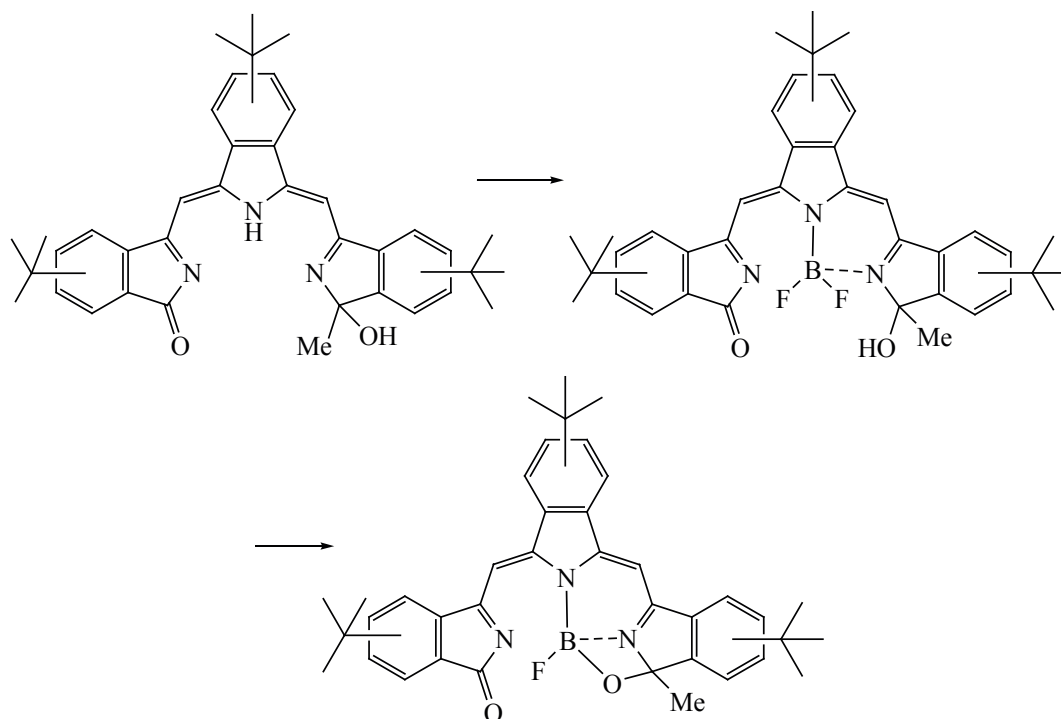
Производные глицилглицина и его морфолиламида, содержащие остатки 5-(*n*-толил)изоксазола и 4,5-дихлоризотиазола

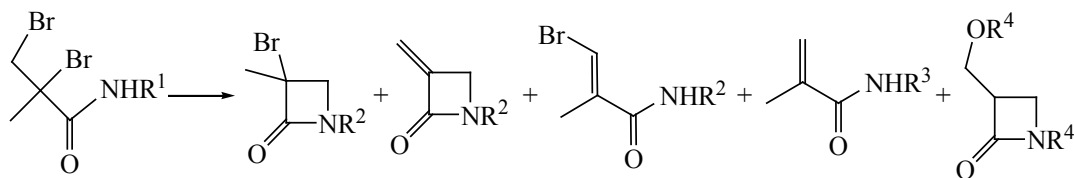
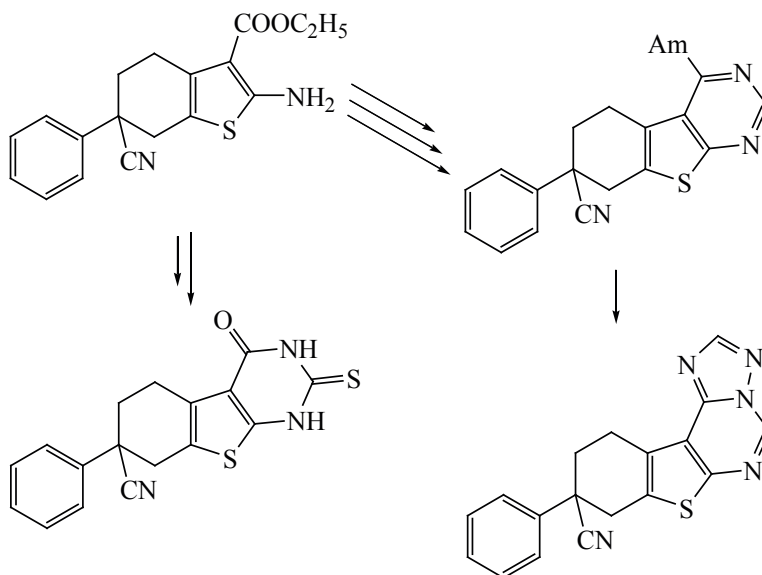
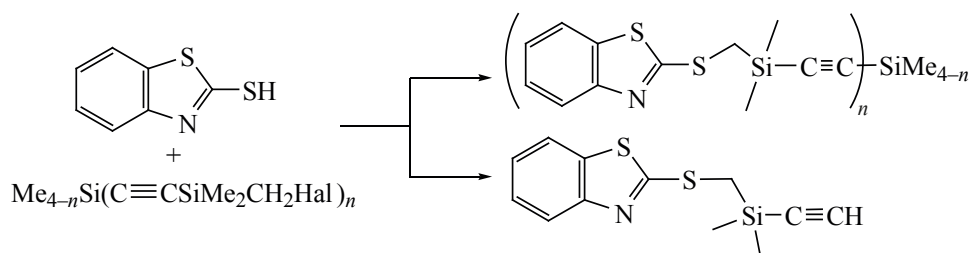
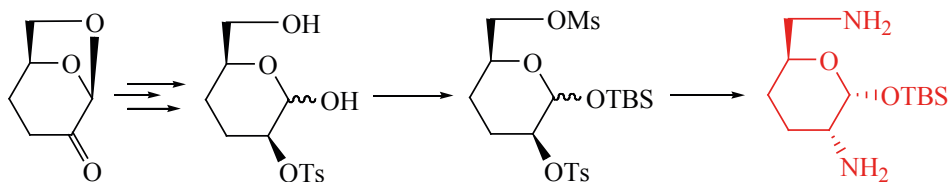
Колесник И.А., Петкевич С.К., Клецков А.В., Поткин В.И., Книжников В.А., Зверева Т.Д., Курман П.В., Токальчик Ю.П., Кульчицкий В.А.

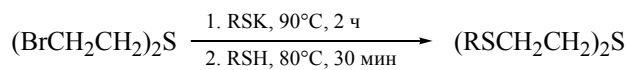
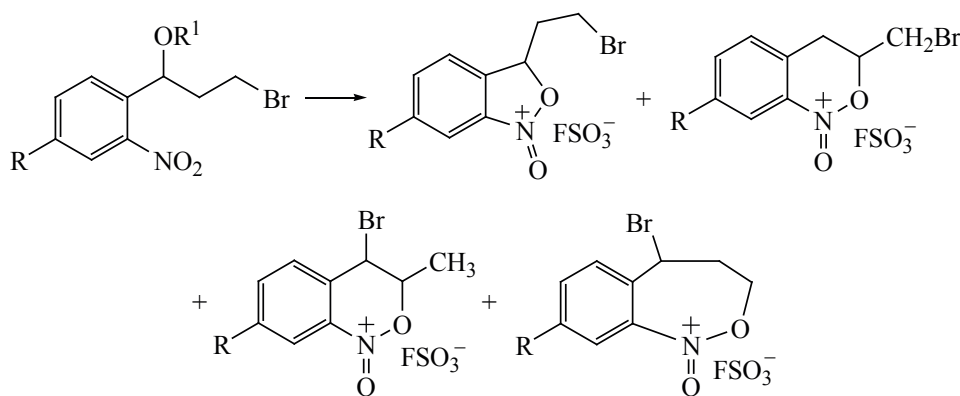
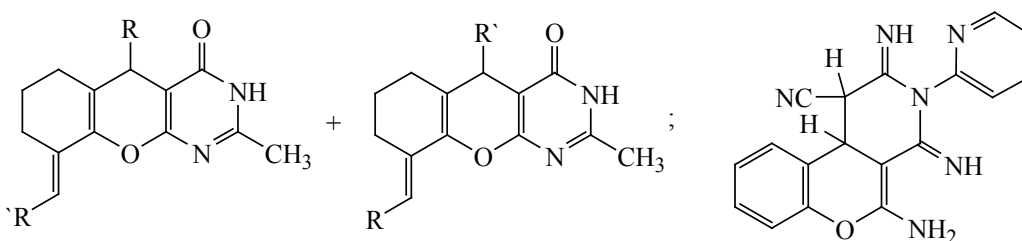
1382



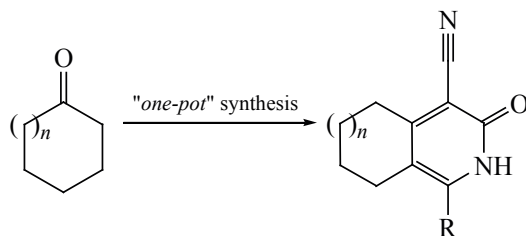








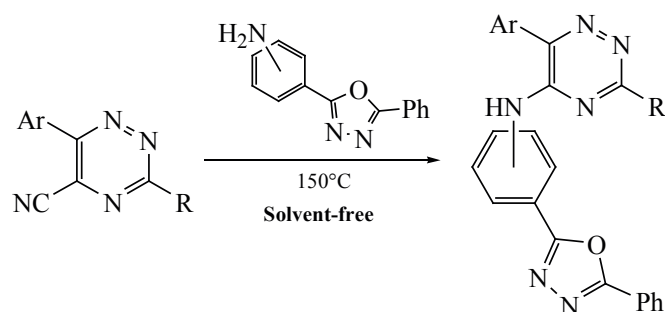
КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ



Эффективный синтетический подход к 1,2,4-триазинам, имеющим в положении C⁵ остатки 2-(аминофенил)-1,3,4-оксадиазолов

Криночкин А.П., Гуда М.Р., Копчук Д.С., Словеснова Н.В., Ковалев И.С.,
Савчук М.И., Штайц Я.К., Старновская Е.С., Зырянов Г.В., Чупахин О.Н.

1496



АВТОРЫ ВЫПУСКА

Агекян А.А.	1451	Карцев В.Г.	1490	Овакимян А.А.	1490
Акопян Э.К.	1490	Клецков А.В.	1382	Один И.С.	1371
Алалван Д.Х.К.	1403	Книжников В.А.	1382	Паносян Г.А.	1451
Александрийский В.В.	1420	Ковалев И.С.	1496	Петкевич С.К.	1382
Ашрафова З.Э.	1393	Козлов А.Ш.	1403	Поткин В.И.	1382
Бабенко И.А.	1482	Козырьков Ю.Ю.	1357	Ратовский Г.В.	1482
Бандаев С.Г.	1474	Колесник И.А.	1382	Румянцева Т.А.	1420
Безбородов В.А.	1482	Коптяев А.И.	1420	Савчук М.И.	1496
Бурилов А.Р.	1429	Копчук Д.С.	1496	Селезнева Н.К.	1457
Бухаров С.В.	1429	Кострюков С.Г.	1403	Сиракян С.Н.	1490
Валеев Ф.А.	1438	Кошелева Е.А.	1393	Скляр А.Е.	1466
Валиуллина З.Р.	1457	Кривенько А.П.	1466	Скопцова А.А.	1393
Василькова Н.О.	1466	Криночкин А.П.	1496	Словеснова Н.В.	1496
Вильмс А.И.	1482	Кульчицкий В.А.	1382	Соков С.А.	1371
Галанин Н.Е.	1420	Курман П.В.	1382	Сорокин В.В.	1466
Галеева А.М.	1457	Леденева И.В.	1393	Старновская Е.С.	1496
Галимова Ю.С.	1438	Майзлиш В.Е.	1420	Столповская Н.В.	1393
Гаспарян Г.В.	1451	Масливец А.А.	1413	Тагашева Р.Г.	1429
Героникаки А.	1490	Масливец А.Н.	1413	Тезикова В.С.	1403
Голованов А.А.	1371	Мастерова Ю.Ю.	1403	Токальчик Ю.П.	1382
Григорян А.С.	1451	Масюк В.С.	1357	Тюрин Д.В.	1420
Гуда М.Р.	1496	Мещерякова А.А.	1466	Ушаков И.А.	1482
Гулов Т.Ё.	1474	Минеева И.В.	1357	Файзуллина Л.Х.	1438
Денисова А.Г.	1371	Мифтахов М.С.	1457	Чупахин О.Н.	1496
Дмитриев М.В.	1413	Мкрян Г.Г.	1451	Шаталов Г.В.	1393
Дорофеев И.А.	1444	Мукменёва Н.А.	1429	Шестаков А.С.	1393
Жилицкая Л.В.	1444	Муродов Д.С.	1474	Шихалиев Х.С.	1393
Зверева Т.Д.	1382	Никитина Е.В.	1429	Штайц Я.К.	1496
Злотский С.С.	1371	Никулин А.В.	1466	Ярош Н.О.	1444
Зырянов Г.В.	1496	Новичихина Н.П.	1393		
Идрис Т.Д.И.	1403	Нугуманова Г.Н.	1429		

СИНТЕЗ α,β -НЕНАСЫЩЕННЫХ АЛЬДЕГИДОВ С *E*-ТРИЗАМЕЩЁННОЙ КРАТНОЙ СВЯЗЬЮ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИЙ РАСКРЫТИЯ ЦИКЛОПРОПАНОЛОВ

© 2021 г. В. С. Масюк, Ю. Ю. Козырьков, И. В. Минеева*

Белорусский государственный университет, Беларусь, 220047 Минск, просп. Независимости, 4

*e-mail: i.mineyeva@yandex.ru

Поступила в редакцию 20.05.2021 г.

После доработки 05.06.2021 г.

Принята к публикации 10.06.2021 г.

Впервые был разработан эффективный метод получения α,β -ненасыщенных альдегидов с (*E*)-тризамещенной кратной связью окислением смесей регио- и стереоизомерных аллилбромидов без их предварительного разделения, доступных по реакции раскрытия сульфонов 1,2-дизамещенных циклопропанолов. Окисление с помощью *N*-метилморфолин-*N*-оксида аллилбромидов, имеющих в своем составе дополнительные функциональные группы, протекало более эффективно. Реакции проводились в растворителях, способствующих нуклеофильному замещению, повышение температуры и увеличение времени реакции приводило к увеличению доли (*E*)-изомера конечного продукта и уменьшению количества региоизомерного кетона.

Ключевые слова: α,β -ненасыщенные альдегиды, мезилаты циклопропанолов, аллилбромиды, (*E*)-тризамещенная кратная связь, *N*-метилморфолин-*N*-оксид (NMO), аллильное окисление, региоселективный и стереоселективный синтез

DOI: 10.31857/S0514749221100013

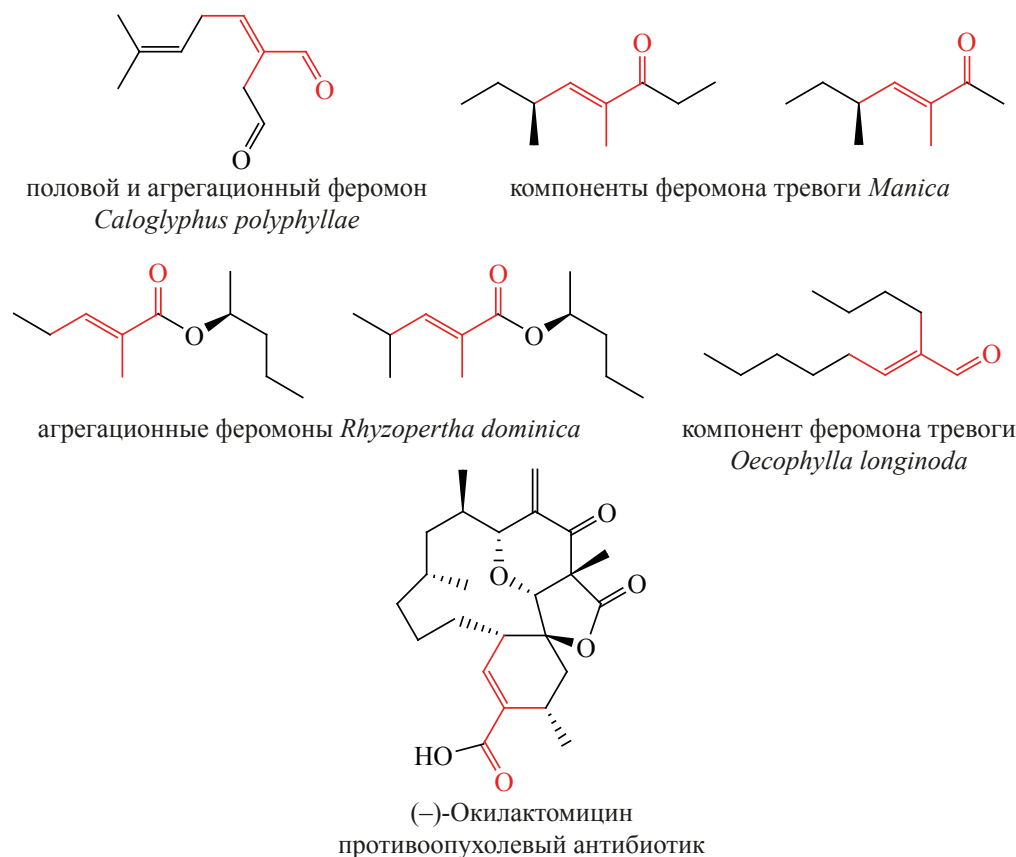
ВВЕДЕНИЕ

α,β -Ненасыщенные карбонильные соединения являются важным классом природных соединений, среди которых биологически активные терпеноиды, феромоны насекомых, сложные поликетиды, содержащие в своей структуре тризамещенную кратную связь [1, 2] (схема 1). Подобные вещества также являются ключевыми интермедиатами в синтезе сложных природных соединений и лекарственных препаратов, а также ценными синтетическими блоками в органическом синтезе [3, 4]. Соединения с тризамещенной кратной связью участвуют во множестве биохимических процессов, поэтому синтез таких соединений представляет интерес с точки зрения изучения механизма их действия и использования в косметической, пищевой промышленности и медицинской практике [5].

Основные синтетические подходы к α,β -ненасыщенным альдегидам с тризамещенной кратной связью включают в себя окисление аллиловых спиртов или восстановление карбоновых кислот и их производных [6]; реакции алкенильных металлорганических реагентов с различными C^1 электрофилами, такими как ДМФА [7]; реакции кросс-метатезиса с акролеином и его гомологами [8, 9], перекрестные альдольные реакции с применением азаенолятов [10, 11], силиленолятов [12], *цис*-2-этоксивиниллития [13], реакции Виттига [14, 15], гидроформилирование алкинов по Бухвальду [16] и другие методы [17, 18].

В общем случае α,β -ненасыщенные альдегиды могут быть также получены окислением по связи углерод-галоген доступных галогенидов по методу Корнблюма [19, 20], *N*-оксидами в различных

Схема 1



растворителях [21–27], соединениями хрома [28, 29], солями нитроалканов [30], по методу Крёнке [31], по реакции Соммле [32] и другими методами [33–36] (схема 2).

В данной работе мы представляем наши результаты исследований по разработке подхода к получению α,β -ненасыщенных альдегидов с (*E*)-тризамещенной кратной связью (**1**) на основе реакции окисления смесей изомерных аллилбромидов **2–3** без их предварительного разделения, легко доступных по реакции раскрытия сульфатов дизамещенных циклопропанолов (схема 2) [38, 39, 40].

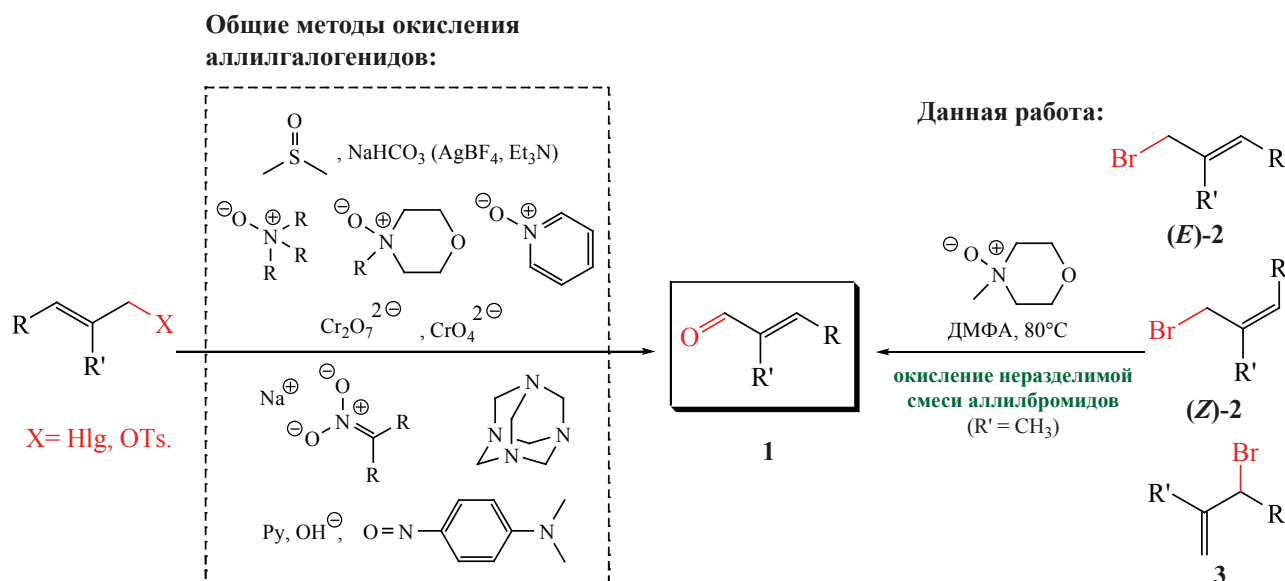
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Смеси регио- и стереоизомерных аллилбромидов **2a–d**, **3a–d** были получены при взаимодействии сульфатов 1,2-дизамещенных циклопропанолов **4a–d** с бромидом магния [38, 39] (схема 3). Мезилаты **4a–d** в свою очередь легко доступны из циклопропанолов **5a–d**, которые получали по реакции циклопропанирования с лиганд-

ным обменом этилацетата в присутствии алкенов **6a–d** [39]. Проведение циклопропил-аллильной изомеризации в мягких условиях позволило нам добиться преимущественного образования первичных аллилбромидов **2a–d** с (*E*)-конfigurацией кратной связи [39] (схема 3). Раскрытие мезилатов циклопропанолов **4c**, **d** проводилось в присутствии одного эквивалента основания Хюнига для предотвращения снятия лабильных в кислых средах защитных групп. Состав образующихся смесей аллилбромидов, а также соотношение (*E*)- и (*Z*)-изомеров первичных аллилбромидов **2** определялись из ^1H ЯМР-спектров реакционных смесей интегрированием характеристических сигналов протонов при кратной связи. Конфигурация двойной связи в образующихся аллилбромидов **2** была также дополнительно [39] подтверждена спектроскопией ЯМР ^1H с применением ядерного эффекта Оверхаузера (1D NOESY) (схема 3).

Аллилбромиды **2** и **3** обладают одинаковой хроматографической подвижностью и полученные смеси не могут быть разделены на отдельные ком-

Схема 2



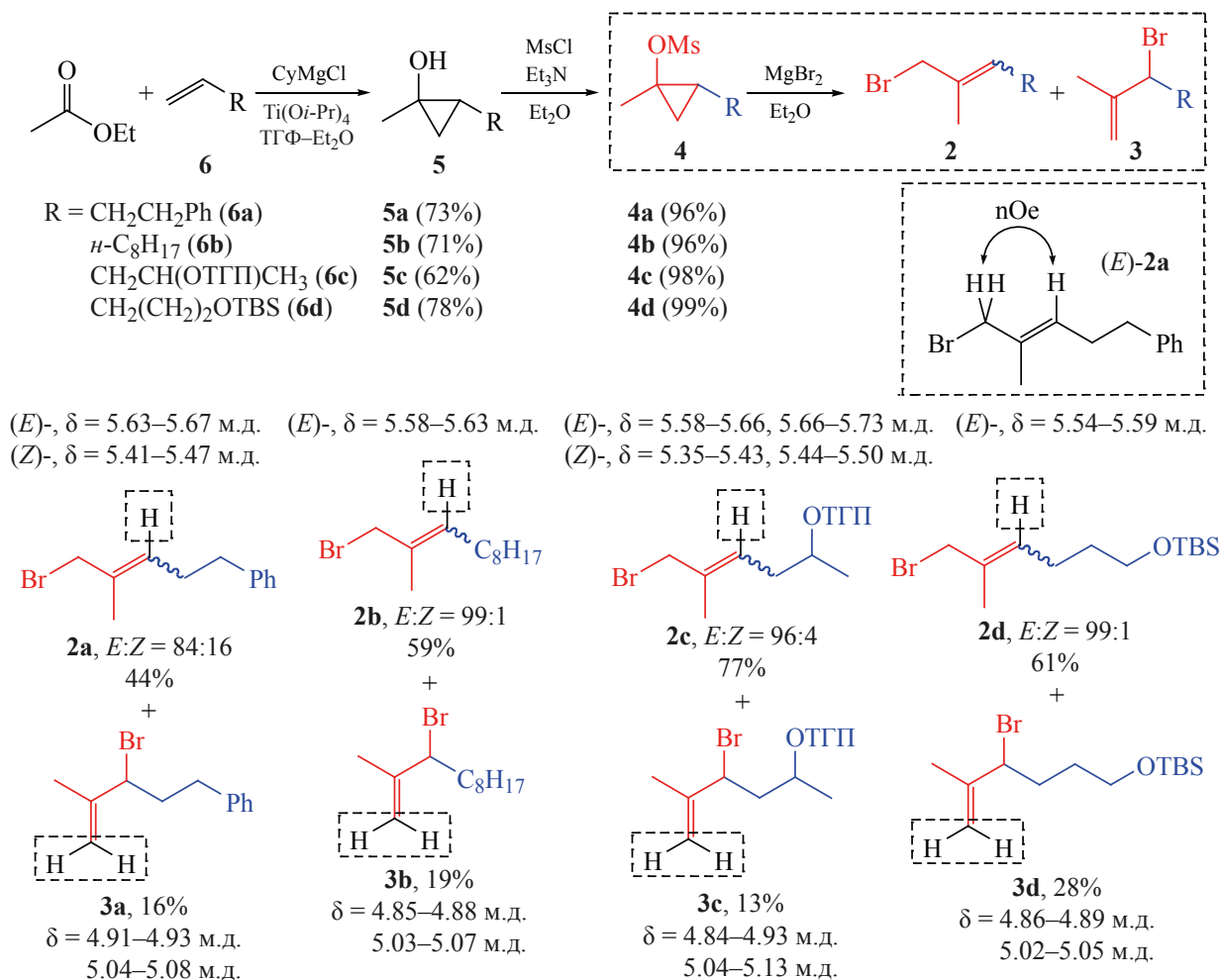
поненты. Однако мы предположили, что окисление региоизомерного бромидов **3** может протекать с аллильной изомеризацией по механизму S_N2' . При этом стереохимический результат окисления может зависеть от того, в какой конформации вторичный аллилбромид вступит в реакцию (схема 4). С учетом этого мы начали проводить исследования по поиску таких условий и реагентов, в которых окисление смесей регио- и стереоизомерных аллилбромидов **2** и **3** приводило бы исключительно к образованию α,β -ненасыщенных альдегидов с (*E*)-тризамещенной кратной связью **1** при отсутствии (*Z*)-изомеров альдегида **1** и региоизомерных кетон-ов **7**, образование которых возможно при окислении вторичных аллилбромидов **3** (схема 4).

В качестве окислителя нами был выбран коммерчески доступный и удобный в использовании *N*-метилморфолин-*N*-оксид (NMMO), окисление под действием которого протекает по S_N2 и S_N2' механизмам с последующим элиминированием [24]. Учитывая сказанное выше, было решено проводить окисление смесей аллилбромидов в растворителях, способствующих нуклеофильному замещению. Кроме того, мы планировали проверить влияние добавления солей галогенидов на регио- и стереоселективность превращений. Использование неорганических галогенидов обосновывалось возможностью первоначального протекания реакции S_N2' замещения во вторич-

ном аллилбромиде **3** с последующим окислением образованного галогенида, что должно приводить к образованию целевого (*E*)-изомера α,β -ненасыщенного альдегида **1** (схема 4).

В качестве модельного субстрата для поиска подходящих условий окисления была выбрана смесь аллилбромидов **2a** и **3a**. Результаты проведенной серии экспериментов приведены в таблице. Варьируя температуру и время при проведении реакции в диметилсульфоксиде, нам удалось добиться высокой стереоселективности получения ненасыщенного альдегида **1a** (см. таблицу, эксперименты 1–9). При использовании в качестве растворителя диметилсульфоксида доля региоизомерного кетона **7a** была достаточно высока. С целью решения этой проблемы было решено проводить реакцию в присутствии каталитических количеств галогенидов металлов, таких как иодид меди (I) и бромид лития [22] (см. таблицу, эксперименты 10–13). Однако, результаты экспериментов показали неэффективность данного подхода. При использовании в качестве добавки иодида меди (I) уже при комнатной температуре реакция протекала с образованием большого числа побочных продуктов (см. таблицу, эксперименты 10, 11). При использовании бромид лития образования побочных продуктов не наблюдалось, однако добиться значительного повышения региоселективности реакции не удалось (см. таблицу, эксперименты 12, 13).

Схема 3

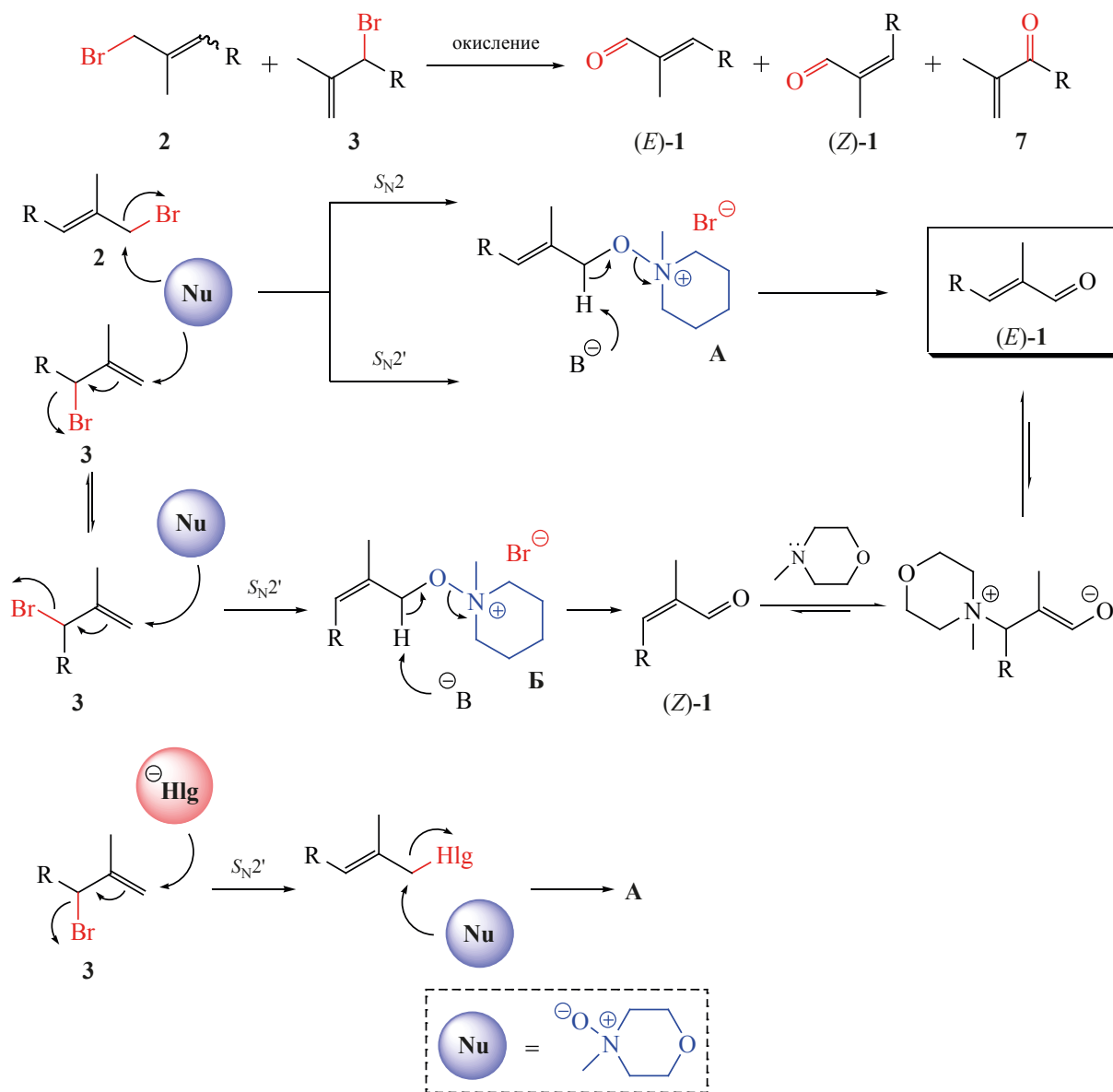


При использовании в качестве растворителя диметилформамида уже при комнатной температуре реакция протекала с образованием незначительных количеств кетона **7a** (см. таблицу, эксперимент 15). Этот факт может объясняться преимущественным протеканием реакции в данном растворителе как S_N2' замещение атома галогена *N*-оксидом в молекуле вторичного аллилбромида **3**. Увеличение времени реакции и повышение температуры до 80°C позволило повысить стереоселективность окисления (см. таблицу, эксперименты 16, 17). Мы предполагаем, что высокая стереоселективность реакции в данных условиях является результатом процессов многократного присоединения-отщепления по двойной углерод-углеродной связи молекулы альдегида **1a** *N*-метилморфолина, являющегося сильным нуклеофилом и образующегося в ходе реакции окисления (схема 4).

При проведении реакции в присутствии CuBr в ДМФА была велика доля кетона **7a** и неудовлетворительное соотношение $E:Z$ изомеров целевого альдегида **1** (см. таблицу, эксперимент 23). При добавлении LiI соотношение $(E)\text{-1a}:(Z)\text{-1a}$ было не столь удачным, но в реакционной смеси теперь отсутствовал кетон (см. таблицу, эксперименты 20–22). Окисление в диоксане также проходило эффективно с минимальным содержанием кетона только в случае присутствия бромида меди (см. таблицу, эксперименты 28–29), замена его на иодид лития или полное удаление добавок солей ухудшало селективность и приводило к нарастанию побочных продуктов (см. таблицу, эксперименты 30–32).

При проведении экспериментов использовался трехкратный избыток NMMO, как рекомендовано в большинстве методик. Далее была осуществлена

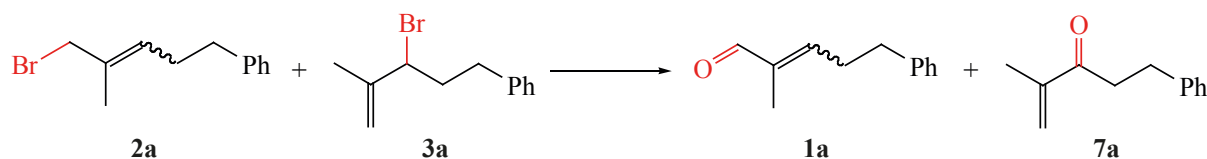
Схема 4



оценка возможности понижения числа эквивалентов окислителя. При использовании двух эквивалентов окислителя реакция протекала с образованием большого числа побочных продуктов неустановленного состава (см. таблицу, эксперимент 19). Было найдено, что при повышении количества NMMO до четырех эквивалентов не наблюдалось ни улучшения конверсии исходных субстратов, ни повышения регио- и стереоселективности реакции (см. таблицу, эксперимент 18).

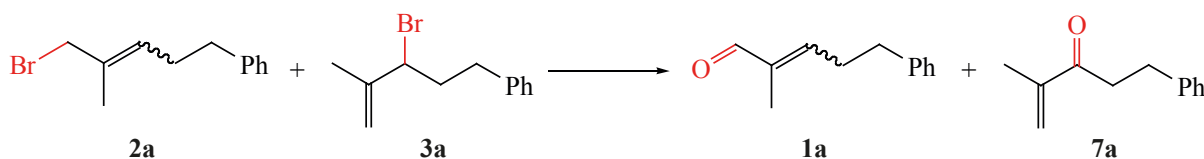
Таким образом, проведение реакции в диметилформамиде в течение 24 ч при температуре 80°C и

с использованием трех эквивалентов NMMO позволило добиться протекания реакции с высокой регио- и стереоселективностью. Так, соотношение $E:Z$ изомеров продукта составляло 98:2, а доля кетона не превышала 2%. Целевой альдегид без существенных осложнений был отделен от побочных продуктов реакции с помощью колоночной хроматографии с выходом 63% (см. таблицу, эксперимент 17). В диоксане с добавлением 0.1 экв бромида меди был получен сходный результат, выход целевого альдегида составил 60% (см. таблицу, эксперимент 28).

Результаты экспериментов по окислению смеси аллилбромидов **2a** и **3a**

№	Реагент	Добавка	Растворитель	T, °C	Время, ч	Соотношение (E)- 1a /(Z)- 1a ^a	7a , мол % ^{b,c}
1	3 экв NMMO	—	ДМСО	20	24	91/9	8
2	3 экв NMMO	—	ДМСО–CH ₂ Cl ₂	0	6	82/18 ^d	0
3	3 экв NMMO	—	CH ₂ Cl ₂	39	24	89/11	0 (5)
4	3 экв NMMO	—	ДМСО	50	3.5	85/15	13
5	3 экв NMMO	—	ДМСО ^e	50 20	6 48	91/9	14
6	3 экв NMMO	—	ДМСО	80	3.5	94/6	11
7	3 экв NMMO	—	ДМСО ^e	80 20	6 48	98/2	13
8	3 экв NMMO	—	ДМСО	80	8	97/3	11
9	3 экв NMMO	—	ДМСО	80	20	98/2	12
10	3 экв NMMO	CuI	ДМСО	20	4	86/14	7 (3)
11	3 экв NMMO	CuI	ДМСО	20	22	78/22	9 (25)
12	3 экв NMMO	LiBr	ДМСО	20	5	82/18	7
13	3 экв NMMO	LiBr	ДМСО	20	24	84/16	9
14	1.5 экв IBX	—	ДМСО	60–70	5	99/1	2 (12)
15	3 экв NMMO	—	ДМФА	20	20	86/14	3
16	3 экв NMMO	—	ДМФА	80	8	97/3	2
17	3 экв NMMO	—	ДМФА	80	24	98/2	2
18	4 экв NMMO	—	ДМФА	80	24	98/2	2
19	2 экв NMMO	—	ДМФА	80	24	97/3	2 ^f
20	3 экв NMMO	2 экв LiI	ДМФА	50	6	80/20	0
21	3 экв NMMO	2 экв LiI	ДМФА	50	24	90/10	0 (6)
22	3 экв NMMO	2 экв LiI	ДМФА	80	24	90/10	0 (16)
23	3 экв NMMO	0.1 экв CuBr	ДМФА	50	6	89/11	7
24	3 экв NMMO	3 экв NaI ^g	ДМФА	80	24	50/50	0
25	1 экв NaIO ₄	—	ДМФА	150	2	— ⁱ	—
26	3 экв NMMO	—	CH ₃ CN	80	2	91/9	2
27	3 экв NMMO	—	CH ₃ CN	80	24	94/6	8 (27)

Таблица. (продолжение).



№	Реагент	Добавка	Растворитель	T, °C	Время, ч	Соотношение (E)-1a/(Z)-1a ^a	7a, мол % ^{b,c}
28	3 экв NMMO	0.1 экв CuBr	диоксан	50	6	97/3	2
29	3 экв NMMO	0.1 экв CuBr	диоксан	50	24	96/4	4
30	3 экв NMMO	2 экв LiI	диоксан	50	6	94/6	1.5 (10)
31	3 экв NMMO	—	диоксан	50	6	87/13	4 (5)
32	3 экв NMMO	—	диоксан	50	24	81/19	2 (7)
33	3 экв TMAO	0.1 экв CuBr	диоксан	50	24	86/14	5
34	3 экв TMAO	—	ДМФА	80	24	93/7	12

^a определялось из анализа ¹H ЯМР-спектров реакционных смесей интегрированием сигналов протонов альдегидной группы с δ 9.38 м.д. для E-изомера и δ 10.02 м.д. для Z-изомера

^b определялось по ¹H ЯМР-спектрам реакционных смесей анализом интегральных интенсивностей сигналов в области с δ 5.76 и 5.95 м.д. соответствующих протонам терминальной кратной связи

^c в скобках приведена доля альдегидов неустановленного строения в мол %

^d вторичный аллилбромид не вступает в превращение

^e реакция проводилась при нагревании с последующим выдерживанием реакционной смеси при комнатной температуре

^f высокая доля побочных продуктов неустановленного состава

^g первоначально длительное кипячение в ацетоне с иодидом натрия, а затем окисление

ⁱ продукты не были получены

Попытка замены NMMO на *N*-триметиламин-*N*-оксид (ТМАО) в системах проявивших лучший результат оказалась неэффективной (см. таблицу, эксперименты 33, 34), что возможно связано с малым размером амина и высокой скоростью его отщепления при изомеризации. Замена NMMO на 2-иодоксибензойную кислоту (IBX) [35] и окисление в условиях разработанных для бензильных галогенидов привели к нарастанию побочных продуктов неустановленного состава и низкому выходу целевого соединения (30%), несмотря на высокую стереоселективность реакции (см. таблицу, эксперимент 14).

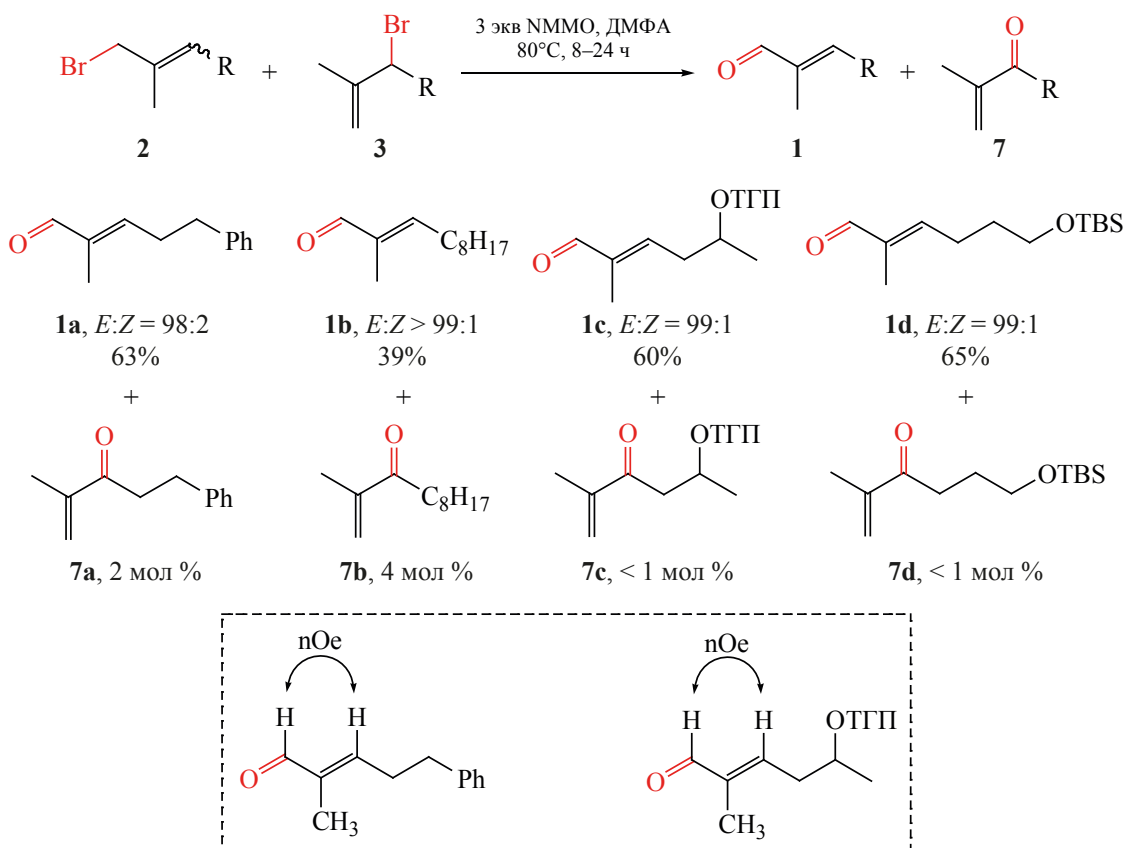
Окисление метапериодатом натрия в ДМФА, примененное для алифатических, бензильных и аллильных субстратов [33] привело к смеси неустановленного состава, в которой целевой продукт не был обнаружен (см. таблицу, эксперимент 25).

Далее мы оценили применимость найденных нами условий регио- и стереоселективного окис-

ления смесей аллилбромидов к другим субстратам (схема 5). При окислении смеси аллилбромидов **2b** и **3b**, содержащих *n*-октильный заместитель, наблюдались определенные трудности. Как и в случае субстратов **2a** и **3a**, реакция характеризовалась высокой регио- и стереоселективностью, однако ее протекание сопровождалось образованием большого числа побочных альдегидов неустановленного состава. Это обстоятельство значительно понижало выход целевого альдегида (схема 5).

Существенный интерес представляет собой вовлечение в описанные выше превращения смеси аллилбромидов, содержащих в себе дополнительные функциональные группы. Окисление смеси аллилбромидов **2c** и **3c**, имеющих в своем составе ТГП-защищенную гидроксильную группу, протекало достаточно гладко, причем для окисления данной смеси требовалось значительно меньше времени. Так, проведение реакции в диметилформамиде в течение 8 ч при температуре 80°C и с ис-

Схема 5



пользованием трех эквивалентов окислителя позволило добиться протекания реакции с высокой регио- и стереоселективностью: альдегид **1c** был получен в виде единственного стереоизомера при отсутствии региоизомерного кетона **7c** с выходом 60% (схема 5). Хорошие результаты были также достигнуты при окислении силилсодержащих аллилбромидов **2d** и **3d**, несмотря на высокую долю вторичного аллилбромида **3d** в смеси (схема 3). В найденных условиях окисление данной смеси также протекало с хорошим результатом: соотношение $E:Z$ изомеров продукта превышало 99:1 при отсутствии региоизомерного кетона **7d**, а выход реакции составил 65% (схема 5). В описанных реакциях соотношение продуктов и стереоселективность определялись из анализа спектров ЯМР ^1H реакционных смесей. Конфигурация кратной связи целевых альдегидов была дополнительно подтверждена спектроскопией ^1H ЯМР с применением ядерного эффекта Оверхаузера (1D NOESY) (схема 5).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Использованные в ходе работы реактивы и растворители имели квалификацию «чистые» и «чистые для анализа». Оценку индивидуальности синтезируемых веществ и наблюдение за ходом проводимых реакций осуществляли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках «Sorbfil». В качестве элюента были использованы смеси растворителей – петролейный эфир и этилацетат в различных соотношениях. Выделение индивидуальных веществ осуществляли методом колоночной хроматографии на силикагеле (70–230 меш) производства фирмы Merck с использованием в качестве элюентов смесей тех же растворителей. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C 5–10%-ных растворов синтезированных соединений в дейтерохлороформе (CDCl_3) были получены на приборе Bruker Avance-500 (Германия) с рабочей частотой 500 МГц и 125 МГц соответственно. Химические сдвиги измерялись в шкале δ сигнала остаточных протонов дейтерохлороформа (δ 7.26 и

77.0 м.д. для ^1H и ^{13}C , соответственно). ИК спектры веществ записаны в пленке на спектрофотометре Bruker FT – IR Alpha (Германия).

4-Фенилбутен-1 (6а). К раствору бензилмагнийхлорида (100 ммоль) в 80 мл абсолютного Et_2O добавили раствор 9.6 мл (110.0 ммоль) аллилбромида в 30 мл абсолютного Et_2O и перемешивали до окончания реакции (контроль ТСХ). Реакционную смесь обработали 5%-ным водным раствором H_2SO_4 до растворения осадка. Органический слой отделили, а продукт реакции из водного слоя проэкстрагировали Et_2O (3×20 мл). Объединенные органические вытяжки промыли насыщенным водным раствором NaHCO_3 и осушили Na_2SO_4 . После удаления растворителя при пониженном давлении, продукт был выделен перегонкой при пониженном давлении, т.кип $130\text{--}135^\circ\text{C}$ (80 мм рт.ст.). Выход 9.20 г (70%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1497 ср ($\text{C}=\text{C}$), 1454 ср ($\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.48–2.54 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.82–2.86 м (2H, PhCH_2), 5.11–5.21 м (2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.95–6.05 м (1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.27–7.33 м (3H, Ph), 7.37–7.48 м (2H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 35.3, 35.5, 114.8, 125.7, 128.2 (2C), 128.4 (2C), 137.9, 141.8.

2-(1-Метил-3-бутенилокси)тетрагидро-2H-пиран (6с). К раствору аллилмагнийбромида (63.0 ммоль) в 50 мл абсолютного Et_2O добавили раствор 2.20 г (50.0 ммоль) ацетальдегида в 15 мл абсолютного Et_2O и перемешивали до окончания реакции (контроль ТСХ). Реакционную смесь при охлаждении обработали насыщенным водным раствором NH_4Cl . Органический слой отделили, а продукт из водного слоя проэкстрагировали Et_2O (3×15 мл). После удаления растворителя при атмосферном давлении получили 4.00 г (46.5 ммоль) сырого продукта. Далее остаток растворили в 50 мл сухого CH_2Cl_2 , добавили 4.68 г (55.7 ммоль) дигидропирана, каталитическое количество ППТС и выдержали при комнатной температуре в течение 12 ч. После обработки насыщенным раствором NaHCO_3 (25 мл), органический слой отделили и осушили безводным Na_2SO_4 . После удаления растворителя при пониженном давлении получили 7.80 г (88%) алкена **6с**, который без дополнительной очистки был введен в следующую стадию. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1261 с ($\text{C}-\text{O}$), 1021 с

($\text{C}-\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.08 д (1.5H, CH_3 , J 6.1 Гц), 1.19 д (1.5H, CH_3 , J 6.1 Гц), 1.42–1.84 м (6H, $\text{OCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.11–2.37 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.43–3.55 м (1H, CH_3CHOCH), 3.76–3.95 м (2H, CH_2O), 4.54–4.78 м (1H, OCHO), 4.91–5.07 м (2H, $\text{CH}_2=$), 5.71–5.86 м (1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19.6, 19.9, 20.5, 21.1, 25.4, 25.5, 30.9, 31.1, 40.7, 41.9, 62.3, 62.6, 70.8, 72.6, 97.9, 98.3, 116.6, 116.8, 134.8, 135.3.

трет-Бутил(диметил)(пент-4-ен-1-илокси)-силан (6d). К раствору 0.52 г (6.0 ммоль) пент-4-ен-1-ола в 4 мл CH_2Cl_2 при 0°C одной порцией добавили последовательно 0.67 г (9.8 ммоль) имидазола и 1.03 г (6.9 ммоль) $t\text{-BuMe}_2\text{SiCl}$ и выдержали в холодильнике 12 ч. После обработки водой (20 мл) органическую фазу отделили, продукт реакции из водного слоя проэкстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл), объединенные органические вытяжки осушили MgSO_4 . После отгонки растворителя при пониженном давлении продукт реакции выделили хроматографированием (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc , 200:1). Выход 1.12 г (93%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1098 с ($\text{C}-\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.05 уш.с [6H, $(\text{CH}_3)_2\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 0.90 уш.с [9H, $(\text{CH}_3)_2\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.59–1.64 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 2.08–2.13 м (2H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 3.62 т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$, J 6.4 Гц), 4.96–5.04 м (2H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 5.78–5.86 м (1H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: –5.32 (2C), 18.3, 25.9, 30.0, 32.0, 62.5, 114.5, 138.5.

Общая методика получения циклопропанолов 5а–d. К раствору 4.40 г (50.0 ммоль) этилацетата, 7 мл (25.0 ммоль) $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$, 27 ммоль алкена **6а** или **6b** в 30 мл абсолютного Et_2O (абсолютного ТГФ в случае алкенов **6с** и **6d**) при перемешивании в течение 4.5 ч добавили раствор 125 ммоль CuMgCl в 100 мл ТГФ. При комнатной температуре, после чего реакционную массу оставили при перемешивании на 12 ч. Растворитель удалили при пониженном давлении, к остатку при охлаждении добавили 120 мл Et_2O и 5 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl . Полученную смесь декантировали, осадок промыли Et_2O (3×20 мл), объединенные органические вытяжки промыли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (50 мл) и осушили безводным Na_2SO_4 . После удаления растворителя при пониженном давлении продукт выделили хрома-

тографированием (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc, 35:1).

1-Метил-2-фенэтил-1-циклопропанол (5a).

Получен в виде смеси диастереомеров ($\approx 1:1$). Выход 3.2 г (73%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3325 ш (ОН), 1074 ср (C–O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.04–0.11 м (1H, $\text{CH}_{\text{циклопроп}}$), 0.85–0.90 м (1H, $\text{CH}_{2\text{циклопроп}}$), 0.97–1.08 м (1H, $\text{CH}_{2\text{циклопроп}}$), 1.35 с (3H, CH_3), 1.42–1.70 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.65–2.81 м (2H, CH_2Ph), 7.17–7.21 м (3H, Ph), 7.27–7.31 м (2H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.1, 20.4, 24.1 (2C), 25.3, 25.4, 32.0, 35.5 (2C), 36.0, 55.7, 70.3, 125.8 (2C), 128.3 (4C), 128.4 (4C), 142.2 (2C).

1-Метил-2-октилциклопропанол-1 (5b).

Получен в виде смеси диастереомеров ($\approx 1:1$). Выход 2.6 г (71%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3381 ш (ОН), 1058 ср (C–O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.03–0.06 м (1H, $\text{CH}_{\text{циклопроп}}$), 0.79–0.90 м [4H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7$, $\text{CH}_{2\text{циклопроп}}$], 0.93–1.00 м (1H, $\text{CH}_{2\text{циклопроп}}$), 1.25–1.35 м [12H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6$], 1.39 с (3H, CH_3CONH), 1.50–1.61 м [2H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2$], 2.01 уш.с (1H, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.1 (2C), 20.2, 20.5, 22.7 (2C), 25.6, 25.7, 29.3 (3C), 29.4, 29.5, 29.5, 29.6 (3C), 29.7, 29.9, 31.9 (2C), 32.8, 55.6, 63.0.

1-Метил-2-(2-тетрагидро-2H-2-пиранил-оксипропил)циклопропан-ол-1 (5c).

Получен в виде смеси диастереомеров ($\approx 1:1:1:1$). Выход 3.6 г (62%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3402 ш (ОН), 1134 с (C–O), 1076 с (C–O), 1022 с (C–O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.02–0.09 м (1H, $\text{CH}_{\text{циклопроп}}$), 0.78–0.87 м (1H, $\text{CH}_{2\text{циклопроп}}$), 0.92–1.02 м (1H, $\text{CH}_{2\text{циклопроп}}$), 1.11 д (1.5 H, CH_3CHOTGP , J 6.1 Гц), 1.21 д.д (1.5 H, CH_3CHOTGP , J_1 6.1, J_2 1.3 Гц), 1.35 с (3H, CH_3CONH), 1.03–1.88 м [8H, $\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{O}$, CH_2CHOTGP], 2.84 уш.с (1H, ОН), 3.40–3.49 м (1H, CH_2OCHO), 3.72–3.84 м (1H, CHOTGP), 3.84–3.92 м (1H, CH_2OCHO), 4.64–4.66 м (1H, OCHO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19.0, 19.2, 19.8, 19.8 (2C), 19.9, 20.0, 20.1, 20.6 (2C), 20.6 (2C), 20.9, 21.4, 21.5, 21.8, 22.0, 22.1, 22.8, 24.1, 25.4 (4C), 31.0 (2C), 31.2, 35.4, 36.2, 36.5, 37.3, 37.5, 54.8 (2C), 55.0 (2C), 62.6, 62.6 (2C), 62.8, 71.7, 71.8, 73.5, 73.6, 96.3, 96.4, 98.3, 98.4.

2-(3-{трет-Бутил(диметил)силил}окси)-пропил-1-метилциклопропанол (5d). Выход 4.8 г (78%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3422 ш (ОН), 1253

ср (C–O), 1096 с (C–O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.02–0.07 м [7H, $(\text{CH}_3)_2\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$, $\text{CH}_{\text{циклопроп}}$], 0.80–0.83 м (1H, $\text{CH}_{\text{циклопроп}}$), 0.87 уш.с [9H, $(\text{CH}_3)_2\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 0.93–0.99 м (1H, $\text{CH}_{\text{циклопроп}}$), 1.14–1.21 м (1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 1.32–1.38 м (1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 1.39 с (3H, CH_3CONH), 1.57–1.62 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 2.21 уш.с (1H, ОН), 3.63 т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$, J 6.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: –5.4 (2C), 18.2, 20.0, 20.3, 25.1, 25.8, 25.9 (3C), 26.1, 55.4, 62.8.

Общая методика получения мезилатов 4a–d.

К раствору 18.0 ммоль циклопропанолов **5a–d** в 30 мл абсолютного Et_2O , охлажденного до 0°C , при перемешивании и охлаждении добавили 5 мл (36.0 ммоль) Et_3N и по каплям раствор 1.8 мл (23 ммоль) MsCl в 10 мл абсолютного Et_2O . После перемешивания в течение 1.5 ч реакционную массу обработали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (50.0 мл) и дополнительно перемешивали в течение 40 мин. Органический слой отделили, продукт реакции из водного слоя проэкстрагировали Et_2O (3×15 мл), объединенные органические вытяжки промыли насыщенным водным раствором NaHCO_3 и осушили Na_2SO_4 . Растворитель удалили при пониженном давлении, мезилаты без дополнительной очистки ввели в следующую стадию.

1-Метил-2-фенэтилциклопропил метансульфонат (4a). Получен в виде смеси диастереомеров ($\approx 1:1$). Выход 4.40 г (96%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1354 с (S=O), 1174 с (S=O), 1161 с (S=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.31–0.37 м (1H, $\text{CH}_{\text{циклопроп}}$), 1.31–1.44 м (1H, $\text{CH}_{2\text{циклопроп}}$), 1.45–1.58 м (1H, $\text{CH}_{2\text{циклопроп}}$), 1.66 с (3H, CH_3), 1.72–2.05 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.71–2.81 м (2H, CH_2Ph), 2.97 с (3H, SO_2CH_3), 7.17–7.21 м (3H, Ph), 7.26–7.31 м (2H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.3, 18.4, 23.4 (2C), 24.8 (2C), 31.1, 32.7, 35.2, 38.7, 40.1 (2C), 57.3, 66.7, 125.9 (2C), 128.3 (4C), 128.4 (4C), 141.6 (2C).

1-Метил-2-октилциклопропил метансульфонат (4b). Получен в виде смеси диастереомеров ($\approx 1:1$). Выход 2.20 г (96%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1355 с (S=O), 1177 с (S=O), 1162 с (S=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.28–0.32 м (1H, $\text{CH}_{\text{циклопроп}}$), 0.87 т [3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7$, J 6.9 Гц], 1.13–1.46 м [14H, $\text{CH}_{2\text{циклопроп}}$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6$], 1.65 с (3H, CH_3COMs), 1.69–1.77 м [2H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2$], 2.97 с (3H,

SO_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.0 (2C), 18.3, 18.4, 22.6 (2C), 23.7, 25.4, 29.0, 29.0, 29.1, 29.1, 29.2 (3C), 29.3 (2C), 29.4, 29.5, 31.8 (2C), 37.3, 40.1 (2C), 66.9, 70.2.

1-Метил-2-(2-тетрагидро-2H-2-пиранил-оксипропил)циклопропил метансульфонат (4c). Получен в виде смеси диастереомеров ($\approx 1:1:1:1$). Выход 4.80 г (98%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1353 с (S=O), 1162 с (S=O), 1077 с (S=O), 1022 с (S=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.32–0.45 м (1H, $\text{CH}_{\text{циклопроп}}$), 1.16 д.д (1.5H, $\text{CH}_3\text{CHOTГП}$, J_1 6.1, J_2 2.8 Гц), 1.26 д.д (1.5H, $\text{CH}_3\text{CHOTГП}$, J_1 6.1, J_2 4.6 Гц), 1.06–1.88 м [^{13}H , $\text{CH}_{2\text{циклопроп}}$, CH_3COMs , $\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{O}$, $\text{CH}_2\text{CHOTГП}$], 2.97 с (3H, SO_2CH_3), 3.43–3.51 м (1H, CH_2OCHO), 3.79–3.95 м (2H, CHOTГП , CH_2OCHO), 4.64–4.73 м (1H, OCHO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.5 (4C), 18.6, 18.7, 18.8, 18.9, 19.6, 19.7, 19.9, 20.0, 20.4, 20.4, 20.5, 20.6, 21.5, 21.7, 23.4, 24.8, 25.4 (4C), 31.1. (3C), 32.6, 35.7 (2C), 36.4, 36.9, 38.7, 39.9, 40.0 (2C), 62.5, 62.7, 62.8, 66.2, 66.4, 66.6, 66.7, 70.6, 70.7, 73.2, 73.6, 81.3, 95.8, 96.0, 98.5, 99.0.

2-(3-{трет-Бутил(диметил)силил}окси)-пропил)-1-метилциклопропил метансульфонат (4d). Выход 5.74 г (99%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1355 с (S=O), 1154с (S=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.03 уш.с [6H, $(\text{CH}_3)_2\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 0.30–0.33 м (1H, $\text{CH}_{\text{циклопроп}}$), 0.86–0.90 м (1H, $\text{CH}_{2\text{циклопроп}}$), 0.85–0.88 м [^{10}H , $(\text{CH}_3)_2\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$, $\text{CH}_{2\text{циклопроп}}$], 1.25–1.35 м (1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 1.38–1.47 м (1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 1.60–1.69 (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 1.65 с (3H, CH_3COMs), 2.96 с (3H, SO_2CH_3), 3.63 т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$, J 6.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: -5.4 (2C), 18.2, 18.4, 23.4, 23.5, 25.5, 25.9 (3C), 32.1, 40.1, 62.4, 66.8.

Общая методика раскрытия мезитатов 4a, b при действии бромида магния. К свежеприготовленному раствору MgBr_2 (45.0 ммоль) в 50 мл абсолютного Et_2O при 0°C и интенсивном перемешивании внесли раствор 18 ммоль метансульфонатов **4a** или **4b** в 25 мл абсолютного Et_2O . По окончании реакции (контроль ТСХ), в реакционную смесь добавили 5%-ный водный раствор H_2SO_4 до растворения осадка. Органический слой отделили, продукт реакции из водного слоя проэкстрагировали Et_2O ($3 \times 15\text{мл}$). Объединенные органические вытяжки промыли насыщенным раствором

NaHCO_3 (50.0 мл) и осушили безводным Na_2SO_4 . После удаления растворителя при пониженном давлении продукты выделили хроматографированием (элюент – петролейный эфир).

(E)-1-Бром-2-метил-5-фенилпентен-2 (2a). Получена смесь изомеров – 1-бром-2-метил-5-фенилпентена-2 (**2a**) ($E/Z = 84/16$) (74%) и 3-бром-2-метил-5-фенилпентена-2 (**3a**) (26%) в количестве 2.6 г (60%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1496 ср (C=C), 1453 ср (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.68–1.72 м (3H, CH_3), 2.35 д.т (2H, PhCH_2CH_2 , J_1 8.2, J_2 7.6 Гц), 2.68 т (2H, PhCH_2 , J 7.6 Гц), 3.96–3.97 м (2H, CH_2Br), 5.63–5.67 м (1H, $\text{CH}=\text{C}$), 7.18–7.22 м (3H, Ph), 7.28–7.32 м (2H, Ph).

(E)-1-Бром-2-метилундецен-2 (2b). Получена смесь изомеров – (E)-1-бром-2-метилундецена-2 (**2b**) (76%) и 3-бром-2-метилундецена-1 (**3b**) (24%) в количестве 1.6 г (78%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1466 ср (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.88 т [3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7$, J 6.9 Гц], 1.19–1.43 м [12H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6$], 1.73–1.76 м (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1.96–2.05 м [2H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2$], 3.97 с (2H, CH_2Br), 5.58–5.63 м (1H, $\text{C}=\text{CH}$).

Общая методика раскрытия лабильных мезитатов 4с, d при действии бромида магния. К свежеприготовленному раствору MgBr_2 (25.0 ммоль) в 30 мл абсолютного Et_2O при 0°C и интенсивном перемешивании внесли раствор мезитата **4c** или **4d** (12.0 ммоль) и 1.55 г (12.0 ммоль) $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ в 25 мл абсолютного Et_2O . По окончании реакции (контроль ТСХ), реакционную смесь обработали водой до растворения осадка. Органический слой отделили, а продукт реакции из водного слоя проэкстрагировали Et_2O ($3 \times 15\text{ мл}$). Объединенные органические вытяжки промыли насыщенным раствором NaHCO_3 и осушили безводным Na_2SO_4 . После удаления растворителя при пониженном давлении продукты выделили хроматографированием (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc , 200:1).

2-[(E)-5-Бром-1,4-диметил-3-пентенилокси]-тетрагидро-2H-пиран (2с). Получена смесь изомеров – 2-[5-бром-1,4-диметил-3-пентенилокси]-тетрагидро-2H-пирана (**2с**) ($E/Z = 96:4$) (83%) и 2-(3-бром-1,4-диметил-4-пентенилокси)тетрагидро-2H-пирана (**3с**) (17%) в количестве 3.0 г

(90%) в виде диастереомерной смеси ($\approx 1:1$). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1133 с (C–O), 1076 с (C–O), 1022 с (C–O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.09 д (1.5H, CH_3CHOTGP , J 6.1 Гц), 1.20 д (1.5H, CH_3CHOTGP , J 6.1 Гц), 1.43–1.88 м [6H, $\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{O}$], 1.76 с (1.5H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{}$), 1.77 с (1.5H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{}$), 2.09–2.40 м (2H, CH_2CHOTGP), 3.43–3.54 м (1H, CH_2OCHO), 3.76–3.94 м (2H, CH_2OCHO , CHOTGP), 3.97 с (1H, CH_2Br), 3.98 с (1H, CH_2Br), 4.61–4.67 м (0.5H, OCHO), 4.68–4.73 м (0.5H, OCHO), 5.58–5.65 м (0.5H, $\text{C}=\text{CH}$), 5.66–5.73 м (0.5H, $\text{C}=\text{CH}$).

{[(4E)-6-Бром-5-метилгекс-4-ен-1-ил]окси}-(трет-бутил)диметилсилан (2d). Получена смесь изомеров – {[(4E)-6-бром-5-метилгекс-4-ен-1-ил]окси}-(трет-бутил)диметилсилана (**2d**) (69%) и [(4-бром-5-метилгекс-5-ен-1-ил)окси]-(трет-бутил)диметилсилана (**3d**) (31%) в количестве 3.28 г (89%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1466 ср (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.07 уш.с [6H, $(\text{CH}_3)_2\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.05 уш.с [9H, $(\text{CH}_3)_2\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.58–1.56 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 1.75 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{}$), 2.11–2.17 м (2H, $=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.63–3.71 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 3.93–3.97 м (2H, CH_2Br), 5.54–5.59 м (1H, $\text{C}=\text{CH}$).

Общая методика окисления изомерных смесей аллилбромидов 2a–d, 3a–d в ненасыщенные альдегиды 1a–d. К раствору 0.46 ммоль смеси изомерных аллилбромидов **2a–d**, **3a–d** в 2 мл ДМФА внесли 80 мг (0.69 ммоль) NMMO. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере аргона в течение 1 ч. По истечении этого времени добавили ещё 80 мг (0.69 ммоль) NMMO и перемешивали в тех же условиях 23 ч. По окончании реакции реакционную смесь разбавили 3 мл CH_2Cl_2 и обработали охлажденным до 0°C насыщенным раствором NaCl. Органический слой отделили, а продукт реакции из водного слоя экстрагировали CH_2Cl_2 (3×5мл). Объединенные органические вытяжки промыли насыщенным раствором хлорида натрия и сушили безводным Na_2SO_4 . После удаления растворителя при пониженном давлении продукт выделили хроматографированием (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc, 200:1).

(E)-2-Метил-5-фенилпентен-2-аль (1a). Выход 50 мг (63%). Спектральные характеристики совпали с приведенными в литературе [41].

(E)-2-Метилундецен-2-аль (1b). Выход 28 мг (39%). Спектральные характеристики совпали с приведенными в литературе [42].

(E)-2-Метил-5-тетрагидро-2H-2-пиранил-окси-2-гексаль (1c). Получен в виде смеси диастереомеров ($\approx 1:1$). Выход 55 мг (60%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1689 с (C=O), 1646 с (C=O), 1133 с (C–O), 1076 с (C–O), 1022 с (C–O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.15 д (1.5H, CH_3CHOTHP , J 6.1 Гц), 1.25 д (1.5H, CH_3CHOTHP , J 6.1 Гц), 1.51–1.87 м [6H, $\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{O}$], 1.74 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{}$), 2.46–2.64 м (2H, CH_2CHOTHP), 3.44–3.50 м (1H, CH_2OCHO), 3.78–3.92 м (1H, CH_2OCHO), 3.92–4.02 м (1H, CHOTHP), 4.63–4.67 м (0.5H, OCHO), 4.67–4.71 м (0.5H, OCHO), 6.50–6.56 м (0.5H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.60–6.66 м (0.5H, $\text{C}=\text{CH}$), 9.40 с (0.5H, CHO), 9.41 с (0.5H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 9.4 (2C), 19.3, 19.6, 19.7, 21.5, 25.3, 25.4, 30.9, 31.0, 35.6, 36.8, 62.7 (2C), 70.4, 71.9, 96.4, 98.1, 140.5, 140.8, 151.1, 151.7, 188.7, 189.4.

(2E)-6-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-2-метилгекс-2-еналь (1d). Выход 72 мг (65%). Спектральные характеристики совпали с приведенными в литературе [9].

ВЫВОДЫ

Целевые α,β -ненасыщенные альдегиды с *E*-тризамещенной кратной связью были синтезированы окислением смесей регио- и стереоизомерных аллилбромидов, доступных по реакции раскрытия сульфонов 1,2-дизамещенных циклопропанолов без их предварительного разделения, с помощью NMMO. В ходе исследования нами были найдены подходящие условия, в которых реакции окисления протекали с высокой регио- и стереоселективностью. Реакции проводились в растворителях способствующих нуклеофильному замещению (ДМФА, ДМСО), повышение температуры и увеличение времени реакции способствовало увеличению доли *E*-изомера конечного продукта и уменьшению количества региоизомерного кетона. Добавление каталитических количеств галогенидов металлов не повышало регио- и стереоселективность реакции. Окисление аллилбромидов, имеющих в своем составе дополнительные функциональные группы, протекало более гладко. Полученные результаты показывают работоспо-

способность предложенного нами метода и возможность его дальнейшего применения в синтезе более сложных молекул.

ИНФОРМАЦИЯ О ВКЛАДЕ АВТОРОВ

В.С. Масюк – выполнение эксперимента, написание рукописи статьи.

Ю.Ю. Козырьков – постановка задачи.

И.В. Минеева – выполнение эксперимента, написание рукописи статьи, общее руководство.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Масюк Владимир Сергеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5175-2419>

Козырьков Юрий Юрьевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6952-6420>

Минеева Ирина Владимировна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6422-1967>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wichard T., Göbel C., Feussner I., Pohnert G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 158–161. doi 10.1002/anie.200460686
2. Das B., Banerjee J., Chowdhury N., Majhi A., Mahender G. *Helv. Chim. Acta.* **2006**, *89*, 876–883. doi 10.1002/hlca.200690090
3. Taylor R.E., Paquette W.D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 103–106. doi 10.1021/ol0361397
4. Smith A.B., Basu K., Bosanac T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14872–14874. doi 10.1021/ja0775691
5. Dawson G.W., Pickett J.A., Smiley D.W.M. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 351–361. doi 10.1016/0968-0896(96)00012-0
6. Escher I., Glorius F. *Science of Synthesis*. Ed. R. Brückner. Thieme: Stuttgart, **2007**, *25*, 733–777.
7. Olah G.A., Arvanaghi M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1981**, *20*, 878–879. doi 10.1002/anie.198108781
8. Crimmins M.T., King B.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9084–9085. doi 10.1021/ja9817500
9. Sirasani G., Paul T., Andrade R.B. *Tetrahedron*. **2011**, *67*, 2197–2205. doi 10.1016/j.tet.2011.01.080
10. Wittig G., Reiff H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1968**, *7*, 7–14. doi 10.1002/anie.196800071

11. Corey E.J., Enders D., Bock M.G. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 7–10. doi 10.1016/S0040-4039(00)71308-6
12. Duhamel L., Gralak J., Bouyanzer A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7745–7748. doi 10.1016/S0040-4039(00)61554-X
13. Wollenberg R.H., Albizati K.F., Peries R. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7365–7367. doi 10.1021/ja00464a051
14. Zhou G., Hu Q.-Y., Corey E.J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3979–3982. doi 10.1021/ol035542a
15. Nagamitsu T., Takano D., Fukuda T., Otoguro K., Kuwajima I., Harigaya Y., Omura S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1865–1867. doi 10.1021/ol049356w
16. Johnson J.R., Cuny G.D., Buchwald S.L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 1760–1761. doi 10.1002/anie.199517601
17. Bruch A., Gebert A., Breit B. *Synthesis*. **2008**, 2169–2176. doi 10.1055/s-2008-1067140
18. Sato T., Okazaki H., Otera J., Nozaki H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2979–2982. doi 10.1016/0040-4039(88)85063-9
19. Babler J.H., Coghlan M.J., Feng M., Fries P. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1716–1717. doi 10.1021/jo01324a030
20. D’Aniello F., Mattii D., Taddei M. *Synlett*. **1993**, *1993*, 119–121. doi 10.1055/s-1993-22369
21. Mukaiyama S., Inanaga J., Yamaguchi M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 2221–2222. doi 10.1246/bcsj.54.2221
22. Suzuki S., Onishi T., Fujita Y., Misawa H., Otera J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 3287–3288. doi 10.1246/bcsj.59.3287
23. Hayashi T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4155–4158. doi 10.1016/S0040-4039(00)97568-3
24. Ganem B., Godfrey A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4825–4826. doi 10.1016/S0040-4039(00)97742-6
25. Griffith W.P., Jolliffe J.M., Ley S.V., Springhorn K.F., Tiffin P.D. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 1967–1971. doi 10.1080/00397919208021328
26. Chandrasekhar S., Sridhar M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5423–5425. doi 10.1016/S0040-4039(00)00874-1
27. Chen D.X., Ho C.M., Rudy Wu Q.Y., Wu P.R., Wong F.M., Wu W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4147–4148. doi 10.1016/j.tetlet.2008.04.124
28. Cardillo G., Orena M., Sandri S. *Chem. Commun.* **1976**, *6*, 190. doi 10.1039/C39760000190
29. Cardillo G., Orena M., Sandri S. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 3985–3986. doi 10.1016/S0040-4039(00)92554-1
30. Suzuki S., Onishi T., Fujita Y., Otera J. *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 1123–1129. doi 10.1080/00397918508077254

31. Krohnke F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 380–393. doi 10.1002/anie.196303801
32. Karamé I., Jahjah M., Messaoudi A., Tommasino M.L., Lemaire M. *Tetrahedron Asymmetry*. **2004**, 15, 1569–1581. doi 10.1016/j.tetasy.2004.03.023
33. Das S., Panigrahi A.K., Maikap G.C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1375–1377. doi 10.1016/S0040-4039(02)02885-X
34. Li C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5063–5066. doi 10.1002/anie.200351902
35. Moorthy J.N., Singhal N., Senapati K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1757–1761. doi 10.1016/j.tetlet.2006.01.039
36. Tang J., Zhu J., Shen Z., Zhang Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1919–1921. doi 10.1016/j.tetlet.2007.01.084
37. Sofiyev V., Navarro G., Trauner D. *Org. Lett.* **2008**, 10, 149–152. doi 10.1021/ol702806v
38. Kozyrkov Yu.Yu., Kulinkovich O.G. *Synlett*. **2002**, 2002, 443–446. doi 10.1055/s-2002-20461
39. Kananovich D.G., Hurski A.L., Kulinkovich O.G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8424–8429. doi 10.1016/j.tetlet.2007.09.172
40. Гацак Е.Л., Козырьков Ю.Ю. Сборник работ 69-й научной конференции студентов и аспирантов Белорусского государственного университета, 14–17 мая 2012 г., Минск, 307–310.
41. Podunavac M., Lacharity J., Jones K.E., Zakarian A. *Org. Lett.* **2018**, 20, 4867–4870. doi 10.1021/acs.orglett.8b02011
42. Rountree S.M., Taylor S.F.R., Hardacre C., Lagunas M.C., Davey P.N. *Appl. Catal. A Gen.* **2014**, 486, 94–104. doi 10.1016/j.apcata.2014.08.032

Synthesis of α,β -Unsaturated Aldehydes with *E*-Trisubstituted Double Bond via Cyclopropanol Ring Cleavage Reactions

U. S. Masiuk, Yu. Yu. Kozyrkov, and I. V. Mineyeva*

Belarusian State University, prosp. Nezavisimosti, 4, Minsk, 220030 Belarus
*e-mail: i.mineyeva@yandex.ru

Received May 20, 2021; revised June 5, 2021; accepted June 10, 2021

For the first time, an efficient procedure for the synthesis of α,β -unsaturated aldehydes with (*E*)-trisubstituted double bond via oxidation of inseparable mixtures of regio- and stereoisomeric allyl bromides, readily available by the ring-opening reaction of 1,2-disubstituted cyclopropanols sulfonates, was developed. Oxidation of allyl bromides, bearing additional functional groups, under the action *N*-methylmorpholine-*N*-oxide was more effective. The reactions were carried out in solvents promoting nucleophilic substitution. Rising temperature and increased reaction time contributed to an increase in the share (*E*)-isomer of the final product and a decrease in the amount of regioisomer ketone.

Keywords: α,β -unsaturated aldehydes, cyclopropanol mesylates, allylbromides, (*E*)-trisubstituted double bond, *N*-methylmorpholine-*N*-oxide (NMMO), allylic oxidation, regioselective and stereoselective synthesis

РЕАКЦИИ АКТИВИРОВАННЫХ ЕНИНОВ С ДИАЗОМЕТАНОМ

© 2021 г. С. А. Соков^{a, b}, И. С. Один^b, С. С. Злотский^a, А. Г. Денисова^b, А. А. Голованов^{b, *}

^a ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет»,
Россия, 450064 Уфа, ул. Космонавтов, 1

^b ФГБОУ ВО «Тольяттинский государственный университет», Россия, 445020 Тольятти, ул. Белорусская, 14
*e-mail: aleksandgolovanov@yandex.ru

Поступила в редакцию 30.04.2021 г.

После доработки 11.05.2021 г.

Принята к публикации 14.05.2021 г.

Электронодефицитные сопряженные енины взаимодействуют с диазометаном в мягких условиях по двойной связи с образованием соответствующих азотсодержащих циклоаддуктов либо циклопропанов. Структура продуктов этих реакций зависит от числа акцепторных групп при двойной связи исходного енина: 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-оны образуют 2-пиразолины, эфиры пропаргилиденмалоновых кислот – 1-пиразолины, а ениновые производные кислоты Мельдрума – 5,7-диоксаспиро[2.5]октан-4,8-дионы. Разработаны некаталитические методы получения спироциклических циклопропанов, а также этинилзамещенных 1- и 2-пиразолинов с выходами 75–90%.

Ключевые слова: 1,3-енины, диазометан, 1,3-диполярное циклоприсоединение, циклопропанирование, 4,5-дигидро-1*H*-пиразолы, 4,5-дигидро-3*H*-пиразолы, 5,7-диоксаспиро[2.5]октан-4,8-дионы, термоллиз пиразолинов, ЯМР, масс-спектрометрия

DOI: 10.31857/S0514749221100025

ВВЕДЕНИЕ

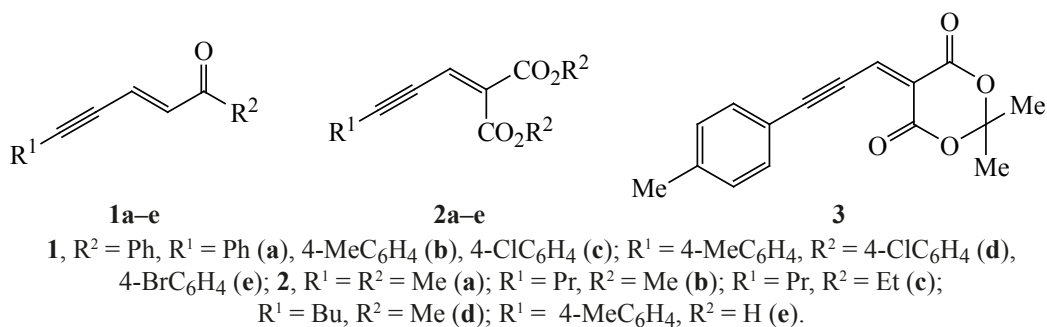
Взаимодействие α,β -ненасыщенных карбонильных соединений с диазоалканами является универсальным методом получения производных пиразолов, пиразолинов и циклопропанов [1–3]. Хемо- и стереоселективность реакций, высокие выходы целевых продуктов в сочетании с развивающимися в последнее время методами безопасно-го генерирования диазосоединений [4, 5] открывают перспективы широкого применения упомянутых химических превращений для производства фармакологически активных веществ [6, 7].

Исследования в области химии диазосоединений развиваются по пути вовлечения в синтез новых субстратов [3]. Однако при рассмотрении реакций полифункциональных соединений, содержащих, например, сопряженные двойную и тройную углерод-углеродные связи, возникает проблема позиционной селективности [8]. Так, в

ряду сопряженных енинов $R^1C\equiv CCH=CHR^2$ направление реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения диазосоединений определяется, главным образом, заместителями R^1 , R^2 . Как правило, ви-нилацетилен и 1,4-дизамещенные енины образуют с диазоалканами этинилпиразолины, а енины с терминальной тройной связью – этенилпиразолы [9, 10]. Вместе с тем известны исключения из этой закономерности: например, метиловый эфир пент-2-ен-4-иновой кислоты ($R^1 = H$, $R^2 = CO_2Me$) присоединяет диазометан по двойной углерод-углеродной связи [11].

К сожалению, литературные сведения о реакциях активированных енинов (R^1 или $R^2 = EWG$) с диазосоединениями немногочисленны [11, 12]. Однако существующие данные по реакциям 1,3-диполярного циклоприсоединения демонстрируют высокий синтетический потенциал электрофильных енинов и позволяют рассматривать подобные

Схема 1



химические превращения в качестве эффективного инструмента синтеза функционализированных карбо- и гетероциклов, труднодоступных для получения другими методами [13, 14]. Поэтому в рамках данной работы мы изучали реакционную способность активированных енинов по отношению к диазосоединениям на примере диазометана. При этом целью исследования являлся синтез производных пятичленных гетероциклов и циклопропанов с использованием реакции присоединения диазометана.

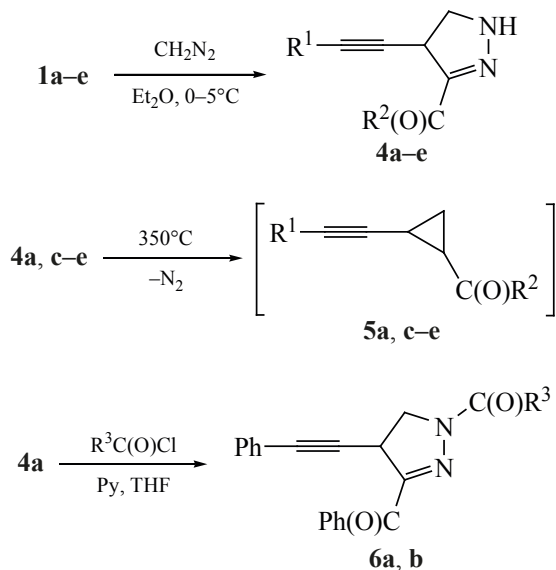
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве диполярофилов нами изучены енины, активированные карбонильными, карбоксильными и сложноэфирными группами **1–3** (схема 1). Реакции субстратов **1–3** с диазометаном проводи-

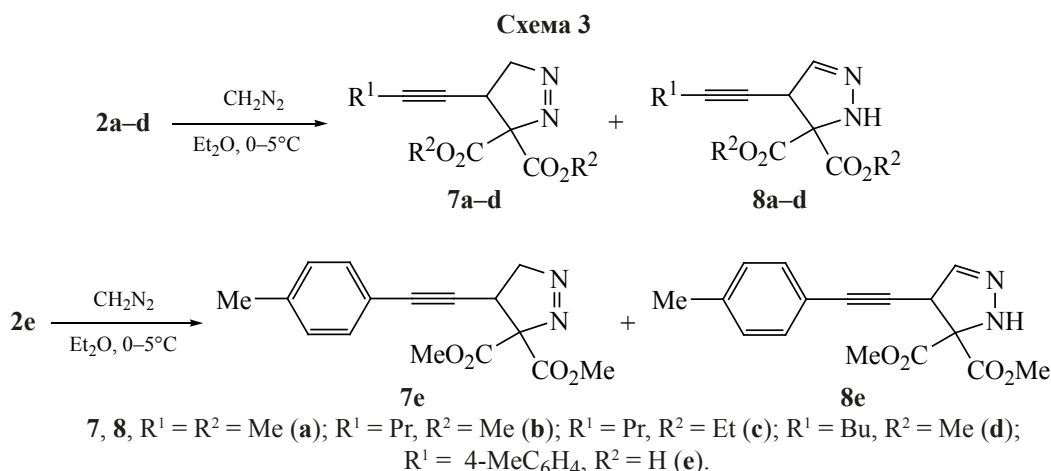
лись в эфирном растворе при температуре 0–5°C в условиях 3–4-кратного избытка реагента. Как оказалось, эти соединения по-разному взаимодействуют с диазометаном.

1,5-Диарилпент-2-ен-4-ин-1-оны **1** присоединяют CH₂N₂ исключительно по двойной связи, образуя 4-(арилэтинил)замещенные 2-пиразолины **4** с выходами 75–92% (схема 2). Соответствие циклоприсоединения правилу Ауверса подтверждается близкими значениями химических сдвигов групп CH, CH₂ соединений **4** и синтезированных ранее [15] 3-арил-5-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов. В спектрах ЯМР ¹H эти протоны гетероциклов **4** образуют дублеты дублетов при δ_H 3.8, 3.9 и 4.5 м.д. соответственно, а уширенный синглет группы NH находится в области δ_H 9.1–

Схема 2



4, 5, R² = Ph, R¹ = Ph (**a**), 4-MeC₆H₄ (**b**), 4-ClC₆H₄ (**c**); R¹ = 4-MeC₆H₄, R² = 4-ClC₆H₄ (**d**), 4-BrC₆H₄ (**e**); **6**, R³ = Me (**a**), фуран-2-ил (**b**).



9.4 м.д. Ядра атомов углерода групп CH и CH_2 в спектрах ЯМР ^{13}C резонируют при δ_{C} 55 и 33 м.д.

Повышение избытка диазометана до десятикратного, как и увеличение продолжительности контакта реагентов, не влияет на состав продуктов реакции. Во всех случаях 2-пиразолины **4** остаются единственными веществами, выделяемыми из реакционной смеси. Таким образом, эксперименты показывают, что тройная связь соединений **1** и **4** не активна в отношении диазометана.

2-Пиразолины **4** устойчивы при комнатной температуре и к действию света, но при нагревании, как и следовало ожидать, они разлагаются, образуя преимущественно циклопропаны **5**. К сожалению, нам не удалось выделить из содержащей смолистые вещества реакционной смеси данные продукты и полноценно охарактеризовать их. Однако такой ход реакции подтверждается разложением 2-пиразолинов **4** в инжекторе хроматомакс-спектрометра (см. масс-спектры в экспериментальной части). Кроме того, выделение азота в ходе термолитиза было дополнительно зафиксировано с помощью газовой хроматографии с детектором по теплопроводности.

2-Пиразолины **4**, аналогично 3-арил-5-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1H-пиразолам [11], легко ацилируются хлорангидридами карбоновых кислот, давая *N*-ацильные производные **6**, что открывает дополнительные возможности для модификации полученных соединений остатками биологически активных карбоновых кислот.

Взаимодействие эфиров **2a-d** и кислоты **2e** с диазометаном в тех же самых условиях протекает

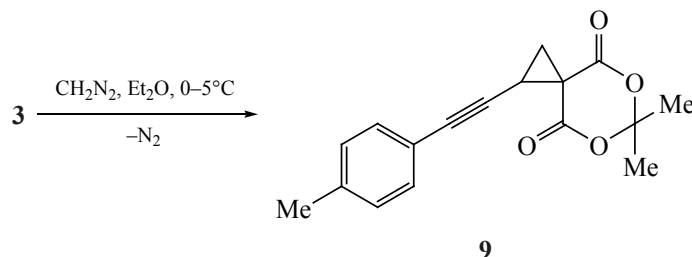
аналогично – с участием двойной углерод-углеродной связи. Однако спектральные характеристики выделенных продуктов и 2-пиразолинов **4** заметно различаются: в спектрах ЯМР ^1H отсутствует сигнал группы NH , а сигналы протонов групп CH_2 смещены в слабое поле примерно на δ_{H} 1.1 м.д. Эти данные в сочетании с результатами элементного микроанализа позволяют приписать продуктам структуру 1-пиразолинов **7a-e** (схема 3).

Согласно спектрам ЯМР ^1H , кроме основных продуктов **7**, образуются их минорные изомеры **8a-e**. При взаимодействии диазометана с алкильными эфирами **2a-d** содержание этих соединений в сырой реакционной смеси не превышает 10%. Однако в реакции кислоты **2e** доля минорного изомера **8e** возрастает до 20% от содержания основного продукта **7e**.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **8**, кроме уширенных синглетов групп NH в области δ_{H} 6.4–7.0 м.д., присутствуют сигналы при δ_{H} 4.6–5.1 и 6.6–6.7 м.д.¹, причем в случае соединений **8d, e** слабополюсные сигналы представляют собой хорошо разрешенные дублеты с константой спин-спинового взаимодействия (КССВ) 1.7 и 1.5 Гц, соответствующие, согласно результатам двумерных гетероядерных экспериментов НМҚС и НМВС (^1H – ^{13}C), протону $-\text{HC}=\text{N}-$ гетероцикла.

¹ В спектрах соединений **2a**, **7a** и **8a**, содержащих структурный фрагмент $\text{MeC}\equiv\text{CCH}$, сигнал метильной группы имеет вид дублета – по-видимому, из-за дальнего взаимодействия через тройную связь (см. экспериментальную часть).

Схема 4



Следует отметить, что для продуктов **7** и **8** не удается зарегистрировать масс-спектры высокого разрешения, поскольку в условиях электроспрея они, подобно 2-пиразолинам **4**, разлагаются с выделением азота; при этом фиксируется пик, соответствующий молекулярному иону циклопропана. Тем не менее состав этих продуктов надежно подтверждается количественным элементным микроанализом на углерод и водород.

Наконец, мы изучили реакцию енинового производного кислоты Мельдрума **3** [16]. При сливании охлажденных эфирных растворов реагентов наблюдается бурное выделение азота, и из реакционной смеси выделяется спироциклическое соединение **9** (схема 4).

Полученные данные свидетельствуют о том, что 3 типа активированных енинов **1–3** взаимодействуют с диазометаном по двойной углерод-углеродной связи, однако при этом образуются продукты различного строения. Вероятно, ход реакции определяется устойчивостью промежуточно образующихся 1-пиразолинов (схема 5).

В реакции енинов **1**, содержащих одну электроноакцепторную группу, 1-пиразолины тотчас перегруппировываются в стабильные 2-пиразолины **4** [8]. 1-Пиразолины **7**, образующиеся в реакции енинов **2** с двумя электроноакцепторными группами, перегруппировываются в 2-пиразолины **8** лишь частично. Соединения **4**, **7** и **8** устойчивы при температурах, близких к комнатным, и превращаются в соответствующие циклопропаны лишь в условиях термоллиза. В этом отношении спироциклический продукт 1,3-диполярного циклоприсоединения CH_2N_2 к енину **3** отличается лабильностью, вызванной, очевидно, стерическим напряжением. Этот промежуточный циклоаддукт отщепляет азот уже при температуре синтеза ($0-5^\circ\text{C}$), что и объяс-

няет образование спироциклопропана **9** в качестве финального продукта. Вместе с тем нельзя исключить и механизм трансформации енина **3**, связанный с процессом aza-MIRC (Michael Initiated Ring Closure) (схема 5). Ранее такой механизм был стереохимически обоснован для некаталитических реакций циклопропанирования производных ариленмалоновых кислот этилдиазоацетатом [17].

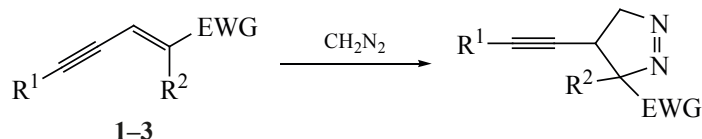
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометрах «Bruker AVANCE III 400» (США) (рабочие частоты 400.13 и 101.61 МГц соответственно) и «Bruker AM-300» (США) (рабочие частоты 300.13 и 75 МГц соответственно) в CDCl_3 или $\text{DMSO}-d_6$ при комнатной температуре (при 50°C в случае соединений **4**); внутренний стандарт – Me_4Si . Соединения **8** охарактеризованы в реакционной смеси, описание их спектров ЯМР содержат отдельные разрешенные сигналы (отмечены *).

Масс-спектры высокого разрешения регистрировали на приборе «Bruker maXis HRMS-ESI-QTOF» (Германия). Масс-спектры ЭУ (70 эВ) продуктов разложения соединений **4** получали на хроматомасс-спектрометре «Shimadzu GCMS-QP2010Ultra» (Япония) с капиллярной колонкой Rtx-5MS (длина 30 м) при температуре инжектора 350°C ; вещества вводили в виде ~1%-ных растворов в ацетоне. Образование азота в ходе термоллиза соединений **4** фиксировали в аналогичных экспериментах на газовом хроматографе «Кристаллюкс-4000М» (Россия) с катарометром и насадочной колонкой длиной 2 м, заполненной молекулярным ситом NaX (60/80 меш), газ-носитель – гелий.

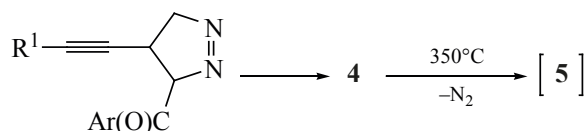
Элементный микроанализ на углерод и водород проведен методом экспресс-гравиметрии с использованием стандартной аппаратуры [18].

Схема 5



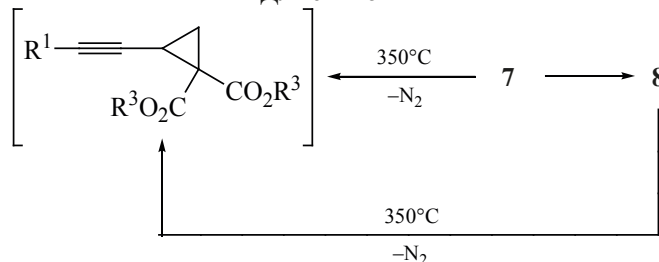
$R^2 = \text{H}$, EWG = C(O)Ar; $R^2 = \text{EWG} = \text{CO}_2R^3$; $R^2, \text{EWG} = -\text{CO}_2-\text{C}(\text{Me})_2-\text{O}_2\text{C}-$.

Для енинов 1



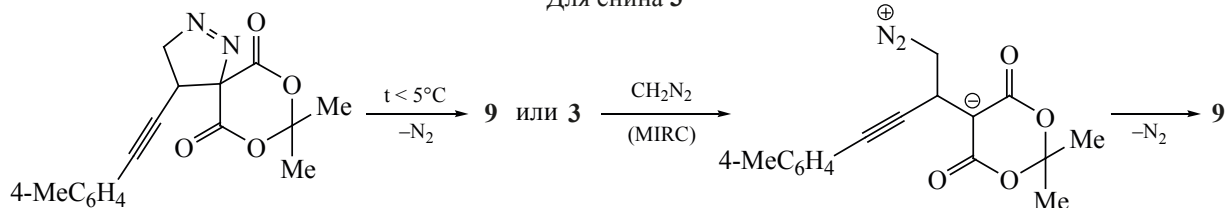
Ar = Ph, $R^1 = \text{Ph}$ (a), 4-MeC₆H₄ (b), 4-ClC₆H₄ (c); $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, Ar = 4-ClC₆H₄ (d), 4-BrC₆H₄ (e).

Для енинов 2



$R^1 = R^3 = \text{Me}$ (a); $R^1 = \text{Pr}$, $R^3 = \text{Me}$ (b); $R^1 = \text{Pr}$, $R^3 = \text{Et}$ (c); $R^1 = \text{Bu}$, $R^3 = \text{Me}$ (d); $R^3 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^3 = \text{H}$ (e).

Для енина 3



Протекание реакций и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil в системе EtOAc–петролейный эфир при различных соотношениях. Температуры плавления веществ измеряли в открытых капиллярах и не исправляли.

Эфирный раствор CH₂N₂ концентрацией 0.45 М готовили по методике [19]. Исходные ениновые соединения **1–3** получены и охарактеризованы ранее [16, 20–24].

Диметилловый эфир 2-(бут-2-ин-1-илиден)малоновой кислоты (2a) [24]. Выход 9.73 г (70%), светло-желтая вязкая жидкость, т.кип. 126–128°C (4 мм рт.ст.) {85°C (0.4 мм рт.ст.) [24]}. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.09 д (3H, Me, J_{HH} 2.8 Гц), 3.81 с (3H, CO₂Me), 3.87 с (3H,

CO₂Me), 6.88–6.90 м (1H, HC=C). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 5.2 (Me), 52.5 (CO₂Me), 52.6 (CO₂Me), 75.4 (C≡C), 104.1 (C≡C), 126.7 (HC=C), 134.2 (HC=C), 163.9 (C=O), 164.9 (C=O). Найдено, %: C 59.27; H 5.71. C₉H₁₀O₄. Вычислено, %: C 59.34; H 5.53.

Диметилловый эфир 2-(гекс-2-ин-1-илиден)малоновой кислоты (2b) [24]. Выход 12.5 г (78%), светло-желтая вязкая жидкость, т.кип. 139–141°C (4 мм рт.ст.). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.01 т (3H, Me, J_{HH} 7.4 Гц), 1.53–1.67 м (2H, CH₂), 2.37–2.46 м (2H, CH₂), 3.81 с (3H, CO₂Me), 3.86 с (3H, CO₂Me), 6.91–6.92 м (1H, HC=C). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 13.3 (Me), 21.7 (CH₂), 22.1 (CH₂), 52.4 (CO₂Me), 52.1 (CO₂Me), 76.4 (C≡C), 108.4 (C≡C), 126.7 (HC=C),

134.1 (HC=C), 163.9 (C=O), 164.9 (C=O). Найдено, %: C 62.64; H 6.80. $C_{11}H_{14}O_4$. Вычислено, %: C 62.85; H 6.71.

Диэтиловый эфир 2-(гекс-2-ин-1-илиден)малоновой кислоты (2с) [24]. Выход 14.2 г (78%), светло-желтая вязкая жидкость, т.кип. 143–145°C (3 мм рт.ст.). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 1.01 т (3H, Me, J_{HH} 7.4 Гц), 1.27–1.39 м (6H, OEt), 1.55–1.66 м (2H, CH_2), 2.36–2.46 м (2H, CH_2), 4.27 к (2H, OEt, J_{HH} 7.1 Гц), 4.34 к (2H, OEt, J_{HH} 7.1 Гц), 6.87–6.88 м (1H, HC=C). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 13.4 (Me), 14.06 (CH_2), 14.10 (CH_2), 21.7 (CH_2), 22.0 (CH_2), 61.5 (CO_2Et), 61.6 (CO_2Et), 76.4 (C $\equiv$ C), 107.6 (C $\equiv$ C), 125.7 (HC=C), 134.9 (HC=C), 163.4 (C=O), 164.5 (C=O). Найдено, %: C 65.35; H 7.48. $C_{13}H_{18}O_4$. Вычислено, %: C 65.63; H 7.61.

Диметиловый эфир 2-(гепт-2-ин-1-илиден)малоновой кислоты (2d) [24]. Выход 14.0 г (82%), светло-желтая вязкая жидкость, т.кип. 143–144°C (3 мм рт.ст.) (79–82°C (0.01 мм рт.ст.) [24]). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 0.93 т (3H, Me, J_{HH} 7.3 Гц), 1.37–1.52 м (2H, CH_2), 1.49–1.63 м (2H, CH_2), 2.40–2.49 м (2H, CH_2), 3.81 с (3H, CO_2Me), 3.86 с (3H, CO_2Me), 6.90–6.92 м (1H, HC=C). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 13.5 (Me), 19.8 (CH_2), 21.8 (CH_2), 30.2 (CH_2), 52.4 (CO_2Me), 52.6 (CO_2Me), 76.3 (C $\equiv$ C), 108.6 (C $\equiv$ C), 126.7 (HC=C), 134.1 (HC=C), 163.9 (C=O), 164.9 (C=O). Найдено, %: C 64.01; H 6.91. $C_{12}H_{16}O_4$. Вычислено, %: C 64.27; H 7.19.

2-[3-(4-Метилфенил)проп-2-ин-1-илиден]малоновая кислота (2е) [23]. Выход 2.94 г (64%), желтые иглы, т.пл. 220–222°C (AcOH). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 2.34 с (3H, Me), 6.93 с (1H, HC=C), 7.27 д (2H_{аром}, J_{HH} 8.1 Гц), 7.37 д (2H_{аром}, J_{HH} 8.2 Гц), 12.91 с (2H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 21.1 (Me), 84.8 (C $\equiv$ C), 102.6 (C $\equiv$ C), 118.2, 121.3, 129.5, 131.7, 137.9, 140.2, 164.3 (C=O), 165.7 (C=O). Найдено, %: C 67.79; H 4.38. $C_{13}H_{10}O_4$. Вычислено, %: C 67.82; H 4.34.

Взаимодействие енинов 1–3 с диазометаном (общая методика). Все эксперименты проводили в реакционных сосудах, защищенных от света. К охлажденному льдом до 0–5°C раствору 1 ммоль

енина **1–3** в 1 мл сухого Et_2O добавляли 8 мл (~ 4 ммоль) свежеприготовленного эфирного раствора CH_2N_2 той же температуры. Реакционную смесь оставляли при 0–5°C на 10 ч (контроль методом ТСХ), затем в случае соединений **1** и **3** удаляли растворитель (приблизительно на 4/5) и непрореагировавший CH_2N_2 , пропуская через раствор аргон. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и промывали на фильтре небольшим количеством сухого эфира. В случае соединений **2** растворитель удаляли полностью, маслянистый остаток растворяли в смеси EtOAc–петролейный эфир (1:40), пропускали через короткую колонку с силикагелем и промывали колонку еще 70 мл элюента. Остаток после удаления элюента выдерживали в вакууме (10 мм рт.ст.) в течение 5 ч при комнатной температуре.

Фенил[4-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил]метанон (4а). Получен из 232 мг енина **1а**. Выход 228 мг (83%), бесцветные иглы, т.пл. 143–145°C (с разл.) ($EtOH-H_2O$) {140°C (Et_2O) [12]}. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 3.82 д.д (1H, J_{HH} 11.4, 6.6 Гц) и 3.96 д.д (1H, H^5 , J_{HH} 12.1, 11.4 Гц), 4.50 д.д (1H, H^4 , J_{HH} 12.1, 6.6 Гц), 7.32–7.61 м (8H_{аром}), 8.03–8.06 м (2H_{аром}), 9.17 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 33.6 (C 5), 55.5 (C 4), 81.2 (C $\equiv$ C), 88.8 (C $\equiv$ C), 122.5, 127.9, 128.2, 128.5, 129.3, 131.3, 131.9, 137.4, 144.8, 185.1 (C=O). Найдено, %: C 78.65; H 5.22. $C_{18}H_{14}N_2O$. Вычислено, %: C 78.81; H 5.14. Масс-спектр продукта термоллиза **5а**, m/z ($I_{отн}$, %): 246 (26) $[M]^+$, 139 (29), 115 (82), 105 (98), 89 (16), 77 (100), 63 (17), 51 (53), 50 (15).

4-[4-(Метилфенилэтинил)фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил]метанон (4b). Получен из 246 мг енина **1b**. Выход 216 мг (75%), бесцветные иглы, т.пл. 152–155°C (с разл.) ($EtOH-H_2O$). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 2.29 с (3H, Me), 3.79 д.д (1H, J_{HH} 11.4, 6.5 Гц) и 3.93 д.д (1H, H^5 , J_{HH} 12.1, 11.4 Гц), 4.46 д.д (1H, H^4 , J_{HH} 12.1, 6.5 Гц), 7.15 д (2H_{аром}, J_{HH} 8.1 Гц), 7.27 д (2H_{аром}, J_{HH} 8.1 Гц), 7.47–7.62 м (3H_{аром}), 8.01–8.04 м (2H_{аром}), 9.17 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 20.0 (Me), 33.6 (C 5), 55.5 (C 4), 81.2 (C $\equiv$ C), 88.0 (C $\equiv$ C), 119.4, 128.0, 129.2, 129.3, 131.2, 131.9, 137.4, 137.9, 145.0, 185.2 (C=O). Найдено, %: C 79.07; H 5.53. $C_{19}H_{16}N_2O$. Вычислено, %: C 79.14; H 5.59.

Фенил[4-(4-хлорфенилэтинил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил]метанон (4с). Получен из 267 мг енина **1с**. Выход 275 мг (89%), бесцветные иглы, т.пл. 158–160°C (с разл.) (EtOH–H₂O). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 3.82 д.д (1H, *J*_{HH} 11.3, 6.6 Гц) и 3.96 д.д (1H, H⁵, *J*_{HH} 12.3, 11.4 Гц), 4.48 д.д (1H, H⁴, *J*_{HH} 12.3, 6.6 Гц), 7.34–7.39 м (5H_{аром}), 7.57 д (2H_{аром}, *J*_{HH} 8.4 Гц), 8.06 д (2H_{аром}, *J*_{HH} 8.4 Гц), 9.23 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 33.7 (C⁵), 55.5 (C⁴), 81.0 (C≡C), 88.9 (C≡C), 122.1, 127.8, 128.5, 129.0, 129.3, 130.9, 131.6, 137.9, 145.0, 185.6 (C=O). Найдено, %: С 69.79; Н 4.37. C₁₈H₁₃ClN₂O. Вычислено, %: С 70.02; Н 4.24. Масс-спектр продукта термоллиза **5с**, *m/z* (*I*_{отн}, %): 280 (25) [*M*]⁺, 252 (11), 215 (17), 202 (16), 150 (17), 141 (19), 139 (64), 126 (16), 115 (100), 111 (67), 89 (17), 75 (64), 63 (24), 50 (22).

[4-(4-Метилфенилэтинил)(4-хлорфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил]метанон (4d). Получен из 281 мг енина **1d**. Выход 297 мг (92%), бесцветные иглы, т.пл. 195–196°C (с разл.) (EtOH–H₂O). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.30 с (3H, Me), 3.80 д.д (1H, *J*_{HH} 11.4, 6.6 Гц) и 3.94 д.д (1H, H⁵, *J*_{HH} 12.1, 11.4 Гц), 4.45 д.д (1H, H⁴, *J*_{HH} 12.1, 6.6 Гц), 7.16 д (2H_{аром}, *J*_{HH} 8.0 Гц), 7.26 д (2H_{аром}, *J*_{HH} 8.0 Гц), 7.57 д (2H_{аром}, *J*_{HH} 8.4 Гц), 8.05 д (2H_{аром}, *J*_{HH} 8.4 Гц), 9.29 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 20.9 (Me), 33.4 (C⁵), 55.6 (C⁴), 81.3 (C≡C), 87.9 (C≡C), 119.5, 128.2 (2C), 131.15, 131.20, 136.0, 136.8, 137.9, 144.6, 183.7 (C=O). Найдено, %: С 70.31; Н 4.83. C₁₉H₁₅ClN₂O. Вычислено, %: С 70.70; Н 4.68. Масс-спектр продукта термоллиза **5d**, *m/z* (*I*_{отн}, %): 294 (8) [*M*]⁺, 279 (11), 266 (12), 226 (18), 216 (26), 152 (36), 139 (100), 115 (55), 111 (83), 89 (16), 75 (68), 63 (23), 51 (50).

(4-Бромфенил)[4-(4-метилфенилэтинил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил]метанон (4е). Получен из 325 мг енина **1е**. Выход 312 мг (85%), бесцветные иглы, т.пл. 190–191°C (с разл.) (EtOH–H₂O). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.30 с (3H, Me), 3.80 д.д (1H, *J*_{HH} 11.4, 6.6 Гц) и 3.95 д.д (1H, H⁵, *J*_{HH} 12.1, 11.4 Гц), 4.45 д.д (1H, H⁴, *J*_{HH} 12.1, 6.6 Гц), 7.16 д (2H_{аром}, *J*_{HH} 8.0 Гц), 7.26 д (2H_{аром}, *J*_{HH} 8.0 Гц), 7.71 д (2H_{аром}, *J*_{HH} 8.4 Гц), 7.97 д (2H_{аром}, *J*_{HH} 8.4 Гц), 9.31 с (1H, NH).

Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 20.9 (Me), 33.4 (C⁵), 55.6 (C⁴), 81.3 (C≡C), 87.9 (C≡C), 119.5, 125.9, 129.1, 131.1, 131.2, 131.3, 136.4, 137.9, 144.6, 183.8 (C=O). Найдено, %: С 62.01; Н 4.22. C₁₉H₁₅BrN₂O. Вычислено, %: С 62.14; Н 4.12. Масс-спектр продукта термоллиза **5е**, *m/z* (*I*_{отн}, %): 340 (30) [*M*]⁺, 325 (10), 312 (12), 272 (13), 244 (12), 215 (65), 196 (13), 189 (12), 183 (23), 155 (61), 139 (100), 115 (78), 108 (21), 76 (67), 63 (29), 50 (40).

Диметилловый эфир 4-(проп-1-ин-1-ил)-4,5-дигидро-3H-пиразолдикарбоновой кислоты (7а). Получен из 182 мг енина **2а**. Выход 195 мг (87%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.74 д (3H, MeC≡C, *J*_{HH} 2.6 Гц), 3.58–3.64 м (1H, H⁴), 3.84 с (3H, CO₂Me), 3.89 с (3H, CO₂Me), 4.69–4.75 м (1H) и 4.90 д.д (1H, H⁵, *J*_{HH} 17.7, 8.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 3.4 (Me), 30.3, 53.1 (CO₂Me), 53.9 (CO₂Me), 73.7, 80.4 (C≡C), 84.2 (C≡C), 104.4, 164.7 (CO₂Me), 164.9 (CO₂Me). Найдено, %: С 53.90; Н 5.72. C₁₀H₁₂N₂O₄. Вычислено, %: С 53.57; Н 5.39.

Диметилловый эфир 4-(проп-1-ин-1-ил)-2,4-дигидро-3H-пиразолдикарбоновой кислоты (C₁₀H₁₂N₂O₄) (8а). Частично охарактеризован в виде минорной примеси (~10%) в реакционной смеси. Спектр ЯМР ¹H* (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.81 д (3H, MeC≡C, *J*_{HH} 2.6 Гц), 3.82 с (3H, CO₂Me), 3.83 с (3H, CO₂Me), 6.42 уш.с (1H, NH), 6.58–6.52 м (1H, H³). Спектр ЯМР ¹³C* (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 3.5 (Me), 45.4, 53.2 (CO₂Me), 53.6 (CO₂Me), 70.7, 79.8 (C≡C), 83.1 (C≡C), 142.1 (C=N), 168.0 (CO₂Me), 168.2 (CO₂Me).

Диметилловый эфир 4-(пент-1-ин-1-ил)-4,5-дигидро-3H-пиразолдикарбоновой кислоты (7b). Получен из 210 мг енина **2b**. Выход 227 мг (90%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 0.90–0.99 м (3H, Me), 1.40–1.51 м (2H, CH₂), 2.05–2.09 м (2H, CH₂), 3.63–3.67 м (1H, H⁴), 3.84 с (3H, CO₂Me), 3.89 с (3H, CO₂Me), 4.71–4.77 м (1H) и 4.91 д.д (1H, H⁵, *J*_{HH} 17.7, 8.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 13.5 (Me), 20.5 (CH₂), 22.0 (CH₂), 30.3, 53.1 (CO₂Me), 53.9 (CO₂Me), 73.7, 84.5 (C≡C), 84.8 (C≡C), 104.4, 164.6 (C=O), 164.8 (C=O). Найдено, %: С 56.98; Н 6.20. C₁₂H₁₆N₂O₄. Вычислено, %: С 57.13; Н 6.39.

Диметиловый эфир 4-(пент-1-ин-1-ил)-2,4-дигидро-3H-пиразолдикарбоновой кислоты ($C_{12}H_{16}N_2O_4$) (8b). Частично охарактеризован в виде минорной примеси (~7%) в реакционной смеси. Спектр ЯМР $^1H^*$ (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 2.05–2.09 м (2H, CH_2), 3.81–3.82 м (6H, CO_2Me), 6.62 д (1H, H^3 , J_{HH} 1.7 Гц), 6.95 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C^*$ (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 13.4 (Me), 20.7 (CH_2), 21.4 (CH_2), 45.4, 53.2 (CO_2Me), 53.6 (CO_2Me), 71.6, 79.9 ($C\equiv C$), 87.6 ($C\equiv C$), 142.3 ($C=N$), 168.0 ($C=O$), 168.2 ($C=O$).

Диэтиловый эфир 4-(пент-1-ин-1-ил)-4,5-дигидро-3H-пиразолдикарбоновой кислоты (7с). Получен из 238 мг енина **2с**. Выход 255 мг (91%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 0.90–0.97 м (3H, Me), 1.29–1.37 м (6H, Et), 1.40–1.49 м (2H, CH_2), 2.05–2.09 м (2H, CH_2), 3.63–3.68 м (1H, H^4), 4.22–4.45 м (4H, Et), 4.70–4.76 м (1H) и 4.91 д.д (1H, H^5 , J_{HH} 17.7, 8.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 13.4, 13.9, 14.0, 20.6, 22.0, 30.2, 62.3, 63.1, 74.9, 84.5 ($C\equiv C$), 84.7 ($C\equiv C$), 104.3, 164.2 ($C=O$), 164.4 ($C=O$). Найдено, %: C 59.83; H 7.30. $C_{14}H_{20}N_2O_4$. Вычислено, %: C 59.99; H 7.19.

Диэтиловый эфир 4-(пент-1-ин-1-ил)-2,4-дигидро-3H-пиразолдикарбоновой кислоты ($C_{14}H_{20}N_2O_4$) (8с). Частично охарактеризован в виде минорной примеси (~3%) в реакционной смеси. Спектр ЯМР $^1H^*$ (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 2.12–2.16 м (2H, R), 6.41 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C^*$ (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 20.8, 22.1, 45.1, 62.5, 62.7, 87.4 ($C\equiv C$), 142.4 ($C=N$), 167.6 ($C=O$), 167.7 ($C=O$).

Диметиловый эфир 4-(гекс-1-ин-1-ил)-4,5-дигидро-3H-пиразолдикарбоновой кислоты (7d). Получен из 224 мг енина **2d**. Выход 226 мг (85%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 0.86–0.95 м (3H, Me), 1.29–1.47 м (4H, CH_2), 2.07–2.12 м (2H, CH_2), 3.62–3.67 м (1H, H^4), 3.82–3.84 м (3H, CO_2Me), 3.89 с (3H, CO_2Me), 4.70–4.76 м (1H) и 4.90 д.д (1H, H^5 , J_{HH} 17.7, 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 13.5 (Me), 18.2 (CH_2), 21.8 (CH_2), 30.3 (CH_2), 30.6, 53.0 (CO_2Me), 53.9 (CO_2Me), 74.5, 94.5 ($C\equiv C$), 95.0 ($C\equiv C$), 104.4, 164.6 ($C=O$), 164.8 ($C=O$). Найдено, %: C 58.93; H 6.90. $C_{13}H_{18}N_2O_4$. Вычислено, %: C 58.63; H 6.81.

Диметиловый эфир 4-(пент-1-ин-1-ил)-2,4-дигидро-3H-пиразолдикарбоновой кислоты ($C_{13}H_{18}N_2O_4$) (8d). Частично охарактеризован в виде минорной примеси (~10%) в реакционной смеси. Спектр ЯМР $^1H^*$ (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 2.15–2.19 м (2H, CH_2), 6.42 уш.с (1H, NH), 6.61–6.62 м (1H, H^3). Спектр ЯМР $^{13}C^*$ (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 18.4 (Me), 45.4, 53.2 (CO_2Me), 53.6 (CO_2Me), 71.4, 77.2 ($C\equiv C$), 87.7 ($C\equiv C$), 142.3 ($C=N$), 168.0 ($C=O$), 168.1 ($C=O$).

Диметиловый эфир 4-(*n*-толилэтинил)-4,5-дигидро-3H-пиразол-3,3-дикарбоновой кислоты (7е). Получен из 230 мг кислоты **2е**. Выход 225 мг (75%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 2.34–2.37 м (3H, Me), 3.84–3.86 м (3H, CO_2Me), 3.90–3.92 м (1H, H^4), 3.93 с (3H, CO_2Me), 4.89 д.д (1H, J_{HH} 17.8, 5.7 Гц) и 5.00–5.07 м (1H, H^5), 7.09–7.13 м ($2H_{аром}$), 7.23–7.30 м ($2H_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 21.4 (Me), 30.7, 53.3 (CO_2Me), 54.0 (CO_2Me), 83.2, 84.2 ($C\equiv C$), 84.4 ($C\equiv C$), 104.8, 119.0, 129.1, 131.5, 138.8, 164.6 ($C=O$), 164.8 ($C=O$). Найдено, %: C 63.88; H 5.52. $C_{16}H_{16}N_2O_4$. Вычислено, %: C 63.99; H 5.37.

Диметиловый эфир 4-(*n*-толилэтинил)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3,3-дикарбоновой кислоты ($C_{16}H_{16}N_2O_4$) (8е). Частично охарактеризован в виде минорной примеси (~20%) в реакционной смеси. Спектр ЯМР $^1H^*$ (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 3.82 с (3H, Me), 6.32 уш.с (1H, NH), 6.73 д (1H, H^3 , J_{HH} 1.5 Гц). Спектр ЯМР $^{13}C^*$ (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 21.5 (Me), 46.0, 53.4 (CO_2Me), 53.7 (CO_2Me), 77.5, 80.1 ($C\equiv C$), 87.1 ($C\equiv C$), 119.1, 131.6, 138.9, 141.5, 168.0 ($C=O$), 168.1 ($C=O$).

6,6-Диметил-1-(*n*-толилэтинил)-5,7-диоксо-спиро[2.5]октан-4,8-дион (9). Получен из 270 мг енина **3**. Выход 256 мг (90%), бесцветные иглы, т.пл. 93–94°C (петролейный эфир). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 1.83 с (3H, Me), 1.90 с (3H, Me), 2.36 с (3H, 4-MeC₆H₄), 2.39–2.43 м (2H, CH_2), 2.87 т (1H, J_{HH} 8.8 Гц), 7.12 д ($2H_{аром}$, J_{HH} 8.2 Гц), 7.33 д ($2H_{аром}$, J_{HH} 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 21.5, 24.9, 27.5 (Me), 27.7 (Me), 28.3, 31.7, 81.4 ($C\equiv C$), 84.4 ($C\equiv C$), 105.3, 118.8, 129.0, 131.9, 139.1, 163.6 ($C=O$), 166.7 ($C=O$). Найдено, %: C 71.91; H 5.47. $C_{17}H_{16}O_4$. Вычислено, %: C 71.82; H 5.67.

Ацилирование соединения 4a (общая методика). К раствору 1 ммоль соответствующего хлорангидрида (79 мг ацетилхлорида или 131 мг 2-фурилхлорида) в 2 мл абс. ТГФ добавляли по каплям при перемешивании раствор 274 мг (1 ммоль) пиразолина **4a** и 87 мг (1.1 ммоль) пиридина в 2 мл абс. ТГФ, реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре и добавляли 8 мл воды. Продукт извлекали тремя экстракциями Et₂O по 10 мл, экстракт промывали 10 мл 1%-ного раствора HCl, насыщенным раствором NaHCO₃ и водой. После осушки промытого экстракта над MgSO₄ эфир удаляли в вакууме, а кристаллический продукт сушили над CaCl₂.

1-[3-Бензоил-4-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил]этан-1-он (6a). Получен из 274 мг пиразолина **4a**. Выход 278 мг (88%), бесцветные иглы, т.пл. 100–103°C (EtOH–H₂O). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.32 с (3H, Me), 4.05–4.11 м (1H) и 4.31 д.д (1H, H⁵, J_{HH} 12.1, 11.4 Гц), 4.84 д.д (1H, H⁴, J_{HH} 11.4, 6.6 Гц), 7.31–7.73 м (8H_{аром}), 8.17 д (2H_{аром}, J_{HH} 7.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 21.2 (Me), 35.5 (C⁵), 52.0 (C⁴), 82.7 (C≡C), 86.3 (C≡C), 100.2, 121.8, 127.6, 128.5 (2C), 128.6, 129.8, 131.4, 133.5, 135.7, 150.8, 169.5 (C=O), 185.8 (C=O). Найдено, %: C 75.96; H 5.16. C₁₆H₁₆N₂O₄. Вычислено, %: C 75.93; H 5.10.

[3-Бензоил-4-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил](фуран-2-ил)метанон (6b). Получен из 274 мг пиразолина **4a**. Выход 320 мг (87%), бесцветные иглы, т.пл. 137–138°C (EtOH–H₂O). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 4.25 д.д (1H, J_{HH} 11.7, 6.8 Гц) и 4.51 д.д (1H, H⁵, J_{HH} 12.0, 11.7 Гц), 4.85 д.д (1H, H⁴, J_{HH} 12.0, 6.8 Гц), 6.67–6.68 м (1H, H_{фурил}), 7.27–7.28 м (1H, H_{фурил}), 7.31–7.44 м (5H_{аром}), 7.58–7.63 м (2H_{аром}), 7.71–7.75 м (1H_{аром}), 7.98–7.99 м (1H, H_{фурил}), 8.13 д (2H_{аром}, J_{HH} 7.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 34.5 (C⁵), 53.1 (C⁴), 82.8 (C≡C), 85.8 (C≡C), 111.9, 119.1, 121.7, 128.4, 128.5, 129.5, 131.3, 133.4, 135.8, 144.6, 146.9, 152.1, 155.8, 162.8 (C=O), 186.1 (C=O). Найдено, %: C 74.85; H 4.50. C₂₃H₁₆N₂O₃. Вычислено, %: C 74.99; H 4.38.

ВЫВОДЫ

Показано, что электронодефицитные 1,3-енины, содержащие в положении 1 одну или две

электроноакцепторные группы, реагируют с диазометаном по двойной углерод-углеродной связи в отсутствие катализатора. При этом 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-оны, пропаргилиденмалоновая кислота и ее эфиры образуют 2- и 1-пиразолины, а ениновое производное кислоты Мельдрума реагирует с отщеплением азота и образованием соответствующего спироциклического циклопропана. Полученные данные могут в дальнейшем послужить основой для разработки методов синтеза полифункциональных соединений, содержащих структурные элементы азотсодержащих гетероциклов и циклопропана [13, 14].

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность К.В. Гордону за выполнение элементных анализов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследования выполнены при финансовой поддержке конкурса лидерских проектов ФГБОУ ВО УГНТУ 2021 (номинация «Фонд научных исследований»).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Соков Сергей Александрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0639-0455>

Один Иван Сергеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6932-3532>

Злотский Семен Соломонович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6365-5010>

Денисова Алена Геннадьевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1213-2532>

Голованов Александр Александрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7133-3070>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Breugst M., Huisgen R., Reissig H.-U. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2477–2485. doi 10.1002/ejoc.201800100
2. Менчиков Л.Г., Шулишов Е.В., Томилов Ю.В. *Усп. хим.* **2021**, 90, 199–230. [Menchikov L.G., Shulishov E.V., Tomilov Yu.V. *Russ. Chem. Rev.* **2021**, 90, 199–230.] doi 10.1070/RCR4982

3. Латыпова Д.Р., Докичев В.А., Злотский С.С. *Успехи химии диазосоединений. Методы получения, реакции, свойства*. Саарбрюккен: LAP Lambert Academic Publishing, **2012**, 7–30.
4. Yang H., Martin B., Shenkel B. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 446–456. doi 10.1021/acs.oprd.7b00302
5. Proctor L.D., Warr A.J. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 884–892. doi 10.1021/op020049k
6. Bennani F.E., Doudach L., Cherrah Y., Ramli Y., Karrouchi K., Ansar M., Faouzi M.E.A. *Bioorg. Chem.* **2020**, *97*, 103470. doi 10.1016/j.bioorg.2019.103470
7. Salaün J. *Small Ring Compd. Org. Synth. VI.* **2000**, *207*, 1–67. doi 10.1007/3-540-48255-5
8. Коробицына И.К., Булушева В.В., Родина Л.Л. *ХГС.* **1978**, *14*, 579–597. [Korobitsyna I.K., Bulusheva V.V., Rodina L.L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1978**, *14*, 471–486.] doi 10.1007/BF00673325
9. Bettinetti G., Desimoni G., Grunanger P. *Gazz. Chem. Ital.* **1964**, *94*, 91–98.
10. Vo-Quang L., Vo-Quang Y. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974**, 2575–2584.
11. Reimlinger H., Moussebois C.H. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 1805–1813. doi 10.1002/cber.19650980619
12. Янгиров Т.А., Дис. ... канд. хим. наук. Уфа. **2013**.
13. Голованов А.А., Один И.С., Злотский С.С. *Усп. хим.* **2019**, *88*, 280–318. [Golovanov A.A., Odin I.S., Zlotskii S.S. *Russ. Chem. Rev.* **2019**, *88*, 280–318.] doi 10.1070/RCR4808
14. Голованов А.А., Гусев Д.М., Один И.С., Злотский С.С. *ХГС.* **2019**, *55*, 333–348. [Golovanov A.A., Gusev D.M., Odin I.S., Zlotskii S.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 333–348.] doi 10.1007/s10593-019-02462-0
15. Один И.С., Голованов А.А., Бекин В.В., Писарева В.С. *ХГС.* **2013**, *49*, 1818–1820. [Odin I.S., Golovanov A.A., Bekin V.V., Pisareva V.S., *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *49*, 1687–1690.] doi 10.1007/s10593-014-1421-7
16. Соков С.А., Один И.С., Гусев Д.М., Кунавин Ю.А., Вологжанина А.В., Воронова Е.Д., Голованов А.А. *Изв. АН Сер. хим.* **2020**, *69*, 305–312. [Sokov S.A., Odin I.S., Gusev D.M., Kunavin Yu.A., Vologzhanina A.V., Voronova E.D., Golovanov A.A. *Russ. Chem. Bull.* **2020**, *69*, 305–312.] doi 10.007/211172-020-2761-3
17. Maurya R.A., Kapure J.S., Adiyala P.R., Srikanth P.S., Chandrasekhar D., Kamal A. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 15600–15603. doi 10.1039/C3RA42374C
18. Климова В.А. *Основные микрометоды анализа органических соединений*. М.: Химия, **1975**, 51–56.
19. Шулишов Е.В., Клименко И.П., Томилов Ю.В. *Синтезы органических соединений, сб. 3*. М.: Макс Пресс, **2008**.
20. Голованов А.А., Латыпова Д.Р., Бекин В.В., Писарева В.С., Вологжанина А.В., Докичев В.А. *ЖОрХ.* **2013**, *49*, 1282–1286. [Golovanov A.A., Latypova D.R., Bekin V.V., Pisareva V.S., Vologzhanina A.V., Dokichev V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 1264–1269.] doi 10.1134/S1070428013090030
21. Соков С.А., Один И.С., Злотский С.С., Голованов А.А. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 1590–1597. [Sokov S.A., Odin I.S., Zlotskii S.S., Golovanov A.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1758–1763.] doi 10.1134/S1070428020100140
22. Saulnier S., Golovanov A.A., Ivanov A.Yu., Boyarskaya I.A., Vasilyev A.V. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1967–1980. doi 10.1021/acs.joc.5b02785
23. Голованов А.А., Даньков С.А., Соков С.А., Мельников П.А., Уколов А.И., Воронова Е.Д., Вологжанина А.В., Бунев А.С. *ХГС.* **2019**, *55*, 93–96. [Golovanov A.A., Dan'kov S.A., Sokov S.A., Melnikov P.A., Ukolov A.I., Voronova E.D., Vologzhanina A.V., Bunev A.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 93–96.] doi 10.1007/s10593-019-02424-6
24. Belil C., Pascual J., Serratos F. *Tetrahedron.* **1964**, *20*, 2701–2708. doi 10.1016/S0040-4020(01)90851-8

Reactions of Activated Enynes with Diazomethane

S. A. Sokov^{a, b}, I. S. Odin^b, S. S. Zlotskii^a, A. G. Denisova^b, and A. A. Golovanov^{b, *}

^a Ufa State Petroleum Technological University, ul. Kosmonavtov, 1, Ufa, 450064 Russia

^b Togliatti State University, ul. Belorusskaya, 14, Togliatti, 445020 Russia

*e-mail: aleksandgolovanov@yandex.ru

Received April 30, 2021; revised May 11, 2021; accepted May 14, 2021

Electron-deficient conjugated enynes interact with diazomethane under mild conditions at the double bond with formation of the corresponding nitrogen-containing cycloadducts or cyclopropanes. The structure of the products of these reactions depends on the number of acceptor groups at the double bond of the starting enyne: 1,5-diarylpent-2-en-4-yn-1-ones form 2-pyrazolines, propargyldenemalonic acid esters – 1-pyrazolines, and the enyne derivatives of Meldrum's acid – 5,7-dioxaspiro[2.5]octane-4,8-diones. Non-catalytic methods have been developed for the preparation of spirocyclic cyclopropanes and ethynyl-substituted 1- and 2-pyrazolines with 75–90% yields.

Keywords: 1,3-enynes, diazomethane, 1,3-dipolar cycloaddition, cyclopropanation, 4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles, 4,5-dihydro-3*H*-pyrazoles, 5,7-dioxaspiro[2.5]octane-4,8-dions, thermolysis of pyrazolines, NMR, mass spectrometry

ПРОИЗВОДНЫЕ ГЛИЦИЛГЛИЦИНА И ЕГО МОРФОЛИЛАМИДА, СОДЕРЖАЩИЕ ОСТАТКИ 5-(*n*-ТОЛИЛ)ИЗОКСАЗОЛА И 4,5-ДИХЛОРИЗОТИАЗОЛА

© 2021 г. И. А. Колесник^{a, *}, С. К. Петкевич^a, А. В. Клецков^a, В. И. Поткин^a, В. А. Книжников^a, Т. Д. Зверева^a, П. В. Курман^b, Ю. П. Токальчик^c, В. А. Кульчицкий^c

^a Институт физико-органической химии НАН Беларуси, Беларусь, 220072 Минск, ул. Сурганова, 13

*e-mail: irynakolesnik93@gmail.com

^b Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Беларусь, 220141 Минск, ул. Академика В.Ф. Купревича, 5/3

^c Институт физиологии НАН Беларуси, Беларусь, 220072 Минск, ул. Академическая, 28

Поступила в редакцию 20.05.2021 г.

После доработки 10.06.2021 г.

Принята к публикации 12.06.2021 г.

Ацилированием глицилглицина и его морфолиламида 4,5-дихлоризотиазол-3-карбонила хлоридом синтезированы соответствующие 4,5-дихлоризотиазолкарбониламида. Синтез 5-(*n*-толил)изоксазольных производных осуществляли ацилированием глицилглицина и его морфолиламида 5-(*n*-толил)-изоксазол-3-карбоксамидом, поскольку реакции с карбонилхлоридами приводили к образованию смеси продуктов. Взаимодействием глицилглицина и его морфолиламида с (4,5-дихлоризотиазол-3-ил)- и 5-(*n*-толил)изоксазол-3-илфенилкарбатами получены производные, содержащие карбамидный фрагмент. Некоторые из синтезированных соединений проявили противоопухолевую активность и эффект усиления действия противоопухолевой субстанции доксорубина при их совместном применении.

Ключевые слова: изоксазолы, изотиазолы, глицилглицин, амиды, карбамида, карбаты, морфолины, ацилирование

DOI: 10.31857/S0514749221100037

ВВЕДЕНИЕ

Глицилглицин (HGlyGlyOH, **1**) относится к ряду дипептидов и широко применяется в органическом синтезе, медицине, биохимии и агрохимии. Производные HGlyGlyOH использованы для получения цинковых комплексов и последующего конструирования синтетических рецепторов для анализа фосфорилированных пептидов [1]. Кроме того, производные HGlyGlyOH рекомендованы для биохимического тестирования ингибиторов ангиотензин-превращающих ферментов, участвующих в регуляции уровня артериального давления в норме и при гипертонических заболеваниях [2]. На основании результатов молекулярного докинга сделано предположение о потенциальной противораковой активности комплексов HGlyGlyOH с

Ni(II) and Cu(II) [3]. Имеются данные о ростостимулирующем действии HGlyGlyOH в отношении *Tobacco Nicotiana tabacum* L., проявляемом в концентрации 10^{-7} М [4].

Химическая модификация молекулы глицилглицина позволяет повысить эффективность и избирательность его биологического действия. Так, конъюгаты HGlyGlyOH с антибиотиками рекомендованы в качестве эффективных антибактериальных средств в отношении грамотрицательных бактерий, что позволяет преодолеть резистентность микроорганизмов к традиционно используемым препаратам [5].

В результате предшествующих исследований нами установлено, что функционально замещен-

ные 5-арилизоксазолы и 4,5-дихлоризотиазолы способны повышать противоопухолевую активность препаратов первой линии, используемых в химиотерапии опухолей мозга: цисплатина, карбоплатина, темобела, цитарабина и других, что позволяет в несколько раз снизить терапевтическую дозу этих весьма токсичных субстанций и имеет большое значение для улучшения качества жизни пациентов [6–10].

Целью настоящей работы является синтез конъюгатов глицилглицина и его морфолиламида с 5-(*n*-толил)изоксазолом и 4,5-дихлоризотиазолом с амидным и карбамидным связующими фрагментами, а также их водорастворимых солевых форм для оценки противоопухолевого действия. Морфолиламид глицилглицина (**2**) был выбран, исходя из высокого потенциала биологической активности производных морфолина [11].

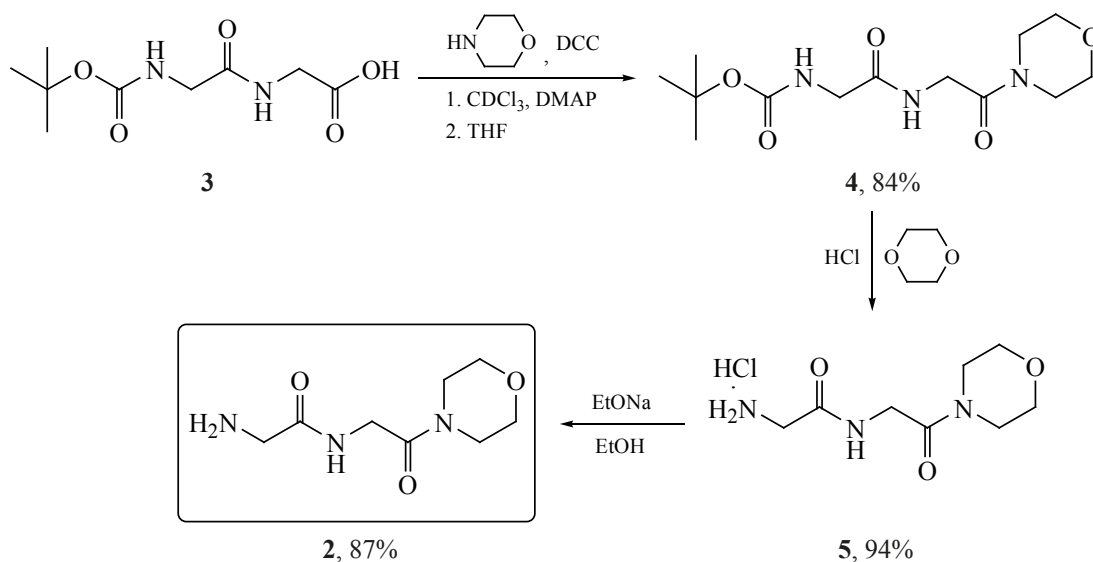
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходный морфолиламид **2** синтезировали последовательными трансформациями дипептида **1**. Был использован подход с Вос-защитой группы NH₂. Соответствующий *трет*-бутоксикарбонил-глицилглицин (**3**) получали по известной методике кипячением смеси Вос₂O[ди(*трет*-бутил)дикарбоната], HGlyGlyOH и триэтиламина в метаноле [12]. Физико-химические константы и спектральные данные синтезированного производного **3** совпадали с литературными [12]. Реакцией Вос-

защищенного HGlyGlyOH **3** с морфолином в кипящем хлороформе в присутствии DCC и DMAP с выходом 84% был синтезирован его морфолид: *трет*-бутил {2-[(2-морфолино-2-оксоэтил)амино]-2-оксоэтил}карбамат (**4**). Без использования DMAP выход соединения **4** не превышал 61%. Удаление *трет*-бутоксикарбонильной группировки осуществляли обработкой соединения **4** раствором хлористого водорода в диоксане. В результате получали с выходом 94% чрезвычайно гигроскопичный гидрохлорид 2-амино-*N*-(2-морфолино-2-оксоэтил)ацетамида (**5**), реакция которого с этилатом натрия приводила к целевому 2-амино-*N*-(2-морфолино-2-оксоэтил)ацетамиду (**2**) с выходом 87% (схема 1).

Конъюгаты HGlyGlyOH **1** и его морфолиламида **3** с 4,5-дихлоризотиазолом и 5-(*n*-толил)изоксазолом **6–9**, содержащие карбонильный линкер, получали ацилированием глицилглицина **1** и его морфолида, при этом были обнаружены существенные отличия в синтезе изоксазольных и изотиазольных производных. В случае синтеза ацильных производных **6, 7**, содержащих изотиазольную группировку, ацилирование гладко протекало при использовании 4,5-дихлоризотиазолил-3-карбонилхлорида **10**. Реакцию с HGlyGlyOH **1** проводили в метаноле в присутствии эквимольного количества метилата натрия для образования растворимой Na-солевой формы глицилглицина. Реакцию с морфолидом **2** проводили в ТГФ в присутствии

Схема 1



триэтиламина. Выход соответствующих амидов **6**, **7** составлял 70–79%.

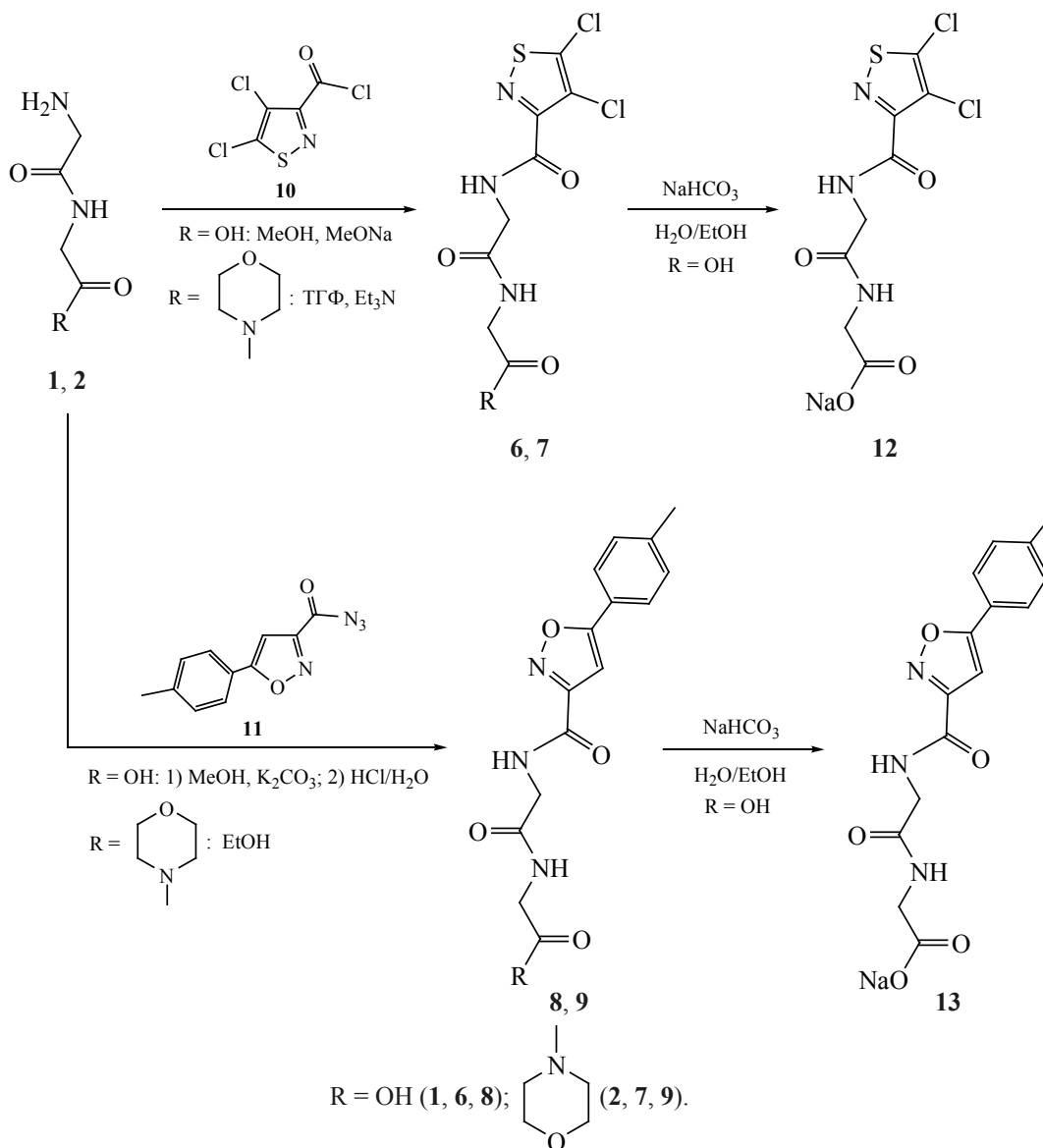
Для получения амидов **8**, **9** с изоксазольным остатком подход с использованием хлорангидрида оказался непродуктивным, так как ацилирование сопровождалось образованием смеси продуктов и целевые амиды **8**, **9** получались с низким выходом. При использовании 5-(*n*-толил)изоксазолил-3-карбонилазида **11** ацилирование проходило эффективно и с выходами 80–87% приводило к целевым 5-(*n*-толил)изоксазол-3-карбониламидам **8**, **9**. В случае глицилглицина **1** реакцию проводили в сре-

де метанола в присутствии поташа при кипении, а в случае морфолида **2** ацилирование осуществляли кипячением реагентов в этаноле.

Обработкой полученных ацильных производных **6** и **8** бикарбонатом натрия в водном этаноле с препаративными выходами были синтезированы соответствующие водорастворимые натриевые соли **12** и **13** (схема 2).

Нами также были синтезированы конъюгаты глицилглицина **1**, морфолида **2** и 1,2-азолов, содержащие аминокарбонильный связующий фрагмент – соответствующие производные мочевины

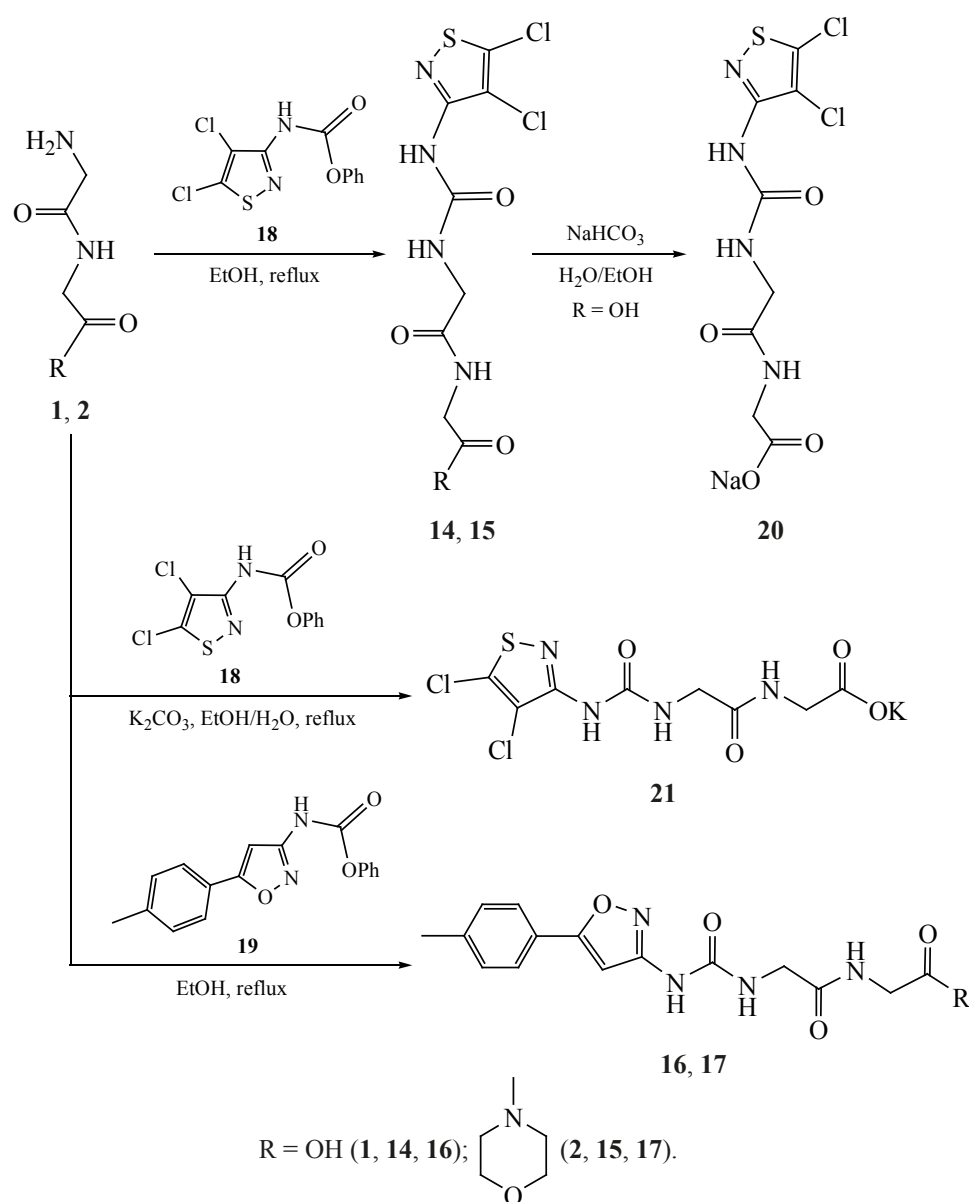
Схема 2



14–17. Синтез целевых карбамидов осуществляли действием на соединения **1**, **2** соответствующих изотиазолил(изоксазолил)карбаматов **18**, **19**, полученных по ранее разработанным нами методикам [8]. Для изотиазолилкарбамида **14** были синтезированы также водорастворимые натриевые и калиевые соли **20**, **21**. Синтез натриевой соли **20** проводили действием на карбамид **14** бикарбоната натрия в водном этаноле. Калиевую соль **21** получали в одну стадию по реакции глицилглицина **1** с изотиазолилкарбаматом **18** в присутствии поташа (схема 3).

Полученные соединения идентифицированы на основании данных элементного анализа, ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C и масс-спектров. Наличие морфолинового остатка в молекулах соединений **2**, **4**, **5**, **7**, **9**, **15**, **17** подтверждают группы сигналов в спектрах ЯМР ^1H в области 3.30–3.47 (CH_2N) и 3.51–3.66 м.д. (CH_2O). На присутствие фрагментов 4,5-изотиазола в структуре конъюгатов **6**, **7**, **12**, **14**, **15**, **20**, **21** указывают сигналы 3 четвертичных атомов углерода азольного гетероцикла в спектрах ЯМР ^{13}C в интервале 112.50–125.41, 146.46–151.76 и 152.95–157.95 м.д. Фрагмент CH изоксазольного

Схема 3



гетероцикла в молекулах конъюгатов **8**, **9**, **16**, **17** характеризуют синглеты с δ 6.62–8.90 м.д. в спектрах ЯМР ^1H и сигналы в области 93.59–99.90 м.д. в спектрах ЯМР ^{13}C .

Выполнена оценка *in vitro* противоопухолевой активности синтезированных водорастворимых натриевых солей 4,5-дихлоризотиазолил- и 5-(*n*-толил)изоксазолил-3-карбонилглицинглицинов **6**, **8** в сравнении с препаратом «первой линии» доксорубицином, используемым в практике химиотерапии опухолей мозга. Тестирование проводили на ламинарной установке Labconco (BioHazard, США) на клетках глиомы C^6 в 96-луночных планшетах. Для определения жизнеспособности клеток использовали МТТ-тест по методике [13], определяли количество и процент погибших опухолевых клеток культуры C^6 через 24 ч после добавления тестируемых субстанций, выполнено 6 серий экспериментов. Доксорубин вводили в дозе 0.17 мг/мл, рекомендуемой в химиотерапии, тестируемые вещества добавляли в концентрациях 1, 0.5, 0.1, 0.05, 0.01 и 0.005 мг/мл.

Установлено, что для доксорубина гибель клеток составляла 81–85%. Для изотиазольного производного **6** максимальная гибель клеток (30%) наблюдалась для концентрации 1 мг/мл, для изоксазольного производного **8** в той же концентрации гибель клеток составляла около 11%, что свидетельствует о его меньшей цитотоксической активности. С понижением дозы доксорубина и соединений **6**, **8** их цитотоксическое действие снижалось. В частности, при уменьшении дозы доксорубина в 10 раз (до 0.017 мг/мл) погибало 32% клеток, при уменьшении дозы в 100 раз (до 0.0017 мг/мл) погибало около 14% клеток. Однако добавление к доксорубину изоксазольного и изотиазольного производных **6**, **8** (1 мг/мл) повышало его цитотоксическую активность, и в дозе доксорубина 0.0017 мг/мл (100-кратное разбавление) гибель клеток составляла около 33%, что близко значению индивидуального доксорубина при 10-кратном разбавлении, но существенно меньше, чем действие доксорубина в дозе 0.17 мг/мл, рекомендованной для химиотерапии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений записаны на Фурье-спектрофотометре Protege-460 фирмы Nicolet

(США) в КВг. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance-500 (Германия). Химические сдвиги измерены относительно остаточных сигналов дейтерированных растворителей: CDCl_3 (δ_{H} 7.26, δ_{C} 77.2 м.д.), $\text{DMSO}-d_6$ (δ_{H} 2.50, δ_{C} 40.1 м.д.), CD_3OD (δ_{H} 3.30, δ_{C} 49.00 м.д.). В спектрах ЯМР соединений **12**, **13**, **21**, записанных в D_2O , химические сдвиги сигналов определены относительно сигналов метильных групп реперной добавки – *трет*-бутанола (δ_{H} 1.24, δ_{C} 70.36 м.д.). ВЭЖХ-МС исследования выполнены с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1200 с масс-селективным детектором Agilent 6410 Triple Quad в режиме Positive ESI MS2 Scan. Колонка ZORBAX Eclipse XDB-C18 (4.6×50 мм; 1.8 мкм). Мобильная фаза: А – вода, содержащая 0.05% (v/v) муравьиной кислоты; В – ацетонитрил (от 40 до 90% фазы В за 10 мин). Скорость элюирования 0.5 мл/мин. Реагенты и растворители приобретены у фирм Sigma-Aldrich и Merck и использованы без дополнительной очистки.

трет-Бутил{2-[(2-морфолино-2-оксоэтил)-амино]-2-оксоэтил}карбамат (**4**). К раствору 3.34 г (14.38 ммоль) (*трет*-бутоксикарбонил)-глицилглицина (**3**) в 75 мл сухого хлороформа прибавляли 2.98 г (14.44 ммоль) DCC и 0.02 г (0.16 ммоль) DMAP (4-диметиламинопиридин) и перемешивали 20 мин при 20°C. Далее прикапывали 1.26 г (14.46 ммоль) морфолина и перемешивали при кипении еще 10 ч. Остывшую смесь пропускали через 1 см слой силикагеля, растворитель удаляли в вакууме, добавляли 50 мл смеси $\text{Et}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (9:1), осадок отфильтровывали, промывали Et_2O и сушили в вакууме. Выход 3.66 г Вос-защищенного амида **4** (84%), т.пл. 112–115°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3362, 3347 (NH), 2972, 2953, 2932, 2918, 2858; 1738, 1684, 1633 (C=O), 1526, 1475, 1442, 1425, 1390, 1364, 1298, 1282, 1273, 1237, 1167, 1114, 1068, 1048, 1036, 936, 853, 641, 592, 567, 544. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.39 с (9H, 3Me), 3.39 т и 3.57 т (4H, CH_2NCH_2 , J 4.8 Гц), 3.60–3.66 м (4H, CH_2OCH_2), 3.82 д (2H, CH_2 , J 5.0 Гц), 4.03 д (2H, CH_2 , J 4.3 Гц), 5.50 уш.с (1H, NH), 7.26 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 28.36 (3Me), 41.05 (CH_2), 42.35 (CH_2), 44.02 и 44.92 (CH_2NCH_2), 66.36 и 66.68 (CH_2OCH_2), 80.05, 156.07, 166.67, 169.82 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 324.20 (38.5)

$[M + Na]^+$, 625.30 (11.9) $[2M + H]^+$. Найдено, %: C 51.67; H 7.78; N 14.03. $C_{13}H_{23}N_3O_5$. Вычислено, %: C 51.82; H 7.69; N 13.94. M 301.34.

Гидрохлорид 2-амино-*N*-(2-морфолино-2-оксоэтил)ацетамида (5). К раствору 4.50 г (14.93 ммоль) *трет*-бутил{2-[(2-морфолино-2-оксоэтил)амино]-2-оксоэтил}карбамата (4) в 30 мл сухого диоксана прибавляли при 20°C при перемешивании 27 мл 5 н раствора HCl в диоксане и перемешивали 3 ч. Растворитель удаляли в вакууме, остаток промывали сухим диэтиловым эфиром, сушили над KOH в течение 1 сут и над P_2O_5 1 сут. Выход 3.34 г (94%), т.пл. 195–197°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3327, 3270 (NH), 3200–2400 (NH_3^+), 1679, 1643 (C=O), 1605, 1575, 1520, 1470, 1458, 1436, 1418, 1404, 1359, 1305, 1289, 1268, 1241, 1112, 1086, 1060, 1033, 908, 842, 791, 665, 642, 590, 551. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 3.42 т (4H, CH_2NCH_2 , J 4.8 Гц), 3.60–3.66 м (6H, $CH_2 + CH_2OCH_2$), 4.03 д (2H, CH_2 , J 5.4 Гц), 8.33 уш.с (3H, NH_3^+), 7.26 т (1H, NH, J 5.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 40.57 (CH_2), 41.11 (CH_2), 42.33 и 45.21 (CH_2NCH_2), 66.59, 66.61, 66.98 (CH_2OCH_2), 166.70, 167.23 (2C=O). Найдено, %: C 40.28; H 6.77; Cl 15.19; N 17.55. $C_8H_{16}ClN_3O_3$. Вычислено, %: C 40.43; H 6.79; Cl 14.91; N 17.68.

2-Амино-*N*-(2-морфолино-2-оксоэтил)ацетамид (2). К суспензии 3.31 г (13.93 ммоль) гидрохлорида пептидамида (5) в 20 мл сухого этанола прибавляли раствор этилата натрия, приготовленного из 0.33 г (14.35 ммоль) натрия в 10 мл этанола и перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме, остаток промывали на пористом фильтре горячим хлороформом 3×15 мл, после чего растворитель удаляли при пониженном давлении. Выход 2.52 г (87%), т.пл. 127–129°C. Вещество не требовало дальнейшей очистки. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3365, 3303, 3161 (NH); 2991, 2926, 2909, 2864; 1662 (C=O), 1589, 1524, 1465, 1436, 1305, 1275, 1229, 1195, 1107, 1072, 1036, 929, 902, 847, 766, 592, 571, 525. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 1.50 уш.с (2H, NH_2), 3.30 уш.с и 3.35 т (4H, CH_2NCH_2 , J 4.9 Гц), 3.54 т (2H, CH_2 , J 4.7 Гц), 3.59 т (4H, CH_2OCH_2 , J 4.9 Гц), 3.99 д (2H, CH_2 , J 4.5 Гц), 7.91 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 40.57 (CH_2), 42.16 (CH_2), 44.73 и 44.81 (CH_2NCH_2),

66.27 и 66.61 (CH_2OCH_2), 166.77, 173.09 (2 $C_{\text{четв}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 202.20 (100) $[M + H]^+$, 403.30 (5.8) $[2M + H]^+$. Найдено, %: C 47.61; H 7.64; N 20.84. $C_8H_{15}N_3O_3$. Вычислено, %: C 47.75; H 7.51; N 20.88. M 201.23.

(4,5-Дихлоризотиазол-3-карбонил)глицил-глицин (6). Растворяли 0.036 г (1.55 ммоль) натрия в 20 мл метанола, добавляли 0.2 г (1.52 ммоль) глицилглицина (1) и перемешивали до его полного растворения, затем присыпали 0.34 г (1.59 ммоль) 4,5-дихлоризотиазолил-3-карбонил хлорида (10) и перемешивали 8 ч. Реакционную смесь упаривали на 2/3 по объему, добавляли 20 мл эфира, образовавшийся осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали на роторном испарителе, остаток сушили в вакууме. Выход 0.37 г (79%), т.пл. 183–185°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3337, 3227, 3084, 2947, 2905, 1738, 1654, 1567, 1542, 1487, 1432, 1421, 1361, 1321, 1273, 1213, 1123, 1107, 1047, 1007, 943, 843, 732, 666, 644, 526, 427. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, CD_3OD), δ , м.д.: 3.91 с (2H, CH_2), 4.10 с (2H, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CD_3OD), δ , м.д.: 42.42 (CH_2), 43.32 (CH_2), 125.41, 151.76, 157.90, 161.65, 171.42, 173.84 (6 $C_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 30.85; H 2.40; Cl 22.61; N 13.49; S 10.21. $C_8H_7Cl_2N_3O_4S$. Вычислено, %: C 30.79; H 2.26; Cl 22.72; N 13.46; S 10.27.

4,5-Дихлор-*N*-{2-[(2-морфолино-2-оксоэтил)амино]-2-оксоэтил}изотиазол-3-карбоксамид (7). К суспензии 0.26 г (1,31 ммоль) морфолида глицилглицина (2) в 15 мл ТГФ добавляли 0.3 г (1.38 ммоль) хлорангидрида 4,5-дихлоризотиазол-3-карбилхлорида (10), затем при перемешивании прикапывали 1.38 ммоль триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, по окончании реакции наполовину упаривали и выливали в воду. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 0.35 г (70%), т.пл. 207–209°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3409, 3394, 3335, 2975, 2917, 2865, 1697, 1666, 1636, 1515, 1473, 1434, 1390, 1358, 1348, 1300, 1273, 1243, 1198, 1114, 1065, 1038, 1006, 972, 955, 853, 584, 564, 550, 511. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 3.43 с (4H, CH_2NCH_2), 3.54–3.57 м (4H, CH_2OCH_2), 3.93 д (2H, CH_2 , J 5.3 Гц), 3.99 д (2H, CH_2 , J 6.0 Гц), 8.08 т (1H, NH, J 5.1 Гц), 8.91 т (1H, NH, J 5.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C

(500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 41.03, 42.30, 42.67, 45.15 (4C_{морф}), 66.55, 66.59 (2C, CH₂), 123.72, 150.18, 157.95, 159.92, 167.50, 168.72 (6C_{четв}). Найдено, %: C 37.94; H 3.88; Cl 18.51; N 14.79; S 8.38. C₁₂H₁₄Cl₂N₄O₄S. Вычислено, %: C 37.81; H 3.70; Cl 18.60; N 14.70; S 8.41.

[5-(*n*-Толил)изоксазол-3-карбонил]глицил-глицин (8). Кипятили суспензию 0.62 г (4.69 ммоль) глицилглицина (1) и 0.71 г (5.13 ммоль) поташа в 90 мл 99%-ного метанола до полного растворения осадка (~ 2 ч). К остывшему раствору прибавляли 1.07 г (4.69 ммоль) 5-(*n*-толил)изоксазолил-3-карбонилазида (11) и перемешивали при кипении 7 ч. Реакционную смесь обрабатывали 100 мл воды и подкисляли HCl до pH ~ 5.0. Отфильтровывали осадок, промывали 20 мл воды, эфиром и сушили в вакууме над P₂O₅. Выход 1.19 г (80%), т.пл. 222–223°C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3459, 3352, 3165, 3138, 3032, 2922, 2860, 2745, 2640, 2610, 2550, 1723, 1679, 1647, 1613, 1592, 1541, 1509, 1444, 1371, 1338, 1253, 1236, 1194, 949, 855, 807, 770, 674, 608, 573, 498. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.36 с (3H, Me), 3.80 д (2H, CH₂, J 5.6 Гц), 3.94 д (2H, CH₂, J 5.8 Гц), 7.30 с (1H, CH_{изокс}), 7.35 д (2H_{аром}, J 7.9 Гц), 7.82 д (2H_{аром}, J 7.9 Гц), 8.32 т (1H, NH, J 5.6 Гц), 8.91 т (1H, NH, J 5.8 Гц), 12.65 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 21.66 (Me), 41.30 (CH₂), 42.62 (CH₂), 99.90 (CH_{изокс}), 126.36 (2CH_{аром}), 130.51 (2CH_{аром}), 124.29, 141.49, 159.45, 159.93, 169.23, 171.26, 171.79 (7C_{четв}). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 318.10 (100) [$M + H$]⁺, 340.10 (11) [$M + Na$]⁺, 635.20 (8.7) [$2M + H$]⁺, 657.20 (9.4) [$2M + Na$]⁺. Найдено, %: C 56.84; H 4.89; N 13.02. C₁₅H₁₅N₃O₅. Вычислено, %: C 56.78; H 4.77; N 13.24.

***N*-{2-[(2-Морфолино-2-оксоэтил)амино]-2-оксоэтил}-5-(*n*-толил) изоксазол-3-карбоксамид (9).** Кипятили раствор 0.31 г (1.54 ммоль) морфолида 2 и 0.35 г (1.53 ммоль) 5-(*n*-толил)изоксазолил-3-карбонилазида (11) в 20 мл этанола 6 ч. Остывшую смесь выливали в 100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме над P₂O₅. Выход 0.52 г (87%), т.пл. 252–253°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3332, 3289 (NH); 3168, 3149, 3098, 3032, 2960, 2915, 2856; 1699, 1658, 1633

(C=O); 1596, 1553, 1510, 1477, 1442, 1386, 1363, 1297, 1273, 1237, 1116, 1035, 968, 948, 808. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.37 с (3H, Me), 3.39–3.47 м (4H, CH₂NCH₂), 3.52–3.61 м (4H, CH₂OCH₂), 3.96 д (2H, CH₂, J 6.0 Гц), 4.00 д (2H, CH₂, J 5.2 Гц), 7.30 с (1H_{изокс}), 7.36 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.82 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 8.05 т (1H, NH, J 5.2 Гц), 8.90 т (1H, NH, J 6.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 21.57 (Me), 40.99 (CH₂), 42.28 (CH₂), 42.71, 45.13 (CH₂NCH₂), 66.53, 66.55 (CH₂OCH₂), 99.78 (CH_{изокс}), 126.29 (2CH_{аром}), 130.41 (2CH_{аром}), 124.21, 141.39, 159.31, 159.82, 167.48, 168.75, 171.21 (7C_{четв}). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 387.20 (100) [$M + H$]⁺, 409.20 (7.6) [$M + Na$]⁺, 795.30 (6.8) [$2M + H$]⁺. Найдено, %: C 58.87; H 4.59; N 14.77. C₁₉H₂₂N₄O₅. Вычислено, %: C 59.06; H 5.74; N 14.50. M 386.41.

(4,5-Дихлоризотиазол-3-карбонил)глицил-глицинат натрия (12). В 20 мл метанола растворяли 0.52 г (4.93 ммоль) (4,5-дихлоризотиазол-3-карбонил)глицилглицина (6), добавляли 0.42 г (5 ммоль) бикарбоната натрия и перемешивали 6 ч. Осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали досуха. Твердый остаток промывали 40 мл Et₂O и сушили в вакууме. Выход 0.51 г (91%), т.пл. 248–250°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3395, 3263, 2930, 1680, 1624, 1596, 1542, 1422, 1404, 1392, 1347, 1311, 1286, 1253, 1117, 1086, 1032, 954, 854, 741, 703, 623, 564, 515, 432. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, D₂O), δ , м.д.: 3.63 с (2H, CH₂), 3.99 с (2H, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, D₂O), δ , м.д.: 42.48 (CH₂), 43.29 (CH₂), 123.77, 151.34, 155.47, 161.82, 170.79, 176.55 (6C_{четв}). Найдено, %: C 28.89; H 1.91; Cl 21.49; N 12.63; S 9.51. C₈H₆Cl₂N₃NaO₄S. Вычислено, %: C 28.76; H 1.81; Cl 21.22; N 12.58; S 9.60.

[5-(*n*-Толил)изоксазол-3-карбонил]глицил-глицинат натрия (13). Перемешивали при кипении суспензию 0.26 г (1.97 ммоль) [5-(*n*-толил)изоксазол-3-карбонил]глицилглицина (8) и 0.12 г (1.43 ммоль) бикарбоната натрия в 50 мл метанола 2 ч. Удаляли растворитель в вакууме, остаток сушили над P₂O₅. Выход 0.46 г (98%), т.пл. 260–262°C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3359, 3273, 3118, 3041, 3029, 2966, 2921, 2858, 1667, 1644, 1607, 1547, 1536, 1509, 1449, 1416, 1399, 1384, 1357, 1302, 1280, 1251, 1218, 980, 948, 811, 671, 655, 604, 592,

494. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, D_2O), δ , м.д.: 2.22 с (3H, Me), 3.81 с (2H, CH_2), 4.09 с (2H, CH_2), 6.62 с (1H, $\text{CH}_{\text{изокс}}$), 7.01–7.10 м (2H_{аром}), 7.30–7.39 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, D_2O), δ , м.д.: 20.56 (Me), 43.38 (CH_2), 43.23 (CH_2), 98.02 ($\text{CH}_{\text{изокс}}$), 125.49 (2CH_{аром}), 129.50 (2CH_{аром}), 122.89, 141.65, 157.96, 160.89, 170.45, 171.69, 176.48 (7C_{четв}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 318.10 (100) [$M + \text{H} - \text{Na}$] $^+$, 340.10 (88.7) [$M + \text{H}$] $^+$, 657.20 (91.5) [$2M + 2\text{H} - \text{Na}$] $^+$. Найдено, %: C 53.02; H 4.04; N 12.58; Na 6.94. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{NaO}_5$. Вычислено, %: C 53.10; H 4.16; N 12.39; Na 6.78.

(4,5-Дихлоризотиазол-3-карбамоил)глицилглицин (14). В 30 мл 80%-ного водного этанола диспергировали 0.2 г (0.69 ммоль) изотиазолилкарбамата (18), 0.09 г (0.69 ммоль) глицилглицина и кипятили в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали, осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали на 2/3 и выливали в воду. Образующийся белый осадок отфильтровывали, промывали 10 мл холодного ацетона и сушили в вакууме. Выход 0.16 г (73%), т.пл. 203–205°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3353, 3297, 3245, 3134, 2980, 2942, 2926, 2854, 1729, 1687, 1652, 1627, 1553, 1405, 1317, 1277, 1214, 1129, 1113, 1046, 908, 896, 697, 667, 629, 575. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 3.78 д (2H, CH_2 , J 5.7 Гц), 3.85 д (2H, CH_2 , J 5.2 Гц), 7.85 т (1H, NH, J 4.9 Гц), 8.35 т (1H, NH, J 5.5 Гц), 9.58 с (1H, NH), 12.62 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 41.22 (CH_2), 43.19 (CH_2), 114.16, 146.81, 153.75, 154.80, 169.85, 171.71 (6C_{четв}). Найдено, %: C 29.22; H 2.60; Cl 21.58; N 17.17; S 9.89. $\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 29.37; H 2.47; Cl 21.67; N 17.13; S 9.80.

2-[3-(4,5-Дихлоризотиазол-3-ил)уреидо]-N-(2-морфолино-2-оксоэтил)ацетамид (15). Смесь 0.17 г (0.86 ммоль) морфолида глицилглицина (2) и 0.25 г (0.87 ммоль) изотиазолилкарбамата (18) в 20 мл этанола кипятили в течение 12 ч. По окончании реакции осадок отфильтровывали, промывали холодным этанолом (2×5 мл) и сушили на воздухе. Выход 0.2 г (59%), т.пл. 244–246°C (с разл.). Спектр ИК, ν , см^{-1} : 3339, 3284, 3226, 2974, 2945, 2920, 2867, 1704, 1675, 1640, 1556, 1536, 1511, 1472, 1442, 1425, 1361, 1316, 1286, 1235, 1113, 1071, 1046, 1032, 1018, 895, 843, 747, 730, 599, 550, 518. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$),

δ , м.д.: 3.42 д (4H, CH_2NCH_2), 3.55–3.57 м (4H, CH_2OCH_2), 3.88 д (2H, CH_2 , J 5.3 Гц), 3.99 д (2H, CH_2 , J 5.3 Гц), 7.83 т (1H, NH, J 4.6 Гц), 8.10 т (1H, NH, J 5.1 Гц), 9.49 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 40.95, 42.30, 43.37, 45.19 (4C_{морф}), 66.55, 66.60 (2C, CH_2), 114.25, 146.83, 153.72, 154.83, 167.52, 169.56 (6C_{четв}). Найдено, %: C 36.44; H 3.98; Cl 17.75; N 17.63; S 8.19. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 36.37; H 3.82; Cl 17.89; N 17.67; S 8.09.

{[5-(*n*-Толил)изоксазол-3-ил]карбамоил}-глицилглицин (16). Кипятили раствор 0.26 г (1.97 ммоль) глицилглицина и 0.59 г (2.00 ммоль) изоксазолилкарбамата (19) в 30 мл 80%-ного этанола 12 ч. Отфильтровывали осадок, промывали этанолом (3×20 мл) и сушили в вакууме над P_2O_5 . Выход 0.47 г (72%), т.пл. 194–195°C (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3384, 3307, 3133, 3017, 2923, 2858, 1692, 1660, 1626, 1610, 1561, 1531, 1484, 1414, 1382, 1342, 1317, 1239, 1187, 1033, 946, 822, 795, 778, 698, 655, 554, 501. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 2.35 с (3H, Me), 3.77 д (2H, CH_2 , J 5.1 Гц), 3.83 д (2H, CH_2 , J 4.7 Гц), 6.93 уш.с (1H, NH), 7.06 с (1H, $\text{CH}_{\text{изокс}}$), 7.32 д (2H_{аром}, J 7.6 Гц), 7.71 д (2H_{аром}, J 7.6 Гц), 8.28 уш.с (1H, NH), 9.80 с (1H, NH), 10.61 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 21.61 (Me), 41.50 (CH_2), 43.15 (CH_2), 93.70 ($\text{CH}_{\text{изокс}}$), 125.98 (2CH_{аром}), 130.36 (2CH_{аром}), 124.96, 140.85, 154.53, 160.19, 168.82, 170.01, 171.90 (7C_{четв}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 333.10 (100) [$M + \text{H}$] $^+$, 355.10 (17.7) [$M + \text{Na}$] $^+$, 665.20 (22) [$2M + \text{H}$] $^+$, 687.20 (15.4) [$2M + \text{Na}$] $^+$. Найдено, %: C 54.13; H 4.75; N 17.00. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: C 54.21; H 4.85; N 16.86.

1-(2-Морфолино-2-оксоэтил)-3-[5-(*n*-толил)-изоксазол-3-ил]мочевина (17). Кипятили раствор 0.41 г (2.04 ммоль) морфолида (2) и 0.59 г (2.00 ммоль) изоксазолилкарбамата (19) в 20 мл этанола 8 ч. Отфильтровывали осадок, промывали этанолом (2×10 мл) и сушили в вакууме над P_2O_5 . Выход 0.73 г (91%), т.пл. 244–246°C (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3394, 3303, 3258 (NH); 3181, 3116, 3073, 3029, 2975, 2963, 2923, 2866; 1719, 1660, 1636 (C=O); 1573, 1560, 1523, 1499, 1483, 1470, 1434, 1375, 1298, 1278, 1255, 1205, 1184, 1121, 1072, 1042, 1009, 946, 816, 797, 680, 659, 645, 587,

567. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 2.35 с (3H, Me), 3.38–3.47 м (4H, CH_2NCH_2), 3.51–3.62 м (4H, CH_2OCH_2), 3.86 д (2H, CH_2 , J 5.3 Гц), 3.99 д (2H, CH_2 , J 5.3 Гц), 6.82 т (1H, NH, J 5.3 Гц), 7.05 с ($1\text{H}_{\text{изокс}}$), 7.32 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.71 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 8.07 т (1H, NH, J 5.3 Гц), 9.69 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 21.53 (Me), 40.91 (CH_2), 42.28 (CH_2), 43.24, 45.11 (CH_2NCH_2), 66.52, 66.55 (CH_2OCH_2), 93.59 ($\text{CH}_{\text{изокс}}$), 125.92 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.29 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 124.89, 140.80, 154.38, 160.11, 167.51, 168.81, 169.72 ($7\text{C}_{\text{четв}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 402.20 (100) [$M + \text{H}$] $^+$, 803.40 (32.1) [$2M + \text{H}$] $^+$, 825.40 (12.6) [$2M + \text{Na}$] $^+$. Найдено, %: C 56.62; H 5.72; N 17.51. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_5$. Вычислено, %: C 56.85; H 5.78; N 17.45. M 401.42.

(4,5-Дихлоризотиазол-3-карбамоил)глицилглицинат натрия (20). К раствору 0.27 г (0.83 ммоль) (4,5-дихлоризотиазол-3-карбамоил)глицилглицина (**14**) в 20 мл метанола присыпали 0.07 г (0.83 ммоль) гидрокарбоната натрия и перемешивали при комнатной температуре 24 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 30 мл метанола и сушили в вакууме. Выход 0.22 г (76%), т.пл. 232–233°C (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3347, 3286, 3150, 2931, 1685, 1660, 1592, 1533, 1512, 1423, 1402, 1385, 1331, 1287, 1273, 1118, 1036, 914, 700, 677, 598, 579, 509. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 3.43 д (2H, CH_2 , J 4.6 Гц), 3.77 д (2H, CH_2 , J 5.4 Гц), 7.62 т (1H, NH, J 4.5 Гц), 8.49 с (1H, NH), 10.30 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 43.76 (CH_2), 44.42 (CH_2), 115.51, 146.46, 154.56, 155.51, 168.90, 172.70 ($6\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 27.65; H 2.32; Cl 20.39; N 16.15; S 9.12. $\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_4\text{NaO}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 27.52; H 2.02; Cl 20.31; N 16.05; S 9.18.

(4,5-Дихлоризотиазол-3-карбамоил)глицилглицинат калия (21). В 30 мл 80%-ного водного этанола растворяли 0.21 г (1.57 ммоль) глицилглицина (**1**), добавляли 0.22 г (1.57 ммоль) карбоната калия и нагревали до его полного растворения. Затем присыпали 0.5 г (1.73 ммоль) изотиазолилкарбамата (**18**) и кипятили 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, твердый осадок отфильтровывали, промывали 15 мл этанола и 15 мл бензола, сушили в вакууме. Выход 0.53 г (61%), т.пл. 176–178°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3520, 3462, 3311, 3088, 2968,

2929, 2825, 2645, 1716, 1650, 1613, 1565, 1534, 1518, 1453, 1433, 1401, 1328, 1305, 1268, 1233, 1118, 1090, 1048, 1013, 967, 909, 892, 835, 777, 729, 701, 682, 644, 595, 575, 524, 515, 454, 413. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, D_2O), δ , м.д.: 3.61 с (2H, CH_2), 3.86 с (2H, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, D_2O), δ , м.д.: 43.06 (CH_2), 43.20 (CH_2), 112.50, 147.86, 152.95, 155.67, 171.64, 176.53 ($6\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 26.39; H 2.05; Cl 19.49; N 15.39; S 8.72. $\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_4\text{KO}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 26.31; H 1.93; Cl 19.41; N 15.34; S 8.78.

ВЫВОДЫ

Ацилированием глицилглицина и его морфолиламида 4,5-дихлоризотиазол-3-карбонила хлоридом и 5-(*n*-толил)изоксазол-3-карбонилазидом синтезированы соответствующие 1,2-азольные конъюгаты с карбонильным линкером. Реакцией глицилглицина и его морфолиламида с (4,5-дихлоризотиазол-3-ил)- и 5-(*n*-толил)изоксазол-3-ил-фенилкарбаматами получены конъюгаты с аминокарбонильным линкером. Синтезированы водорастворимые солевые формы полученных производных. В результате тестирования *in vitro* на клетках глиомы C_6 установлена противоопухолевая активность некоторых из полученных соединений, а также эффект потенцирования активности доксорубина при их совместном использовании.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Колесник Ирина Андреевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4921-4299>

Петкевич Сергей Константинович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7823-3208>

Клецков Алексей Викторович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6979-545X>

Поткин Владимир Иванович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0250-837X>

Книжников Валерий Алексеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9780-5168>

Зверева Татьяна Дмитриевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4700-8109>

Курман Петр Владимирович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1787-4495>

Токальчик Юлия Павловна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9668-8011>

Кульчицкий Владимир Адамович, ORCID:
<http://orcid.org/0000-0003-1223-646X>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Grauer A., Riechers A., Ritter S., König B. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8922–8927. doi 10.1002/chem.200800432
2. Lam L. H., Shimamura T., Sakaguchi K., Noguchi K., Ishiyama M., Fujimura Yu., Ukeda H. *Anal. Biochem.* **2007**, *364*, 104–111. doi 10.1016/j.ab.2007.02.017
3. Malipeddi H., Jambulingam R. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* **2013**, *21*, 1–6.
4. Федореева Л.И., Кононенко Н.В., Баранова Е.Н., Диловарова Т.А., Смирнова Е.А., Ванюшин Б.Ф. *Изв. АН. Сер. биол.* **2020**, *47*, 375–384. [Fedoreyeva L.I., Kononenko N.V., Baranova E.N., Dilovarova T.A., Smirnova E.A., Vanyushin B.F. *Biol. Bull.* **2020**, *47*, 364–373.] doi 10.1134/S1062359020030036
5. Wang J., Cooper D.L., Zhan W., Wu D., He H., Sun S., Lovett S.T., Xu B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 10631–10634. doi 10.1002/anie.201905230
6. Kulchitsky V.A., Potkin V.I., Zubenko Yu.S., Chernov A.N., Talabaev M.V., Demidchik Yu.E., Petkevich S.K., Kazbanov V.V., Gurinovich T.A., Roeva M.O., Grigoriev D.G., Kletskov A.V., Kalunov V.N. *Med. Chem.* **2012**, *8*, 22–32. doi 10.2174/157340612799278298
7. Kletskov A.V., Potkin V.I., Kolesnik I.A., Petkevich S.K., Kvachonak A.V., Dosina M.O., Loiko D.O., Larchenko M.V., Pashkevich S.G., Kulchitsky V.A. *Nat. Prod. Commun.* **2018**, *13*, 1507–1510. doi 10.1177/1934578X1801301124
8. Поткин В.И., Петкевич С.К., Клецков А.В., Зубенко Ю.С., Курман П.В., Пашкевич С.Г., Гуринович Т.А., Кульчицкий В.А. *ЖОрХ.* **2014**, *50*, 1680–1688. [Potkin V.I., Petkevich S.K., Kletskov A.V., Zubenko Yu.S., Kurman P.V., Pashkevich S.G., Gurinovich T.A., Kulchitskiy V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1667–1676.] doi 10.1177/1934578X1801301124
9. Kletskov A.V., Bumagin N.A., Zubkov F.I., Grudin D.G., Potkin V.I. *Synthesis.* **2020**, *52*, 159–188. doi 10.1055/s-000000084
10. Potkin V.I., Kletskov A.V., Petkevich S.K., Pashkevich S.G., Kazbanov V.V., Denisov A.A., Kulchitsky V.A. *Heterocycl. Lett.* **2015**, *5*, 11–19.
11. Пальчиков В.А. *ЖОрХ.* **2013**, *49*, 807–831. [Pal'chikov V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 787–814.] doi 10.1134/S1070428013060018
12. Gomez J.D.C., Hagenbach A., Abram U. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2016**, *2016*, 5427–5434. doi 10.1002/ejic.201601039
13. Pietuch A., Brückner B.R., Schneider D., Tarantola M., Rosman Ch., Sönnichsen C., Janshoff A. *Beilstein J. Nanotechnol.* **2015**, *6*, 223–231. doi 10.3762/bjnano.6.21

Glycylglycine and its Morpholylamide Derivatives Containing Residues of 5-(*p*-Tolyl)isoxazole and 4,5-Dichloroizothiazole

I. A. Kolesnik^{a,*}, S. K. Petkevich^a, A. V. Kletskov^a, V. I. Potkin^a, V. A. Knizhnikov^a,
T. D. Zvereva^a, P. V. Kurman^b, Yu. P. Tokalchik^c, and V. A. Kulchitsky^c

^a *Institute of Physical and Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus,
ul. Surganova, 13, Minsk, 220072 Belarus
e-mail: irynakolesnik93@gmail.com

^b *Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus,
ul. Akademika V.F. Kuprevicha, 5/3, Minsk, 220141 Belarus*

^c *Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Belarus, ul. Akademicheskaya, 28, Minsk, 220072 Belarus*

Received May 20, 2021; revised June 10, 2021; accepted June 12, 2021

The corresponding 4,5-dichloroisothiazolecarbonylamides were synthesized by acylation of glycylglycine and its morpholylamide with 4,5-dichloroisothiazole-3-carbonyl chloride. The synthesis of 5-(*p*-tolyl)isoxazole derivatives was carried out by acylation of glycylglycine and its morpholylamide with 5-(*p*-tolyl)isoxazole-3-carboxazide, since reactions with carbonyl chlorides led to the formation of a mixture of products. The reaction of glycylglycine and its morpholylamide with (4,5-dichloroisothiazol-3-yl)- and 5-(*p*-tolyl)isoxazol-3-ylphenyl-carbamates gave derivatives containing a carbamide fragment. Some of the synthesized compounds exhibited antitumor activity and showed the effect of potentiating the activity of antitumor substance Doxorubicin when used together.

Keywords: isoxazoles, isothiazoles, glycylglycine, amides, carbamides, carbamates, morpholines, acylation

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1-ГИДРОКСИ-4*H*-ПИРРОЛО[3,2,1-*ij*]ХИНОЛИН-2(1*H*)-ОНА

© 2021 г. Н. П. Новичихина, А. С. Шестаков, А. А. Скопцова, З. Э. Ашрафова, Н. В. Столповская, Е. А. Кошелева, Г. В. Шаталов, И. В. Леденева, Х. С. Шихалиев*

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», Россия, 394018 Воронеж, Университетская пл., 1
*e-mail: shikh1961@yandex.ru

Поступила в редакцию 12.06.2021 г.

После доработки 27.06.2021 г.

Принята к публикации 28.06.2021 г.

Альдольное присоединение ациклических и циклических кетонов к 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-1,2-дионам приводит к соответствующим 1-замещенным 1-гидрокси-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-2(1*H*)-онам. Кратковременным восстановлением 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-1,2-дионов в присутствии NaBH_4 получены 1-гидрокси-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-2(1*H*)-оны.

Ключевые слова: 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-1,2-дион, 1-гидрокси-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-2(1*H*)-он, альдольное присоединение, восстановление

DOI: 10.31857/S0514749221100049

ВВЕДЕНИЕ

Концепция молекулярной гибридизации, активно развиваемая в дизайне лекарственных средств, подразумевает объединение в структуре одного соединения нескольких фармакофорных привилегированных структур и подструктур [1, 2]. Это объясняет интерес к 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-1,2-дионам, в структуре которых присутствуют фрагменты хинолина и индола [3, 4]. Среди производных пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-1,2-дионов найдены соединения, обладающие противодиабетическими [3], противоопухолевыми [5, 6] и антикоагулянтными [7–9] свойствами.

Ранее нами получен ряд илиденовых и спиропроизводных пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-2-онов, проявляющих антикоагулянтную активность [10]. При получении этих соединений в ходе альдольно-кратоновой конденсации 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-1,2-дионов с замещенными ацетофенонами и их гетероциклическими аналогами, наряду с конечными продуктами, в качестве интермедиатов образовывались 1-заме-

щенные 1-гидрокси-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-2(1*H*)-оны, которые не были выделены и охарактеризованы. Однако они представляют интерес как потенциальные физиологически активные вещества, являясь структурными аналогами 3-замещенных 3-гидроксииндолин-2-онов [11], обладающих антиоксидантной [12, 13], противоопухолевой [14] и противосудорожной активностью [15, 16], а также свойствами ингибиторов моноаминоксидазы [17]. В литературе нами найдено лишь 2 сообщения о синтезе структурно близких трициклических 1-замещенных 1-гидрокси-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-2(1*H*)-онов [18, 19]. Это определило наш интерес к синтезу аналогичных соединений, и поэтому целью настоящей работы является исследование возможности получения новых 1-гидрокси-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-2(1*H*)-онов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ближайшими структурными аналогами 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-1,2-ди-

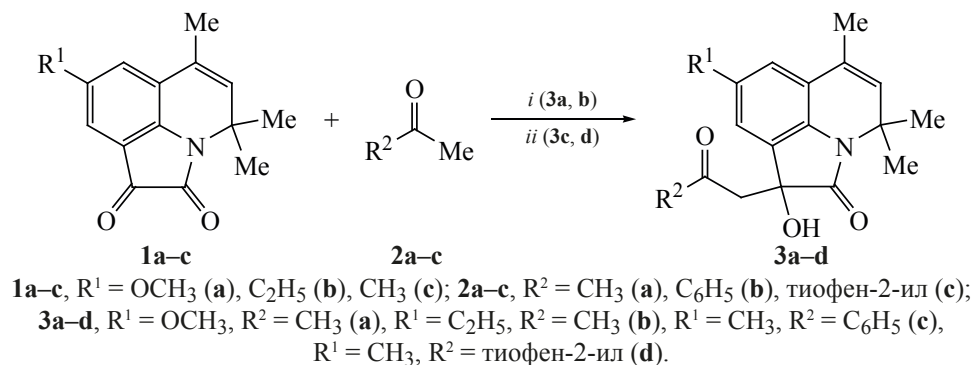
онов являются *N*-алкилизатины. Для этих соединений описаны реакции альдольного присоединения с ацетоном [17, 20–22], β-С-глюкопиранозилпропаном [23], β-иононом [24]. В условиях основного катализа при температурах не выше комнатной в течение нескольких часов происходит образование *N*-замещенных 3-гидрокси-3-(2-оксопропил)индолин-2-онов и их аналогов с хорошими выходами. Данный подход был нами применен и для 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-1,2-дионов **1a, b** с целью их превращения в соответствующие 1-гидрокси-4,4,6-триметил-1-(2-оксопропил)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-2(1*H*)-оны **3a, b** (схема 1).

Для *N*-алкилизатинов также известны реакции с ацетофенонами, которые в присутствии Et₂NH [17, 22] или молекулярных сит [25] в тех же условиях, что и в случае с ацетоном, приводят к образованию *N*-замещенных 3-гидрокси-3-(2-оксо-2-фенилэтил)индолин-2-онов с хорошими выходами. В нашем случае установлено, что 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-1,2-дионы **1a–c** неоднозначно ведут себя в реакции альдольного присоединения с ацетофеноном (**2b**) и ацетил-2-тиофеном (**2c**) при перемешивании реагентов в этаноле в условиях основного катализа (схема 1). Так, реакции в присутствии диэтиламина при комнатной температуре идут медленно, и для полной конверсии реагентов требуется нагревание реакционной смеси до температуры кипения растворителя. Однако при кипячении соединения **1c** с метилкетонами **2b, c** в реакционной массе, наряду с третичными спиртами, образовывались и продукты их дегидратации [10]. В

связи с этим нами были проведены исследования по оптимизации методики синтеза 1-гидроксипроизводных пирролохинолиндионов и установлено, что максимальные выходы целевых продуктов достигаются при использовании следующей препаративной процедуры: реагенты смешивали, доводили до кипения, добавляли необходимое каталитическое количество диэтиламина, охлаждали и отставляли перемешиваться при комнатной температуре до обесцвечивания раствора в течение дня. После удаления растворителя целевые 1-гидрокси-4,4,6,8-тетраметил-1-(2-оксо-2-арил(гетарил)-этил)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-2(1*H*)-оны **3c, d** были выделены и очищены перекристаллизацией из смеси гексан–этилацетат без дополнительной хроматографической обработки.

В спектрах ЯМР ¹H гидроксисоединений **3a, b** по сравнению со спектрами исходных пирролохинолиндионов **1a, b** появляется синглет ацильного метила [C(O)CH₃] при 1.98 м.д., сигналы метиленовой группы CH₂C(O) в виде 2 дублетов с константами *J* 16.6–16.7 Гц при 2.99 и 3.25 м.д., а также сигнал гидроксильной группы в виде синглета при 5.93–5.96 м.д. Для производных **3c, d** сигналы протонов метиленовой группы зафиксированы в диапазоне 3.4–3.91 м.д. в виде 2 дублетов с константами *J* 16.6 и 16.8 Гц, соответственно, сигнал группы OH зарегистрирован при 6.09–6.11 м.д., в диапазоне 6.5–8.0 м.д. появляются сигналы ароматических протонов. ИК спектры соединений **3a–d** содержат характерные полосы валентных колебаний OH-группы (ν 3320–3344 см^{–1}) и 2 карбонильных групп в виде полосы сильной интенсивности (ν 1691–1694 см^{–1}).

Схема 1



Реагенты и условия: *i*, ацетон, Et₂NH, rt; *ii*, этиловый спирт, Et₂NH, Δ → rt.

В продолжение исследований нами было изучено взаимодействие пирролохинолиндиеонов **1** с циклическими кетонами. Известно, что реакция *N*-алкилизатинов с циклогексаноном при комнатной температуре в течение нескольких часов или суток в присутствии органокаatalизаторов протекает стереоселективно и в зависимости от природы катализатора приводит к *R,R*-, *R,S*-, *S,R*-изомерам *N*-замещенных 3-гидроксиз-3-(2-оксоциклогексил)-индолин-2-онов [26–28].

Нами установлено, что аналогичное взаимодействие 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов **1** с циклическими кетонами – циклопентаном **4a**, циклогексаном **4b**, **4c**, тетрагидро-4*H*-пиран-4-оном **4d** и циклогептаном **4e** – при нагревании реагентов в этиловом спирте с последующим добавлением каталитических количеств диэтиламина, охлаждением и выдерживанием при комнатной температуре в течение нескольких часов ожидается приводит к получению 1-гидроксипроизводных пирролохинолин-2-онов с фрагментом циклоалканона **5a–f** с выходами 52–68% (схема 2). Реакции с циклопентаном, циклогептаном и тетрагидро-4*H*-пиран-4-оном идут стереоселективно, о чем свидетельствуют данные ВЭЖХ МС и спектров ЯМР ¹H соответствующих продуктов.

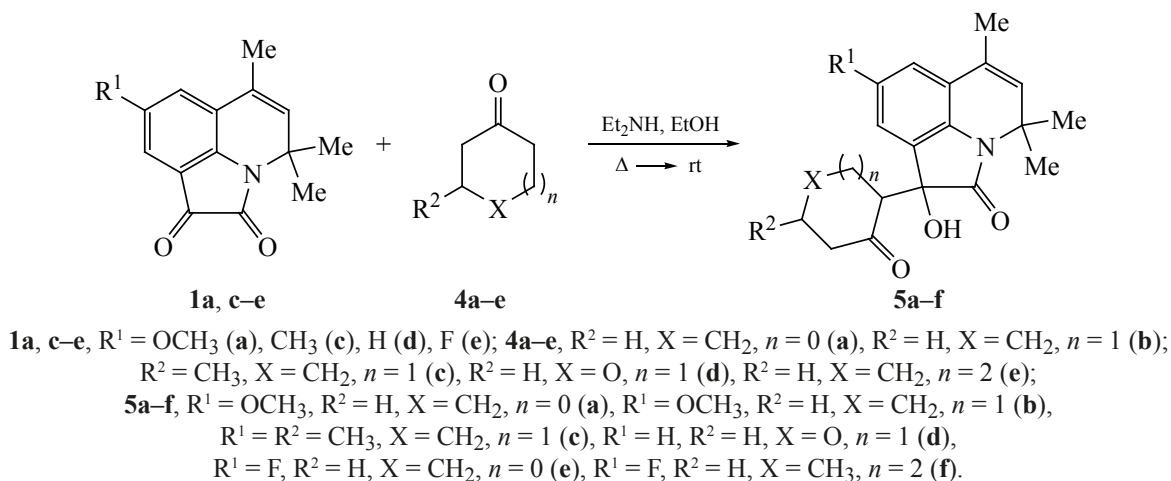
Продукты взаимодействия пирролохинолиндиеонов с циклогексаном **4b** и **4c** представляют собой смеси диастереомеров, конфигурации которых нами не были установлены, в соотношениях 0.9:0.1 (**5b**) и 0.6:0.4 (**5c**), соответственно, что

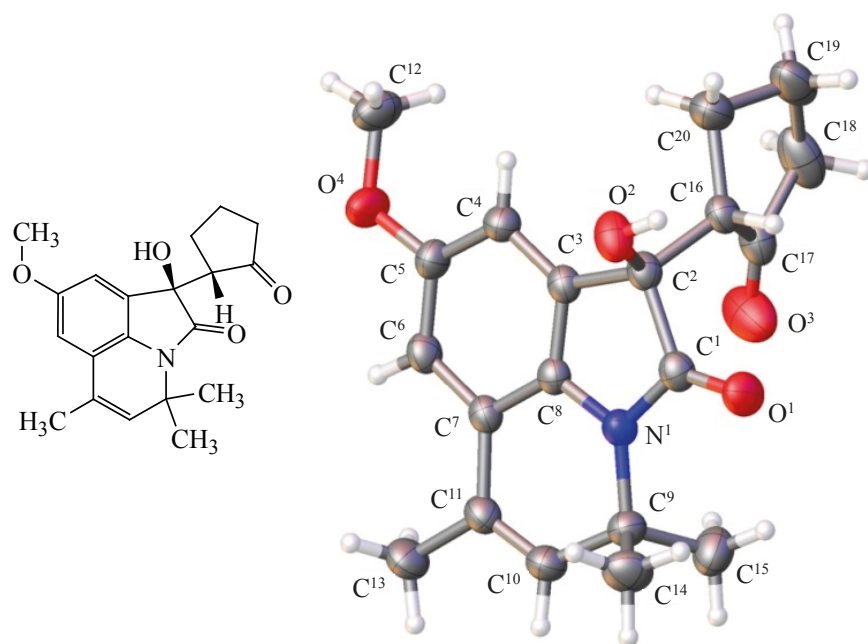
подтверждается данными ВЭЖХ МС высокого разрешения. В спектрах ЯМР ¹H соединения **5b** регистрируется 2 набора сигналов, что также указывает на существование продукта **5b** в ДМСО-*d*₆ в виде смеси 2 стереоизомеров. Для соединения **5c**, помимо двойного набора сигналов, появляются дополнительные синглеты ОН группы (5.84 м.д.) и ароматических протонов 7-Н (6.86 м.д.) и 9-Н (6.96 м.д.), что, вероятно, связано с появлением еще одного стереоизомера.

В спектрах ЯМР ¹H продуктов **5a**, **d–f**, наряду с сигналами пирролохинолинового фрагмента, зафиксированы соответствующие сигналы циклических кетонов в диапазоне 1.70–4.56 м.д., а также сигнал ОН-группы в виде синглета при 6.01–6.19 м.д. ИК спектры продуктов **5a–f** содержат полосу валентных колебаний ОН-группы при ν 3287–3319 см^{–1} и карбонильных групп в виде полосы поглощения сильной интенсивности при ν 1686–1692 см^{–1}.

Абсолютная конфигурация продуктов **5a**, **d–f** была определена только для соединения **5a** (см. рисунок), для которого удалось вырастить монокристалл. По данным рентгено-структурного анализа (РСА) установлено, что стереогенный атом углерода, содержащий гидроксигруппу, имеет *R*-конфигурацию, а хиральный центр цикlopentанона – *S*-конфигурацию, фрагмент цикlopentанона находится в более выгодной конформации *полу-кресло*. Основные кристаллографические данные приведены в экспериментальной части.

Схема 2





Общий вид молекулы 1-гидрокси-8-метокси-4,4,6-триметил-1-(2-оксоциклопентил)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-она (**5a**) в кристалле. Атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний ($p = 50\%$)

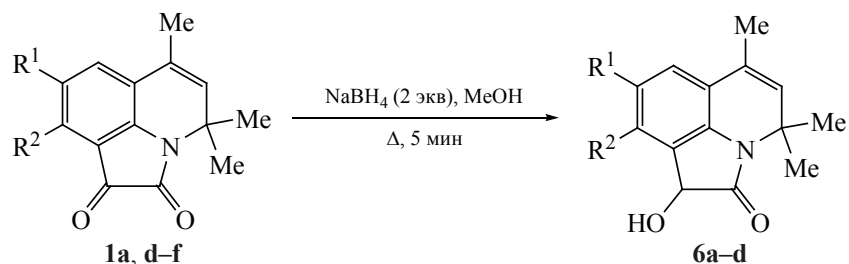
Синтез 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-онов, содержащих в положении 1 единственный гидроксильный заместитель, возможен при селективном восстановлении исходных пирролохинолиндионов. Для аналогичных им *N*-алкилизатинов известны ферментативный метод [29], а также методы восстановления в присутствии цинка [30] и гидрирования на платиновом асимметрическом катализаторе [31].

Мы использовали подход, предложенный для 1,2-диоксо-1,2-дигидро-4*H*-бензо[4,5]азоцино[3,2,1-*hi*]индола [32], который структурно аналогичен 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионам. Он заключался в восстановлении пирролохинолиндионов **1** с помощью NaBH_4 (2 экв) при кипя-

чении в метаноле в течение 5 мин. В результате были получены 1-гидрокси-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны **6a–d** (схема 3) с выходами 58–69%. Во избежание образования побочных продуктов и снижения выхода целевых продуктов реакционную смесь по истечении 5 мин кипячения сразу выливали в охлажденную воду и экстрагировали этилацетатом.

Строение полученных производных **6a–d** доказано с помощью спектральных данных. Так, в спектрах ЯМР ^1H соединений **6a–d** появляются дублеты протонов C^1 и гидроксильной группы в диапазонах 4.78–4.82 и 6.06–6.31 м.д., соответственно. Анализ ИК спектров продуктов **6a–d** показал наличие амидного карбонила $\text{C}=\text{O}$ в

Схема 3



1a, d–f, $\text{R}^1 = \text{OCH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (**a**), $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ (**d**), $\text{R}^1 = \text{F}$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (**e**), $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ (**f**);
6a–d, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ (**a**), $\text{R}^1 = \text{OCH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (**b**), $\text{R}^1 = \text{F}$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (**c**), $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ (**d**).

виде интенсивной полосы поглощения при 1685–1697 см^{–1}, а также широкую полосу сильной интенсивности, характерную для валентных колебаний ОН-группы при 3287–3320 см^{–1}.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на приборах Bruker DRX-500 (500 МГц) и Agilent MR 400+ (400 МГц) в ДМСО-*d*₆. В качестве внутреннего стандарта использованы сигналы протонов ТМС. Анализ методом ВЭЖХ–МС проведен на жидкостном хроматографе Agilent Infinity 1260 с масс-селективным детектором Agilent 6230 TOF. Условия разделения: подвижная фаза 0.1% муравьиная кислота в MeCN (элюент А)/0.1% муравьиная кислота в воде (элюент В), градиент 0–100%: А, 3.5 мин, 50%; А, 1.5 мин, 50–100%; В, 3.5 мин, 50%; В, 1.5 мин, 50–0%; поток 0.4 мл/мин, колонка – Poroshell 120 EC-C18 (4.6×50 мм, 2.7 мкм), термостат 28°C, ионизация электрораспылением (капилляр – 3.5 кВ; фрагментор +191 В; OctRF +66 В – положительная полярность). ИК спектры регистрировали на ИК Фурье-спектрометре Bruker «Vertex-70». Отнесение сигналов в спектрах осуществляли на основании справочных данных. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP30. Контроль за индивидуальностью реагентов и полученных веществ, а также за ходом реакции осуществляли методом ТСХ на пластинках Merck TLC Silica gel 60 F₂₅₄ в системе CHCl₃–MeOH, 10:1 (проявление хроматограмм в УФ свете и парах иода). Исходные соединения **1a–e** синтезированы по методике [4]. Все соединения были синтезированы из коммерчески доступных реагентов (Acros Organics, БЕКТОН).

Рентгеноструктурное исследование образца 5a проводили при 296 К на дифрактометре Bruker D8 Quest (MoK_α-излучение, графитовый монохроматор, ω-сканирование). Структура расшифрована с использованием программы ShelXT [33] и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов (МНК) по F²_{hkl} с помощью программы Olex2 [34] в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атом водорода ОН группы локализован в разностном Фурье-синтезе, положения остальных атомов водорода рассчитаны геометрически, и все они уточнены в изотропном приближении в модели наездника.

Размер отобранного кристалла соединения **5a** составляет 0.44×0.32×0.25 мм³, сингония кристалла (C₂₀H₂₃NO₄, M 341.39) моноклинная, пространственная группа P21/c; параметры ячейки при 296 К *a* 13.5793(5) Å, *b* 10.8454(4) Å, *c* 13.3263(5) Å; α 90, β 117.187(2), γ 90°, V 1745.77(12) Å³, Z 4; ρ_{выч} 1.299 г/см³, μ 0.090 мм^{–1}, F(000) 728.0; область сканирования по θ 5.048–55.988°, область индекса отражений –17 ≤ *h* ≤ 17, –13 ≤ *k* ≤ 14, –17 ≤ *l* ≤ 17; независимых отражений 4216 (*R*_{int} 0.0550), GOOF 1.051; для отражений с *I*_{hkl} > 2σ(*I*), *R*₁ = 0.0427, w*R*₂ = 0.1052; для всех отражений *R*₁ = 0.0706, w*R*₂ = 0.1133; остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье составляет 0.169 и –0.199 еА^{–3}. Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных – депонент № CCDC 2079213 [35].

1-Гидрокси-4,4,6-триметил-1-(2-оксопропил)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-оны 3a, b (общая методика). К смеси 2 ммоль пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона (**1**) и 10 мл ацетона добавляли 1 мл диэтиламина и перемешивали при комнатной температуре в течение 2–4 ч (контроль ТСХ). После обесцвечивания раствора растворитель удаляли на роторном испарителе. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан–этилацетат (8:2).

1-Гидрокси-8-метокси-4,4,6-триметил-1-(2-оксопропил)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-он (3a). Получен из 0.51 г соединения **1a**. Выход 0.47 г (75%), бежевые кристаллы, т.пл. 152–153°C. ИК спектр, ν, см^{–1}: 3344 с (О–Н), 1691 с (2C=O), 1488 с (C=C). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.53 с (3H, 4-CH₃), 1.58 с (3H, 4-CH₃), 1.95 с (3H, 6-CH₃), 1.98 с [3H, C(O)CH₃], 2.99 д [1H, CH_{2a}C(O), *J* 16.7 Гц], 3.25 д [1H, CH_{2b}C(O), *J* 16.7 Гц], 3.7 с (3H, OCH₃), 5.36 с (1H, 5-H_{хинол}), 5.96 с (1H, OH), 6.59 д (1H, 7-H_{хинол}, *J* 2.2 Гц), 6.75 д (1H, 9-H_{хинол}, *J* 2.2 Гц). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 316.1546 [*M* + H]⁺. C₁₈H₂₁NO₄. Вычислено *M* + H 316.1545.

8-Этил-1-гидрокси-4,4,6-триметил-1-(2-оксопропил)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-он (3b). Получен из 0.51 г соединения **1b**. Выход 0.51 г (81%), белый порошок, т.пл. 124–126°C. ИК спектр, ν, см^{–1}: 3321 с (О–Н), 1690 с (2C=O), 1484

ср (C=C). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.13 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.6 Гц), 1.54 с (3H, 4- CH_3), 1.58 с (3H, 4- CH_3), 1.95 с (3H, 6- CH_3), 1.98 с [3H, C(O) CH_3], 2.50–2.54 м (2H, CH_2CH_3 , ДМСО), 2.98 д [1H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$, J 16.6 Гц], 3.25 д [1H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$, J 16.6 Гц], 5.32 с (1H, 5- $\text{H}_{\text{хинол}}$), 5.93 с (1H, OH), 6.86 с (1H, 7- $\text{H}_{\text{хинол}}$), 6.95 с (1H, 9- $\text{H}_{\text{хинол}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 314.1748 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3$. Вычислено $M + \text{H}$ 314.1752.

1-Гидрокси-4,4,6,8-тетраметил-1-[2-оксо-2-арил(гетарил)этил]-4H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1H)-оны 3с, d (общая методика). Смесь 2 ммоль пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона (1) и 3 ммоль соответствующего метил(гет)арилкетона 2 в 15 мл этанола доводили до кипения, добавляли 1 мл диэтиламина, охлаждали и отстаивали перемешиваться при комнатной температуре до исчезновения исходных пирролохинолиндионов 1. После обесцвечивания раствора и исчезновения исходного диона 1 растворитель удаляли на роторном испарителе. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан–этилацетат (8:2).

1-Гидрокси-4,4,6,8-тетраметил-1-(2-оксо-2-фенилэтил)-4H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1H)-он (3с). Получен из 0.48 г соединения 1с и 0.36 г соединения 2с. Выход 0.41 г (57%), бежевые кристаллы, т.пл. 190–192°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3296 с (O–H), 1691 с (2 C=O). Спектр ЯМР ^1H (500.13 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.62 с (6H, 2,4- CH_3), 1.98 с (3H, 6- CH_3), 2.23 с (3H, 8- CH_3), 3.48 д (1H, CH_{2a} , J 16.6 Гц), 3.87 д (1H, CH_{2b} , J 16.6 Гц), 5.41 с (1H, 5- $\text{H}_{\text{хинол}}$), 6.09 с (1H, OH), 6.87 с (1H, 7- $\text{H}_{\text{хинол}}$), 6.97 с (1H, 9- $\text{H}_{\text{хинол}}$), 7.22 с (1H $_{\text{аром}}$), 7.57–7.61 м (2H $_{\text{аром}}$), 7.96–7.99 м (2H $_{\text{аром}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 362.1749 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_3$. Вычислено $M + \text{H}$ 362.1752.

1-Гидрокси-4,4,6,8-тетраметил-1-[2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этил]-4H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1H)-он (3d). Получен из 0.48 г соединения 1с и 0.38 г соединения 2d. Выход 0.57 г (78%), бежевые кристаллы, т.пл. 170–172°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3286 ш (O–H), 1694 с (2C=O). Спектр ЯМР ^1H (500.13 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.56 с (3H, 4- CH_3), 1.61 с (3H, 4- CH_3), 1.96 д (3H, 6- CH_3 , J 1.3 Гц), 2.19 с (3H, 8- CH_3), 3.50 д (1H, CH_{2a} , J 16.8 Гц), 3.91 д (1H, CH_{2b} , J 16.8 Гц), 5.35 д (1H, 5- $\text{H}_{\text{хинол}}$, J 1.4 Гц), 6.11 с (1H, OH), 6.85 с (1H, 7- $\text{H}_{\text{хинол}}$), 6.95

с (1H, 9- $\text{H}_{\text{хинол}}$), 7.21–7.23 м (1H, $\text{H}_{\text{тиоф}}$), 7.95–7.99 м (2H, $\text{H}_{\text{тиоф}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 368.1320 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$. Вычислено $M + \text{H}$ 368.1316.

1-Гидрокси-4,4,6-триметил-1-(2-оксоциклоалкил)-4H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1H)-оны 5a–f (общая методика). Смесь 2 ммоль пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона 1 и 4 ммоль соответствующего циклического кетона в 15 мл этанола доводили до кипения, добавляли 1 мл диэтиламина, охлаждали и выдерживали при комнатной температуре в течение нескольких часов до исчезновения исходных пирролохинолиндионов. По окончании реакции (контроль ТСХ) растворитель удаляли на роторном испарителе. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан–этилацетат (8:2).

(R)-1-Гидрокси-8-метокси-4,4,6-триметил-1-[(S)-2-оксоциклопентил]-4H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1H)-он (5a). Получен из 0.51 г соединения 1a. Выход 0.42 г (61%), белые кристаллы, т.пл. 206–208°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3290 ш (O–H), 1691 с (2C=O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.59 с (3H, 4- CH_3), 1.60 с (3H, 4- CH_3), 1.68–1.72 м (1H, $\text{H}_{\text{цикл}}$), 1.69–1.76 м (1H, $\text{H}_{\text{цикл}}$), 1.77–1.86 м (1H, $\text{H}_{\text{цикл}}$), 1.89–1.91 м (1H, $\text{H}_{\text{цикл}}$), 1.94 с (3H, 6- CH_3), 2.03–2.13 м (1H, $\text{CH}_{\text{цикл}}$), 2.19–2.27 м (1H, $\text{H}_{\text{цикл}}$), 2.84–2.90 м (1H, $\text{H}_{\text{цикл}}$), 3.70 с (3H, OCH $_3$), 5.37 с (1H, 5- $\text{H}_{\text{хинол}}$), 6.01 с (1H, OH), 6.61 д (1H, 7- $\text{H}_{\text{хинол}}$, J 1.9 Гц), 6.79 д (1H, 9- $\text{H}_{\text{хинол}}$, J 1.9 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 342.1701 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4$. Вычислено $M + \text{H}$ 342.1705.

1-Гидрокси-8-метокси-4,4,6-триметил-1-(2-оксоциклогексил)-4H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1H)-он (5b) (смесь диастереоизомеров 0.9:0.1). Получен из 0.51 г соединения 1a. Выход 0.42 г (62%), светло-желтый порошок, т.пл. 195–197°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3287 ш (O–H), 1685 с (2C=O), 1484 с (C=C). Спектр ЯМР ^1H (500.13 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.46–1.48 м (1H, $\text{H}_{\text{цикл}}$), 1.51 с (3H, 4- CH_3 , мажорный диастереомер), 1.51 с (3H, 4- CH_3 , минорный диастереомер), 1.58 с (3H, 4- CH_3 , минорный диастереомер), 1.60 с (3H, 4- CH_3 , мажорный диастереомер), 1.66–1.68 м (1H, $\text{H}_{\text{цикл}}$), 1.80 д.д (1H, $\text{H}_{\text{цикл}}$, J 13.9, 2.9 Гц), 1.91–1.94 м (1H, $\text{H}_{\text{цикл}}$), 1.96 неразр.с (3H, 6- CH_3 , минорный диастереомер), 1.96 неразр.с (3H, 6- CH_3 , мажорный

диастереомер), 2.02–2.05 м (1*H*, $H_{\text{цикл}}$), 2.29–2.35 м (1*H*, $H_{\text{цикл}}$), 2.55–2.59 м (1*H*, $H_{\text{цикл}}$), 3.04–3.08 м (1*H*, $H_{\text{цикл}}$), 3.20–3.22 м (1*H*, $H_{\text{цикл}}$, минорный диастереомер), 3.70 с (3*H*, CH_3O , минорный диастереомер), 3.71 с (3*H*, CH_3O , мажорный диастереомер), 5.37 неразр.с (1*H*, 5-*H*, минорный диастереомер), 5.39 неразр.с (1*H*, 5-*H*, мажорный диастереомер), 5.79 с (1*H*, OH , минорный диастереомер), 5.87 с (1*H*, OH , мажорный диастереомер), 6.59 д (1*H*, 7- $H_{\text{хинол}}$, J 2.4 Гц, минорный диастереомер), 6.62 д (1*H*, 7- $H_{\text{хинол}}$, J 2.3 Гц, мажорный диастереомер), 6.65 д (1*H*, 9- $H_{\text{хинол}}$, J 2.3 Гц, мажорный диастереомер), 6.83 д (1*H*, 9- $H_{\text{хинол}}$, J 2.3 Гц, минорный диастереомер). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 356.1851 [$M + H$]⁺. $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4$. Вычислено $M + H$ 356.1858.

1-Гидрокси-4,4,6,8-тетраметил-1-(4-метил-2-оксоциклогексил)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-он (5с) (смесь диастереоизомеров 0.6:0.4). Получен из 0.48 г соединения **1с**. Выход 0.48 г (68%), желтый порошок, т.пл. 170–172°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3292 ш ($\text{O}-\text{H}$), 1692 с ($2\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (500.13 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.76 д (3*H*, CH_3 , J 7.1 Гц, минорный диастереомер), 0.94 д (3*H*, CH_3 , J 6.4 Гц, мажорный диастереомер), 1.35–1.38 м (1*H*, $H_{\text{цикл}}$, минорный диастереомер), 1.40–1.43 м (1*H*, $H_{\text{цикл}}$, мажорный диастереомер), 1.52 с (3*H*, 4- CH_3 , мажорный диастереомер), 1.55 с (3*H*, 4- CH_3 , минорный диастереомер), 1.57 с (3*H*, 4- CH_3 , минорный диастереомер), 1.59 с (3*H*, 4- CH_3 , мажорный диастереомер), 1.66–1.72 м (1*H*, $H_{\text{цикл}}$), 1.79–1.85 м (1*H*, $H_{\text{цикл}}$), 1.90–1.93 м (1*H*, $H_{\text{цикл}}$), 1.95 д (3*H*, 6- CH_3 , J 1.3 Гц, минорный диастереомер), 1.96 д (3*H*, 6- CH_3 , J 1.3 Гц, мажорный диастереомер), 2.02–2.15 м (2*H*, $H_{\text{цикл}}$), 2.21 с (3*H*, 8- CH_3 , мажорный диастереомер), 2.22 с (3*H*, 8- CH_3 , минорный диастереомер), 2.52–2.54 м (1*H*, $H_{\text{цикл}}$), 3.01 д.д (1*H*, $H_{\text{цикл}}$, J 13.4, 5.4 Гц, мажорный диастереомер), 3.14–3.16 м (1*H*, $H_{\text{цикл}}$, минорный диастереомер), 5.32 неразр.с (1*H*, 5- $H_{\text{хинол}}$, минорный диастереомер), 5.33 неразр.с (1*H*, 5- $H_{\text{хинол}}$, мажорный диастереомер), 5.74 с (1*H*, OH , минорный диастереомер), 5.82 с (1*H*, OH , мажорный диастереомер), 5.84 с (1*H*, OH , минорный диастереомер), 6.84 с (1*H*, 7- $H_{\text{хинол}}$, минорный диастереомер), 6.85 с (1*H*, 7- $H_{\text{хинол}}$, мажорный диастереомер), 6.86 с (1*H*, 7- $H_{\text{хинол}}$, минорный диастереомер), 6.88 с (1*H*, 9- $H_{\text{хинол}}$, мажорный диастереомер), 6.92 с (1*H*, 9- $H_{\text{хинол}}$, минорный диастереомер), 6.96 с (1*H*, 9- $H_{\text{хинол}}$, минорный диастереомер). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 354.2062 [$M + H$]⁺. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_3$. Вычислено $M + H$ 354.2065.

махорный диастереомер). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 354.2062 [$M + H$]⁺. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_3$. Вычислено $M + H$ 354.2065.

1-Гидрокси-4,4,6-триметил-1-(4-оксотетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-он (5d). Получен из 0.45 г соединения **1d**. Выход 0.34 г (52%), белые кристаллы, т.пл. 183–185°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3314 с ($\text{O}-\text{H}$), 1686 с ($2\text{C}=\text{O}$), 1456 с ($\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H (500.13 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.57 с (3*H*, 4- CH_3), 1.62 с (3*H*, 4- CH_3), 1.97 с (3*H*, 6- CH_3), 2.03 д (1*H*, $H_{\text{цикл}}$, J 15.2 Гц), 2.56–2.58 м (1*H*, $H_{\text{цикл}}$), 3.23 д.д (1*H*, $H_{\text{цикл}}$, J 10.47, 6.4 Гц), 3.53–3.58 м (1*H*, $H_{\text{цикл}}$), 4.02 т (1*H*, $H_{\text{цикл}}$, J 10.9 Гц), 4.07–4.11 м (1*H*, $H_{\text{цикл}}$), 4.54 д.д (1*H*, $H_{\text{цикл}}$, J 11.1, 6.3 Гц), 5.49 с (1*H*, 5- $H_{\text{хинол}}$), 6.1 с (1*H*, OH), 6.85 т (1*H*, 8- $H_{\text{хинол}}$, J 7.6 Гц), 7.05 д (1*H*, 7- $H_{\text{хинол}}$, J 7.7 Гц), 7.10 д (1*H*, 9- $H_{\text{хинол}}$, J 7.4 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 328.1544 [$M + H$]⁺. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$. Вычислено $M + H$ 328.1547.

8-Фтор-1-гидрокси-4,4,6-триметил-1-(2-оксоциклопентил)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-он (5e). Получен из 0.49 г соединения **1e**. Выход 0.35 г (53%), белые кристаллы, т.пл. 205–207°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3307 ш ($\text{O}-\text{H}$), 1692 с ($2\text{C}=\text{O}$), 879 ср ($\text{C}-\text{F}$). Спектр ЯМР ^1H (500.13 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.61 с (3*H*, 4- CH_3), 1.63 с (3*H*, 4- CH_3), 1.71–1.76 м (1*H*, $H_{\text{цикл}}$), 1.78–1.86 м (1*H*, $H_{\text{цикл}}$), 1.94 с (3*H*, 6- CH_3), 2.08 д (1*H*, $H_{\text{цикл}}$, J 7.8 Гц), 2.1–2.17 м (2*H*, $H_{\text{цикл}}$), 2.24–2.29 м (1*H*, $H_{\text{цикл}}$), 2.92 д.д (1*H*, $H_{\text{цикл}}$, J 11.3 и J 8.8 Гц), 5.49 с (1*H*, 5- $H_{\text{хинол}}$), 6.19 с (1*H*, OH), 6.91 д.д (1*H*, 7- $H_{\text{хинол}}$, J 10.2, 2.3 Гц), 7.08 д.д (1*H*, 9- $H_{\text{хинол}}$, J 8.5, 2.3 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 330.1501 [$M + H$]⁺. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FNO}_3$. Вычислено $M + H$ 330.1504.

8-Фтор-1-гидрокси-4,4,6-триметил-1-(2-оксоциклогептил)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-он (5f). Получен из 0.49 г соединения **1e**. Выход 0.41 г (57%), белые кристаллы, т.пл. 217–219°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3319 ш ($\text{O}-\text{H}$), 1687 с ($2\text{C}=\text{O}$), 875 ср ($\text{C}-\text{F}$). Спектр ЯМР ^1H (500.13 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.30–1.35 м (1*H*, $H_{\text{цикл}}$), 1.45–1.48 м (2*H*, $2\text{CH}_{\text{цикл}}$), 1.52 с (3*H*, 4- CH_3), 1.60 с (3*H*, 4- CH_3), 1.62–1.66 м (1*H*, $H_{\text{цикл}}$), 1.69–1.70 м (1*H*, $H_{\text{цикл}}$), 1.86–1.88 м (1*H*, $H_{\text{цикл}}$), 1.95 с (3*H*, 6- CH_3), 1.97–1.98 м (1*H*, $H_{\text{цикл}}$), 2.23–2.24 м (1*H*, $H_{\text{цикл}}$), 2.25 д (1*H*, $H_{\text{цикл}}$, J 4.8 Гц), 2.42–

2.46 (1H, H_{цикл}), 3.15 д-д (1H, H_{цикл}, *J* 10.98, 2.4 Гц), 5.44 с (1H, 5-H_{хинол}), 6.15 с (1H, OH), 6.88–6.93 м (2H, 7-H_{хинол}, 9-H_{хинол}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 358.1814 [*M* + H]⁺. C₂₁H₂₄FNO₃. Вычислено *M* + H 358.1811.

1-Гидрокси-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-оны 6a–d (общая методика). К раствору 2 ммоль соответствующего пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диола **1** в 10 мл метанола добавляли 4 ммоль борогидрида натрия. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 мин, после чего выливали в 100 мл охлажденной дистиллированной воды, экстрагировали этилацетатом и сушили органическую фазу над сульфатом магния. Удаляли органический растворитель на роторном испарителе, остаток перекристаллизовывали из смеси гексан–этилацетат (8:2).

1-Гидрокси-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-он (6a). Получен из 0.45 г соединения **1d**. Выход 0.27 г (58%), бежевые кристаллы, т.пл. 136–138°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3287 ш (O–H), 1690 с (C=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.54 с (3H, 4-CH₃), 1.59 с (3H, 4-CH₃), 1.95 с (3H, 6-CH₃); 4.79 д (1H, 1-H, *J* 7.6 Гц), 5.34 с (1H, 5-H_{хинол}), 6.18 д (1H, OH, *J* 7.6 Гц), 6.90 т (1H, 8-H_{хинол}, *J* 7.5 Гц), 7.04 д (1H, 7-H_{хинол}, *J* 7.7 Гц), 7.11 д (1H, 9-H_{хинол}, *J* 7.3 Гц). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 230.0904 [*M* + H]⁺. C₁₄H₁₅NO₂. Вычислено *M* + H 230.1176.

1-Гидрокси-8-метокси-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-он (6b). Получен из 0.51 г соединения **1a**. Выход 0.34 г (65%), белый порошок, т.пл. 153–155°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3279 ш (O–H), 1685 с (C=O). Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.53 с (3H, 4-CH₃), 1.59 с (3H, 4-CH₃), 1.96 с (3H, 6-CH₃), 3.73 с (3H, OCH₃), 4.79 д (1H, 1-H, *J* 7.6 Гц), 5.38 с (1H, 5-H_{хинол}), 6.24 д (1H, OH, *J* 7.6 Гц), 6.65 д (1H, 7-H_{хинол}, *J* 2.3 Гц), 6.78 д (1H, 9-H_{хинол}, *J* 2.2 Гц). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 260.1457 [*M* + H]⁺. C₁₅H₁₇NO₃. Вычислено *M* + H 260.1282.

8-Фтор-1-гидрокси-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-он (6c). Получен из 0.49 г соединения **1e**. Выход 0.34 г (69%), белый порошок, т.пл. 158–160°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3301 ш (O–H), 1707 с (C=O), 861 с (C–F). Спектр ЯМР

¹H (400 МГц (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.53 с (3H, 4-CH₃), 1.58 с (3H, 4-CH₃), 1.93 с (3H, 6-CH₃), 4.82 д (1H, 1-H, *J* 7.6 Гц), 5.43 с (1H, 5-H_{хинол}), 6.3 д (1H, OH, *J* 7.7 Гц), 6.91 д (1H, 7-H_{хинол}, *J* 10.2 Гц), 6.97 д (1H, 9-H_{хинол}, *J* 7.9 Гц). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 248.1085 [*M* + H]⁺. C₁₄H₁₄FNO₂. Вычислено *M* + H 248.1082.

1-Гидрокси-4,4,6,9-тетраметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-он (6d). Получен из 0.48 г соединения **1f**. Выход 0.29 г (60%), желтые кристаллы, т.пл. 128–130°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3320 ш (O–H), 1697 с (C=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.53 с (3H, 4-CH₃), 1.57 с (3H, 4-CH₃), 1.92 с (3H, 6-CH₃), 2.23 с (3H, 9-CH₃), 4.81 д (1H, 1-H, *J* 8.1 Гц), 5.26 с (1H, 5-H_{хинол}), 6.06 д (1H, OH, *J* 8.1 Гц), 6.67 д (1H, 7-H_{хинол}, *J* 7.9 Гц), 6.94 д (1H, 8-H_{хинол}, *J* 7.8 Гц). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 244.1329 [*M* + H]⁺. C₁₅H₁₇NO₂. Вычислено *M* + H 244.1333.

ВЫВОДЫ

Изучены особенности альдольного присоединения ациклических и циклических кетон к 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диолам, а также реакции их восстановления. Полученные 1-гидрокси-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-оны являются весьма перспективными для биологического скрининга.

БЛАГОДАРНОСТИ

ИК и масс-спектры получены с помощью научно-технической базы ЦКПНО ВГУ.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 18-74-10097-П).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Новичихина Надежда Павловна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8167-6093>

Шестаков Александр Станиславович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0426-4789>

Скопцова Анна Александровна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9859-6476>

Ашрафова Зейнаб Эльмановна кызы, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7785-3595>

Столповская Надежда Владимировна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1819-6414>

Кошелева Евгения Андреевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8161-3586>

Шаталов Геннадий Валентинович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1865-4032>

Леденева Ирина Владимировна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4277-5838>

Шихалиев Хидмет Сафарович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6576-0305>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhou J., Jiang X., He S., Jiang H., Feng F., Liu W., Qu W., Sun H. *J. Med. Chem.* **2019**, 62, 8881–8914. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b00017
2. Song F., Li Zh., Bian Y., Huo X., Fang J., Shao L., Zhou M. *Arch. Farm.* **2020**, 353, e2000143. doi 10.1002/ardp.202000143
3. Munson H. R. Пат. 4198414 (1980) США. РЖХим. **1981**, 20146П.
4. Лещева Е.В., Медведева С.М., Шихалиев Х.С. *Ж. Орг. Фарм. Хим.* **2014**, 12, 15–20. [Leschcheva E.V., Medvedeva S.M., Shikhaliev Kh.S. *Zh. Org. Pharm. Khim.* **2014**, 12, 15–20.] doi 10.24959/ophcj.14.798
5. Matesic L., Locke J.M., Vine K., Ranson M., Bremner J.B., Skropeta D. *Tetrahedron.* **2012**, 68, 6810–6819. doi 10.1016/j.tet.2012.06.049
6. Новичихина Н.П., Шестаков А.С., Потапов А.Ю., Кошелева Е.А., Шаталов Г.В., Вережников В.Н., Вандышев Д.Ю., Леденева И.В., Шихалиев Х.С. *Изв. АН. Сер. Хим.* **2020**, 69, 787–792. [Novichikhina N.P., Shestakov A.S., Potapov A.Yu., Kosheleva E.A., Shatalov G.V., Verezhnikov V.N., Vandyshov D.Yu., Ledeneva I.V., Shikhaliev Kh.S. *Russ. Chem. Bull.* **2020**, 69, 787–792.] doi 10.1007/s11172-020-2834-3
7. Медведева С.М., Потапов А.Ю., Грибкова И.В., Каткова Е.В., Сулимов В.Б., Шихалиев Х.С. *Хим.-фарм. ж.* **2017**, 51, 19–23. [Medvedeva S.M., Potapov A.Yu., Gribkova I.V., Katkova E.V., Sulimov V.B., Shikhaliev Kh.S. *Pharm. Chem. J.* **2018**, 51, 975–979.] doi 10.1007/s11094-018-1726-4
8. Novichikhina N., Ilin I., Tashchilova A., Sulimov A., Kutov D., Ledenyova I., Krysin M., Shikhaliev Kh., Gantseva A., Gantseva E., Podoplelova N., Sulimov V. *Molecules.* **2020**, 25, 1889. doi 10.3390/molecules25081889
9. Sulimov V.B., Gribkova I.V., Kochugaeva M.P., Katkova E.V., Sulimov A.V., Kutov D.C., Shikhaliev Kh.S., Medvedeva S.M., Krysin M.Yu., Sinauridze E.I., Ataulakhanov F.I. *BioMed Res. Int.* **2015**, ID 120802. doi 10.1155/2015/120802
10. Новичихина Н.П., Скопцова А.А., Шестаков А.С., Потапов А.Ю., Кошелева Е.А., Козадеров О.А., Леденева И.В., Подоппелова Н.А., Пантелеев М.А., Шихалиев Х.С. *ЖОПХ.* **2020**, 56, 1376–1384. [Novichikhina N.P., Skoptsova A.A., Shestakov A.S., Potapov A.Yu., Kosheleva E.A., Kozaderov O.A., Ledenyova I.V., Podoplelova N.A., Panteleev M.A., Shikhaliev Kh.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 1550–1556.] doi 10.1134/S1070428020090080
11. Peddibhotla S. *Curr. Bioact. Compd.* **2009**, 5, 20–38. doi 10.2174/157340709787580900
12. Yasuda D., Takahashi K., Ohe T., Nakamura S., Mashino T. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 7709–7714. doi 10.1016/j.bmc.2013.10.021
13. Céspedes C.L., Alarcon J., Valdez-Morales M., Paredes-López O. *Zeitschrift Naturforsch. C.* **2009**, 64, 759–762. doi 10.1515/znc-2009-9-1024
14. Prathima P.S., Rajesh P., Rao J.V., Kailash U.S., Sridhar B., Rao M.M. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 84, 155–159. doi 10.1016/j.ejmech.2014.07.004
15. Coddling P.W., Lee T.A., Richardson J.F. *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 649–654. doi 10.1021/jm00371a016
16. Kawasaki T., Nagaoka M., Satoh T., Okamoto A., Ukon R., Ogawa A. *Tetrahedron.* **2004**, 60, 3493–3503. doi 10.1016/j.tet.2004.02.031
17. Tripathi R.K.P., Krishnamurthy S., Ayyannan S.R. *ChemMedChem.* **2016**, 11, 119–132. doi 10.1002/cmdc.201500443.
18. Mazaheri F., Saatluo B.E., Baradarani M.M., Jouleb J.A. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, 54, 147–150. doi 10.1002/jhet.2555
19. Saatluo B.E., Baradarani M.M., Joule J.A. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, 55, 1176–1182. doi 10.1002/jhet.3150
20. Chen G., Wang Y., He H., Gao S., Yang X., Hao X. *Heterocycles.* **2006**, 68, 2327–2333. doi 10.3987/COM-06-10856
21. Kon K., Kohari Y., Murata M. *Tetrahedron Lett.* **2019**, 60, 415–418. doi 10.1016/j.tetlet.2018.12.049
22. Nagle A.A., Reddy S.A., Bertrand H., Tajima H., Dang T.-M., Wong S.-Ch., Hayes J.D., Wells G., Chew E.-H. *ChemMedChem.* **2014**, 9, 1763–1774. doi 10.1002/cmdc.201402038

23. Thakur R.K., Joshi P., Upadhyaya K., Singh K., Sharma J., Shukla S.K., Tripathi R., Tripathi R.P. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *162*, 448–454. doi 10.1016/j.ejmech.2018.11.008
24. Liu X.-W., Yang J., Wang G.-L., Gong Y., Feng T.-T., Liu X.-L., Cao Y., Zhou Y., Yuan W.-Ch. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, *55*, 353–359. doi 10.1002/jhet.3027
25. Chen W.-B., Liao Y.-H., Du X.-L., Zhang X.-M., Yuan W.-Ch. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1465–1467. doi 10.1039/b906684e
26. Zhao H., Meng W., Yang Zh., Tian T., Sheng Zh., Li H., Song X., Zhang Y., Yang S., Li B. *Chin. J. Chem.* **2014**, *32*, 417–428. doi 10.1002/cjoc.201400166
27. Kimura J., Subba Reddy U.V., Kohari Y., Seki Ch., Mawatari Y., Uwai K., Okuyama Y., Kwon E., Tokiwa M., Takeshita M., Iwasa T., Nakano H. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3748–3756. doi 10.1002/ejoc.201600414
28. Ogasawara A., Subba Reddy U.V., Seki Ch., Okuyama Y., Uwai K., Tokiwa M., Takeshita M., Nakano H. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2016**, *27*, 1062–1068. doi 10.1016/j.tetasy.2016.08.013
29. Hata H., Shimizu S., Hattori Sh., Yamada H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4377–4380. doi 10.1021/jo00301a032
30. Mandal T., Jana S., Dash J. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 4972–4983. doi 10.1002/ejoc.201700887
31. Sonderegger O.J., Bürgi Th., Limbach L.K., Baiker A. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2004**, *217*, 93–101. doi 10.1016/j.molcata.2004.02.018
32. Lee H.S., Kim K.H., Kim Y.M., Kim J.N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 1761–1764. doi 10.5012/bkcs.2010.31.6.1761
33. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053273314026370
34. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726
35. Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных, номер CCDC 2079213, и могут быть запрошены по адресу: www.ccdc.cam.ac.uk.

Synthesis of New Derivatives of 1-Hydroxy-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-2(1*H*)-one

N. P. Novichikhina, A. S. Shestakov, A. A. Skoptsova, Z. E. Ashrafova, N. V. Stolpovskaya, E. A. Kosheleva, G. V. Shatalov, I. V. Ledenyova, and Kh. S. Shikhaliev*

Voronezh State University, Universitetskaya pl., 1, Voronezh, 394018 Russia

*e-mail: shikh1961@yandex.ru

Received June 12, 2021; revised June 27, 2021; accepted June 28, 2021

Aldol addition of acyclic and cyclic ketones to 4,4,6-trimethyl-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-1,2-diones leads to the corresponding 1-substituted 1-hydroxy-4,4,6-trimethyl-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-2(1*H*)-one. Briefly reduction of 4,4,6-trimethyl-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-1,2-diones in the presence of NaBH₄ gave 1-hydroxy-4,4,6-trimethyl-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-2(1*H*)-ones.

Keywords: 4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-1,2-dione, 1-hydroxy-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-2(1*H*)-one, aldol addition, reduction

СИНТЕЗ 1,1'-([1,1'-БИФЕНИЛ]ДИИЛ-4,4')БИС(3-АРИЛ-5-ФЕНИЛФОРМАЗАНОВ) И ПЕРХЛОРАТОВ 1,1'-([1,1'-БИФЕНИЛ]ДИИЛ-4,4')БИС(3-АРИЛ-5-ФЕНИЛ-5,6-ДИГИДРО-1,2,4,5-ТЕТРАЗИН-1)

© 2021 г. С. Г. Кострюков*, В. С. Тезикова, А. Ш. Козлов, Ю. Ю. Мастерова,
Т. Д. И. Идрис, Д. Х. К. Алалван

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»,
430005, Россия, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68
*e-mail: kostryukov_sg@mail.ru

Поступила в редакцию 19.04.2021 г.

После доработки 26.04.2021 г.

Принята к публикации 27.04.2021 г.

Новые бисформазаны и перхлораты бис(5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразин-1) получены с высокими выходами в мягких условиях. 1,1'-([1,1'-Бифенил]диил-4,4')бис(3-арил-5-фенилформазаны) синтезированы в реакциях диазосочетания фенилгидразонов *л*-замещенных бензальдегидов с диазониевыми солями бензидина. Перхлораты 1,1'-([1,1'-бифенил]диил-4,4')бис(3-арил-5-фенил-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразин-1) получены из бис-формазанов в реакции с формалином и хлорной кислотой в диоксане. Строение бисформазанов и перхлоратов 5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразин-1 подтверждено элементным анализом, спектрами УФ, ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C .

Ключевые слова: бисформазаны, диазосочетание, бис-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиний, перхлорат

DOI: 10.31857/S0514749221100050

ВВЕДЕНИЕ

Формазаны интересны благодаря широкому спектру биологической активности: противовирусной [1], противогрибковой [2], противовоспалительной [3], противотуберкулезной [4], противомикробной [5–6], антибактериальной [7], противосудорожной [8], противоопухолевой [9], анти-ВИЧ [10] и антипролиферативной [11]. Также формазаны являются исходными соединениями в синтезе солей тетразолия, которые находят широкое применение в качестве маркера жизнеспособности клеток [12–14], известного как МТТ-тест. Например, система соль тетразолия–формазан используется для проверки эффективности противораковых [15] и противопаразитарных препаратов [16]. Другим направлением использования формазанов является химический анализ, так как они представляют собой полидентатные лиганды, легко образующие

комплексы с катионами металлов [17, 18]. Кроме того, формазаны являются предшественниками вердазильных радикалов (вердазилы Куна [19]), которые представляют собой класс стабильных органических радикалов. Благодаря высокой химической стабильности и структурному разнообразию они находят широкое и разностороннее применение [20, 21]. Одним из наиболее доступных способов получения триарилвердазильных радикалов является взаимодействие 1,3,5-триарилформазанов с альдегидами, например, формальдегидом, в кислой среде с последующей обработкой основанием. При этом в кислой среде образуется соль 5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразин-1, которая в щелочной среде в присутствии формальдегида восстанавливается до нейтрального лейкооснования, легко окисляющегося кислородом воздуха до вердазильного радикала [19, 22–24].

Не вызывает сомнений важность получения новых формазанов, поэтому в своем исследовании мы обратились к синтезу новых симметричных формазанов и перхлоратов бис(5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния-1), как возможных прекурсоров симметричных вердазильных радикалов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез симметричных бисформазанов, имеющих в качестве вставки 4,4'-бифениленовый фрагмент, осуществляли в 3 стадии. На первой стадии были получены фенилгидразоны замещенных бензальдегидов **1a–g**, на второй стадии из бензидина была получена соль диазония. На третьей стадии по реакции фенилгидразонов **2a–g** с диазопроизводным бензидина были получены соответствующие бисформазаны **3a–g** (схема 1).

Синтез фенилгидразонов не вызвал сложностей и был осуществлен по стандартной методике [25] реакцией замещенных бензальдегидов **1a–h** и гидрохлорида фенилгидразина в водном диоксане. Конденсацию дихлорида [1,1'-бифенил]-4,4'-бис-(диазония) с фенилгидразонами **2a–h** проводили в метанольном растворе гидроксида натрия. Все формазаны **3a–h** являлись кристаллическими веществами темно-красного цвета. Соединения **3a–h** получены в индивидуальном виде и охарактеризованы УФ, ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектрами. Так, в УФ спектрах растворов всех формазанов в CH_3OH имеются 4 максимума поглощения в интервалах 204–209, 220–240, 270–305 и 340–430 нм.

В ИК спектрах всех соединений **3a–h** присутствуют полосы поглощения, характерные для связей $\text{C}=\text{C}$ ароматических колец ($1630\text{--}1600\text{ см}^{-1}$), $\text{C}=\text{N}$ ($1590\text{--}1540\text{ см}^{-1}$), $\text{N}-\text{H}$ ($3400\text{--}3300\text{ см}^{-1}$) и $\text{N}=\text{N}$ ($1480\text{--}1420\text{ см}^{-1}$) формазанового фрагмента. Во всех формазанах **3a–h** имеется внутримолекулярная водородная связь между атомом N^1 и атомом водорода у N^5 , что подтверждается наличием в ИК спектрах слабой полосы поглощения при $3050\text{--}3030\text{ см}^{-1}$ и сдвигом сигнала $\text{N}-\text{H}$ в спектрах ЯМР ^1H в слабое поле (15–16 м.д.), например, [26]. Таким образом, формазаны **3a–h** имеют хелатную водородно-мостиковую структуру (схема 2).

В зависимости от заместителей ароматического кольца формазаны имеют разные цвета и поглощают свет на разных длинах волн. По этой причине изучение УФ спектров формазанов имеет важное значение [26]. УФ спектры, как уже было отмечено ранее, имеют в основном 4 полосы поглощения. Первая полоса, наблюдаемая в диапазоне длин волн 204–209 нм, относится к полосе $\pi\text{--}\pi^*$ переходов $\text{C}=\text{C}$ -связи ароматических колец. Вторая полоса 220–240 нм связана с низкоэнергетическими $\pi\text{--}\pi^*$ переходами $\text{C}=\text{N}$ -связи. Третья полоса в пределах 270–305 нм обусловлена $n\text{--}\pi^*$ переходами $\text{C}=\text{N}$ -связи. Четвертая наиболее интенсивная широкая полоса обычно наблюдается при 340–430 нм и отвечает $n\text{--}\pi^*$ переходам $\text{N}=\text{N}$ -связи формазановой структуры. Наибольшее изменение интенсивности в зависимости от заместителя наблюдается для первой полосы: максимальная интенсивность

Схема 1

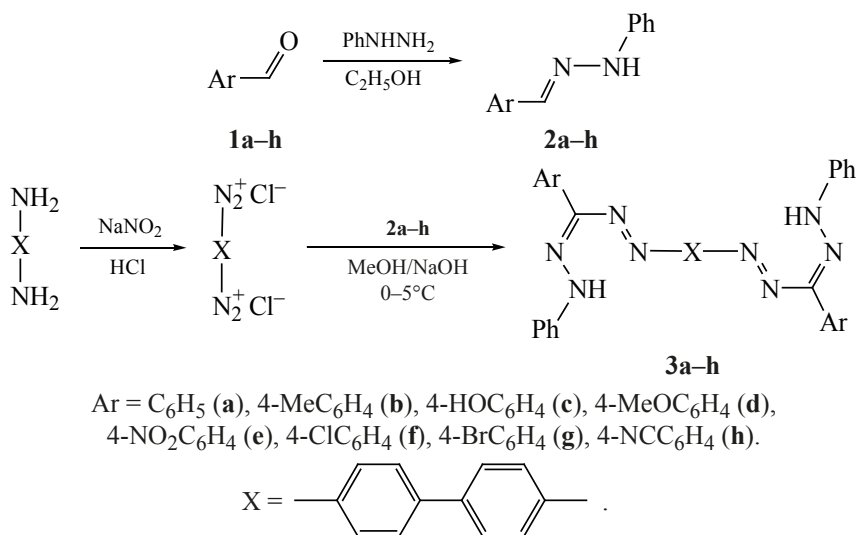
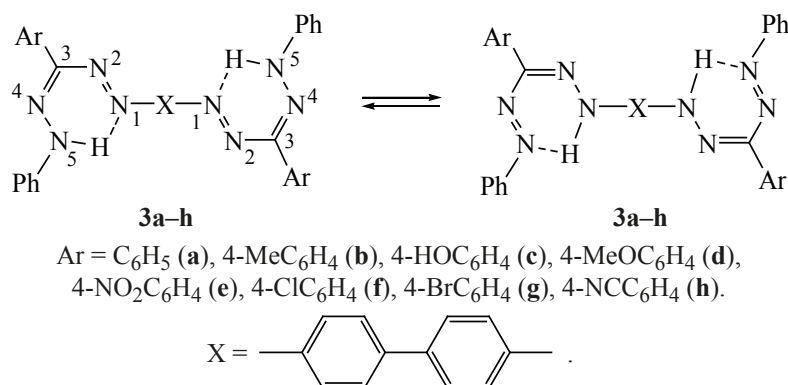


Схема 2



наблюдается в случае соединений **3b–d**, а минимальная – для соединений **3e, h**. Интенсивность четвертой полосы – практически постоянная для всех формазанов, наблюдается только сдвиг максимума поглощения. Так, нитро- и цианогруппы сдвигают максимум в коротковолновую область (гипсохромный эффект), тогда как остальные заместители – метил- (**3b**), гидроксигруппа- (**3c**), метокси- (**3d**), хлор- (**3f**) и бром- (**3g**) – в длинноволновую область (батохромный эффект).

Симметричные перхлораты 5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния-1 **4a–h** были получены реакцией формазанов **3a–h** с 37%-ным раствором формальдегида в присутствии HClO₄ в диоксане (схема 3).

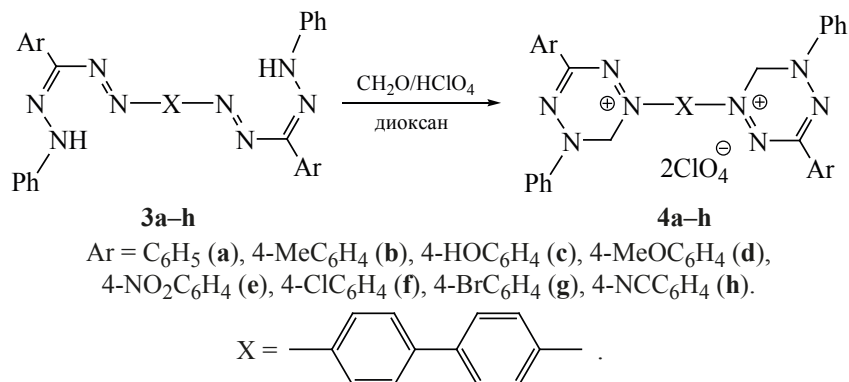
Перхлораты бис(5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния-1) **4a–h** выделены в индивидуальном виде и охарактеризованы УФ, ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектрами. Так, в УФ спектрах солей **4a–h** имеются 2 максимума поглощения в интервалах 202–214 и 255–265 нм, в ИК спектрах присутствуют по-

лосы поглощения, характерные для связей C=N (1600–1590 см⁻¹), N=N (1490–1510 см⁻¹), и интенсивные полосы поглощения, характерные для перхлорат-аниона (1090–1120 см⁻¹). В спектрах ЯМР ¹H наблюдаются сигналы ароматических атомов водорода в области 7.34–8.17 м.д., в том числе 2 дуплетных сигнала ожидаемой интенсивности атомов водорода бифениленового фрагмента, а также синглетный сигнал СН₂-группы фрагмента 5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния-1 в области 4.38–4.76 м.д. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **4a–h** имеются сигналы ароматических атомов углерода в области 125–143 м.д., а также сигнал углерода СН₂-группы в области 68.1–70.2 м.д. Перхлораты бис(5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния-1) **4a–h** представляют собой глубоко окрашенные кристаллические вещества от темно-синего до темно-коричневого цвета в зависимости от природы заместителя.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записывали на спектрометре JEOL JNM-ECX400 (JEOL Ltd., Япония)

Схема 3



(400 и 100 МГц соответственно). Для соединений **2a–h** использовали ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (2.50 м.д. для ядер ^1H , 39.50 м.д. для ядер ^{13}C); для соединений **3a–h** – CDCl_3 , внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (7.26 м.д. для ядер ^1H , 77.16 м.д. для ядер ^{13}C); для соединений **4a–h** – смесь CF_3COOH и CDCl_3 (объемное соотношение 3:1), внутренний стандарт – остаточные сигналы CDCl_3 (7.26 м.д. для ядер ^1H , 77.16 м.д. для ядер ^{13}C). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записывали сразу после растворения образца. ИК спектры получены в таблетках КВг на Фурье-спектрометре ИнфраЛЮМ ФТ-02 (ООО «Люмэкс», Россия). УФ спектры получены для метанольных растворов на двухлучевом УФ-ВИД спектрофотометре UV-2600 (Shimadzu). Элементные анализы выполнены на CHNS-анализаторе Vario MICRO (Elementar, Германия). Температуру плавления соединений определяли в запаянных стеклянных капиллярах с использованием анализатора точки плавления MP-50 (Mettler-Toledo, Швейцария).

В работе использовали коммерчески доступные реагенты: фенилгидразин солянокислый ($\geq 98\%$), бензальдегид ($\geq 98\%$), *n*-толуиловый альдегид ($\geq 97\%$), 4-гидроксibenзальдегид ($\geq 98\%$), анисовый альдегид ($\geq 97.5\%$), 4-хлорбензальдегид ($\geq 97\%$), 4-бромбензальдегид ($\geq 99\%$), 4-нитробензальдегид ($\geq 97\%$), 4-цианобензальдегид ($\geq 98\%$), бензидин ($\geq 98\%$) производства «Sigma-Aldrich». Растворители предварительно очищали перегонкой.

Фенилгидразоны 2a–h (общая методика). К раствору 4.34 г (0.03 моль) солянокислого фенилгидразина и 2.46 г безводного ацетата натрия в 70 мл воды добавляли при постоянном перемешивании небольшими порциями раствор 0.03 моль одного из альдегидов **1a–h** в 25 мл диоксана. По окончании прибавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре ~ 40 – 60 мин. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали на фильтре водой. Сушили на воздухе. Целевые продукты очищали перекристаллизацией.

1-Бензилиден-2-фенилгидразин (2a). Получен из 3.18 г соединения **1a**. Выход 4.27 г (72.5%), т.пл. 120 – 121°C (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3310

(N–H), 3056, 2916, 1633, 1597 с ($\text{C}=\text{N}$), 1521, 1489, 1258, 1135, 812, 758, 753, 692, 507. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.83 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.3 Гц), 7.04 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц), 7.18–7.23 м ($3\text{H}_{\text{аром}}$), 7.33 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.15 Гц), 7.57–7.66 м ($3\text{H}_{\text{аром}}$, $\text{CH}=\text{N}$), 10.32 с (1H , NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 112.0 ($2\text{C}_{\text{аром}}$), 119.8 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 125.9 ($2\text{C}_{\text{аром}}$), 127.8 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.3 ($2\text{C}_{\text{аром}}$), 129.1 ($2\text{C}_{\text{аром}}$), 135.3 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 136.2 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 145.2 ($\text{CH}=\text{N}$). Найдено, %: C 79.56; H 6.16; N 14.27. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2$. Вычислено, %: C 79.52; H 6.22; N 14.26.

1-(4-Метилбензилиден)-2-фенилгидразин (2b). Получен из 3.60 г соединения **1b**. Выход 4.34 г (68.8%), т.пл. 113 – 114°C (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3308 (N–H), 3024, 2918, 1596 с ($\text{C}=\text{N}$), 1503, 1256, 1131, 816, 748, 692. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.41 с (3H , Ar- CH_3), 6.81 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.3 Гц), 7.10 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц), 7.20 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.15 Гц), 7.51–7.56 м ($4\text{H}_{\text{аром}}$), 7.71 уш.с (1H , $\text{CH}=\text{N}$), 10.17 с (1H , NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 21.5 (Ar- CH_3), 112.8 ($2\text{C}_{\text{аром}}$), 120.0 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 126.3 ($2\text{C}_{\text{аром}}$), 129.4 ($2\text{C}_{\text{аром}}$), 129.5 ($2\text{C}_{\text{аром}}$), 132.6 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 137.5 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 138.5 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 144.9 ($\text{CH}=\text{N}$). Найдено, %: C 80.01; H 6.74; N 13.25. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2$. Вычислено, %: C 79.97; H 6.71; N 13.32.

1-(4-Гидроксibenзилиден)-2-фенилгидразин (2c). Получен из 3.66 г соединения **1c**. Выход 4.49 г (70.4%), т.пл. 162 – 164°C (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3412 (O–H), 3297 (N–H), 3015, 1591 с ($\text{C}=\text{N}$), 1498, 1360, 1272 с, 1012 с, 823, 752, 690. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.69 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.5 Гц), 6.85 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц), 7.03 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.5 Гц), 7.18 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.5 Гц), 7.47 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц), 7.79 уш.с (1H , $\text{CH}=\text{N}$), 9.60 уш.с (1H , OH), 9.98 с (1H , NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 111.7 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 115.5 ($2\text{C}_{\text{аром}}$), 118.1 ($2\text{C}_{\text{аром}}$), 126.8 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.1 ($2\text{C}_{\text{аром}}$), 128.9 ($2\text{C}_{\text{аром}}$), 137.1 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 145.7 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 157.6 ($\text{CH}=\text{N}$). Найдено, %: C 73.61; H 5.72; N 13.21. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 73.56; H 5.70; N 13.20.

1-(4-Метоксибензилиден)-2-фенилгидразин (2d). Получен из 4.08 г соединения **1d**. Выход 4.88 г (71.9%), т.пл. 135 – 136°C (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3305 (N–H), 3038, 2956, 1595 с ($\text{C}=\text{N}$), 1499, 1235 с, 1107, 1098 с, 823, 724. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.77 с (3H , OCH_3), 6.71 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.3 Гц), 6.95 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц),

7.02 д ($2H_{\text{аром}}$, J 7.2 Гц), 7.19 д ($2H_{\text{аром}}$, J 7.15 Гц), 7.58 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц), 7.83 уш.с ($1H$, $CH=N$), 10.13 с ($1H$, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 55.6 (OCH_3), 112.3 ($2C_{\text{аром}}$), 114.6 ($2C_{\text{аром}}$), 118.8 ($C_{\text{аром}}$), 127.5 ($2C_{\text{аром}}$), 129.0 ($C_{\text{аром}}$), 129.5 ($2C_{\text{аром}}$), 137.1 ($C_{\text{аром}}$), 146.1 ($C_{\text{аром}}$), 159.8 ($CH=N$). Найдено, %: С 74.34; Н 6.21; N 12.35. $C_{14}H_{14}N_2O$. Вычислено, %: С 74.31; Н 6.24; N 12.38.

1-(4-Нитробензилиден)-2-фенилгидразин (2е). Получен из 4.53 г соединения **1е**. Выход 5.43 г (75.0%), т.пл. 158–159°C (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3318 (N–H), 3038, 2956, 1601 с ($C=N$), 1538 о.с (асимм. NO_2), 1499, 1351 с (симм. NO_2), 1241, 1128, 1098, 823, 750. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.82 т ($1H_{\text{аром}}$, J 7.2 Гц), 7.15 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц), 7.25 т ($2H_{\text{аром}}$, J 7.2 Гц), 7.86 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.3 Гц), 7.92 с ($1H$, $CH=N$), 8.25 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц), 10.87 с ($1H$, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 113.0 ($2C_{\text{аром}}$), 120.4 ($C_{\text{аром}}$), 124.5 ($2C_{\text{аром}}$), 126.5 ($2C_{\text{аром}}$), 129.7 ($2C_{\text{аром}}$), 134.1 ($C_{\text{аром}}$), 143.1 ($C_{\text{аром}}$), 144.9 ($C_{\text{аром}}$), 146.5 ($CH=N$). Найдено, %: С 64.75; Н 4.56; N 17.37. $C_{13}H_{11}N_3O_2$. Вычислено, %: С 64.72; Н 4.60; N 17.42.

1-(4-Хлорбензилиден)-2-фенилгидразин (2ф). Получен из 4.22 г соединения **1ф**. Выход 5.35 г (77.2%), т.пл. 147–148°C (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3318 (N–H), 3025, 1593 с ($C=N$), 1454, 1241, 1128, 1095 с, 794, 490. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.76 т ($1H_{\text{аром}}$, J 6.9 Гц), 7.06 д ($2H_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.21 т ($2H_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.43 д ($2H_{\text{аром}}$, J 7.9 Гц), 7.66 д ($2H_{\text{аром}}$, J 7.9 Гц), 7.82 с ($1H_{\text{аром}}$, $CH=N$), 10.43 с ($1H$, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 119.8 ($C_{\text{аром}}$), 126.5 ($2C_{\text{аром}}$), 127.6 ($C_{\text{аром}}$), 127.8 ($C_{\text{аром}}$), 128.6 ($2C_{\text{аром}}$), 129.4 ($C_{\text{аром}}$), 130.8 ($C_{\text{аром}}$), 133.6 ($C_{\text{аром}}$), 136.8 ($CH=N$). Найдено, %: С 67.71; Н 4.83; N 12.15. $C_{13}H_{11}ClN_2O$. Вычислено, %: С 67.68; Н 4.81; N 12.14.

1-(4-Бромбензилиден)-2-фенилгидразин (2г). Получен из 5.55 г соединения **1г**. Выход 5.97 г (72.3%), т.пл. 139–140°C (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3315 (N–H), 3021, 1590 с ($C=N$), 1492, 1248, 1118, 1070 с, 823, 750. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.74 т ($1H_{\text{аром}}$, J 7.1 Гц), 7.05 д ($2H_{\text{аром}}$, J 7.5 Гц), 7.17–7.25 м ($4H_{\text{аром}}$), 7.65–7.86 м ($4H_{\text{аром}}$), 7.85 с ($1H$, $CH=N$), 10.32 с ($1H$, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 112.0 ($2C_{\text{аром}}$), 115.1 ($C_{\text{аром}}$), 120.4 ($2C_{\text{аром}}$), 128.3 ($2C_{\text{аром}}$), 128.8 ($2C_{\text{аром}}$), 130.7

($C_{\text{аром}}$), 136.3 ($C_{\text{аром}}$), 140.1 ($C_{\text{аром}}$), 142.4 ($CH=N$). Найдено, %: С 56.79; Н 4.01; N 10.16. $C_{13}H_{11}BrN_2O$. Вычислено, %: С 56.75; Н 4.03; N 10.18.

1-(4-Цианобензилиден)-2-фенилгидразин (2h). Получен из 3.93 г соединения **1h**. Выход 4.72 г (71.1%), т.пл. 155–156°C (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3322 (N–H), 3037, 2950, 2234 (CN), 1598 с ($C=N$), 1463, 1239, 1119, 1009, 804. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.86 т ($1H_{\text{аром}}$, J 6.8 Гц), 7.14 д ($2H_{\text{аром}}$, J 7.3 Гц), 7.15 д ($2H_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.31–7.35 м ($2H_{\text{аром}}$), 7.65 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.8 Гц), 8.08 уш.с ($1H$, $CH=N$), 10.76 с ($1H$, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 110.8 ($C_{\text{аром}}$), 113.0 ($2C_{\text{аром}}$), 119.2 (CN), 121.0 ($C_{\text{аром}}$), 126.2 ($2C_{\text{аром}}$), 129.4 ($C_{\text{аром}}$), 132.4 ($2C_{\text{аром}}$), 134.4 ($C_{\text{аром}}$), 139.4 ($2C_{\text{аром}}$), 143.9 ($CH=N$). Найдено, %: С 76.06; Н 5.03; N 18.92. $C_{14}H_{11}N_3$. Вычислено, %: С 76.00; Н 5.01; N 18.99.

Формазаны 3а–h (общая методика). Раствор 0.005 моль одного из фенилгидразонов **2а–h** и 0.88 г (0.022 моль) гидроксида натрия в 18 мл метанола охлаждали до $-5^\circ C$. Отдельно готовили дихлорид бис(диазония) из 0.46 г (0.0025 моль) бензидина, 1 мл концентрированной HCl и водного раствора нитрита натрия 0.38 г (0.005 моль) в 3 мл воды. Полученную суспензию дихлорида бис(диазония) при перемешивании и охлаждении добавляли к раствору одного из фенилгидразонов **2а–h**, не допуская повышения температуры выше $5^\circ C$. При этом реакционная смесь приобретала интенсивную тёмно-вишневую окраску. Реакционную смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 3 ч при температуре $\sim 0^\circ C$, а затем выдерживали 24 ч при $5^\circ C$ в холодильнике. Затем реакционную смесь разбавляли 5 мл воды и осадок отфильтровывали. Формазаны **3а–h** очищали флеш-хроматографией на силикагеле, элюент – EtOAc–гексан, 1:4.

1,1'-([1,1'-Бифенил]-4,4'-диил)бис(3,5-дифенилформазан) (3а). Получен из 0.98 г соединения **2а**. Выход 0.88 г (58.8%), т.пл. 174–175°C (EtOAc–гексан, 1:2). УФ спектр, λ_{max} , нм: 204, 230, 298, 357. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3322 (N–H), 3042 (N–H), 2960, 1605, 1590 с ($C=N$), 1451 (N=N), 1239, 1119, 1009, 845. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 6.83 т ($2H_{\text{аром}}$, J 7.3 Гц), 7.18–7.34 м ($8H_{\text{аром}}$), 7.43–7.55 м ($6H_{\text{аром}}$), 7.78–7.67 м ($4H_{\text{аром}}$), 7.83 д ($4H_{\text{аром}}$, J

8.3 Гц), 8.16 д ($4H_{\text{аром}}$, J 8.15 Гц), 15.23 с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 117.5 ($4C_{\text{аром}}$), 118.5 ($4C_{\text{аром}}$), 124.8 ($2C_{\text{аром}}$), 125.9 ($4C_{\text{аром}}$), 126.5 ($2C_{\text{аром}}$), 127.0 ($4C_{\text{аром}}$), 127.3 ($4C_{\text{аром}}$), 127.8 ($2C_{\text{аром}}$), 128.9 ($6C_{\text{аром}}$), 134.0 ($2C_{\text{аром}}$), 139.1 ($2C_{\text{аром}}$), 151.3 (2C, N=C=N). Найдено, %: C 76.18; H 5.09; N 18.69. $\text{C}_{38}\text{H}_{30}\text{N}_8$. Вычислено, %: C 76.23; H 5.05; N 18.72.

1,1'-([1,1'-Бифенил]-4,4'-диил)бис[5-фенил-3-(*n*-толил)формаза] (3b). Получен из 1.05 г соединения **2b**. Выход 0.90 г (57.4%), т.пл. 189–190°C (EtOAc–гексан, 1:2). УФ спектр, λ_{max} , нм: 204, 234, 297, 366. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3320 (N–H), 3051 (N–H), 2960, 2894, 1602, 1590 с (C=N), 1450 (N=N), 1325, 1110, 845. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.23 с (6H, CH_3), 6.74 т ($2H_{\text{аром}}$, J 7.3 Гц), 7.12–7.27 м ($8H_{\text{аром}}$), 7.34–7.48 м ($6H_{\text{аром}}$), 7.55–7.68 м ($4H_{\text{аром}}$), 7.75 д ($4H_{\text{аром}}$, J 8.3 Гц), 8.07 д ($4H_{\text{аром}}$, J 7.3 Гц), 15.07 с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.3 (2C, CH_3), 115.3 ($4C_{\text{аром}}$), 121.1 ($4C_{\text{аром}}$), 123.2 ($2C_{\text{аром}}$), 124.3 ($4C_{\text{аром}}$), 125.1 ($4C_{\text{аром}}$), 126.2 ($8C_{\text{аром}}$), 127.7 ($4C_{\text{аром}}$), 129.2 ($2C_{\text{аром}}$), 132.8 ($2C_{\text{аром}}$), 139.5 ($2C_{\text{аром}}$), 150.9 (2C, N=C=N). Найдено, %: C 76.69; H 5.41; N 17.90. $\text{C}_{40}\text{H}_{34}\text{N}_8$. Вычислено, %: C 76.65; H 5.47; N 17.88.

1,1'-([1,1'-Бифенил]-4,4'-диил)бис[5-фенил-3-(4-гидроксифенил)формаза] (3c). Получен из 1.06 г соединения **2c**. Выход 0.82 г (52.0%), т.пл. 191–192°C (EtOAc–гексан, 1:1). УФ спектр, λ_{max} , нм: 209, 240, 305, 417. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3415 (O–H), 3384 (N–H), 3050 (N–H), 2972, 1604, 1596 с (C=N), 1499, 1457 (N=N), 1360, 1272 с, 1012 с, 874. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 6.85 т ($2H_{\text{аром}}$, J 7.3 Гц), 7.06–7.19 м ($6H_{\text{аром}}$), 7.27–7.45 м ($6H_{\text{аром}}$), 7.60–7.70 м ($4H_{\text{аром}}$), 7.81 д ($4H_{\text{аром}}$, J 8.3 Гц), 8.57 д ($4H_{\text{аром}}$, J 7.3 Гц), 9.66 уш.с (2H, OH), 15.21 с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 115.3 ($4C_{\text{аром}}$), 117.3 ($4C_{\text{аром}}$), 122.2 ($4C_{\text{аром}}$), 124.3 ($2C_{\text{аром}}$), 125.1 ($8C_{\text{аром}}$), 126.2 ($4C_{\text{аром}}$), 127.4 ($2C_{\text{аром}}$), 129.5 ($2C_{\text{аром}}$), 135.7 ($2C_{\text{аром}}$), 144.2 ($2C_{\text{аром}}$), 154.1 (2C, N=C=N), 158.5 ($2C_{\text{аром}}$). Найдено, %: C 72.39; H 4.81; N 17.80. $\text{C}_{38}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_2$. Вычислено, %: C 72.37; H 4.79; N 17.77.

1,1'-([1,1'-Бифенил]-4,4'-диил)бис[(5-фенил-3-(4-метоксифенил)формаза] (3d). Получен из 1.13 г соединения **2d**. Выход 0.90 г (57.5%), т.пл. 197–198°C (EtOAc–гексан, 1:2). УФ спектр,

λ_{max} , нм: 209, 240, 304, 430. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3320 (N–H), 3051 (N–H), 2960, 2894, 1605, 1596 с (C=N), 1516, 1448 (N=N), 1335, 1267 с, 1029 с, 845. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.84 с (6H, CH_3), 6.85–6.94 м ($6H_{\text{аром}}$), 7.12–7.27 м ($4H_{\text{аром}}$), 7.35–7.48 м ($4H_{\text{аром}}$), 7.49–7.62 д ($4H_{\text{аром}}$, J 8.3 Гц), 7.87 д ($4H_{\text{аром}}$, J 8.3 Гц), 8.35 д ($4H_{\text{аром}}$, J 7.3 Гц), 15.07 с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 56.0 (2C, CH_3), 113.8 ($4C_{\text{аром}}$), 115.3 ($4C_{\text{аром}}$), 120.3 ($4C_{\text{аром}}$), 123.7 ($2C_{\text{аром}}$), 124.8 ($4C_{\text{аром}}$), 126.4 ($4C_{\text{аром}}$), 129.1 ($4C_{\text{аром}}$), 131.1 ($4C_{\text{аром}}$), 138.3 ($2C_{\text{аром}}$), 143.2 ($2C_{\text{аром}}$), 154.2 (2C, N=C=N), 159.5 ($2C_{\text{аром}}$). Найдено, %: C 76.89; H 5.31; N 17.09. $\text{C}_{40}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_2$. Вычислено, %: C 72.93; H 5.20; N 17.01.

1,1'-([1,1'-Бифенил]-4,4'-диил)бис(5-фенил-3-(4-нитрофенил)формаза] (3e). Получен из 1.21 г соединения **2e**. Выход 0.88 г (51.1%), т.пл. 167–168°C (EtOAc–гексан, 1:1). УФ спектр, λ_{max} , нм: 204, 226, 288, 346. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3318 (N–H), 3056 (N–H), 2924, 1626, 1585 с (C=N), 1508 о.с (асимм. NO_2), 1470 (N=N), 1348 с (симм. NO_2), 1249, 864. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.33 т ($2H_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.43 д ($4H_{\text{аром}}$, J 7.4 Гц), 7.52 д ($4H_{\text{аром}}$, J 7.4 Гц), 7.67–7.79 м ($8H_{\text{аром}}$), 7.83 д ($4H_{\text{аром}}$, J 8.4 Гц), 8.33 д ($4H_{\text{аром}}$, J 8.4 Гц), 15.88 с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 114.7 ($4C_{\text{аром}}$), 117.7 ($4C_{\text{аром}}$), 122.9 ($4C_{\text{аром}}$), 124.8 ($2C_{\text{аром}}$), 126.0 ($2C_{\text{аром}}$), 126.9 ($8C_{\text{аром}}$), 128.0 ($4C_{\text{аром}}$), 128.9 ($2C_{\text{аром}}$), 131.6 ($2C_{\text{аром}}$), 137.5 ($2C_{\text{аром}}$), 140.5 ($2C_{\text{аром}}$), 155.1 (2C, N=C=N). Найдено, %: C 66.31; H 4.08; N 20.28. $\text{C}_{38}\text{H}_{28}\text{N}_{10}\text{O}_4$. Вычислено, %: C 66.27; H 4.10; N 20.34.

1,1'-([1,1'-Бифенил]-4,4'-диил)бис[5-фенил-3-(4-хлорфенил)формаза] (3f). Получен из 1.15 г соединения **2f**. Выход 0.92 г (55.1%), т.пл. 145–147°C (EtOAc–гексан, 1:2). УФ спектр, λ_{max} , нм: 207, 238, 295, 359. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3318 (N–H), 3058, 3033 (N–H), 2927, 1609, 1583 с (C=N), 1501, 1465 (N=N), 1249, 1095 с, 794, 490. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.27 т (2H, J 7.3 Гц), 7.36–7.49 м ($8H_{\text{аром}}$), 7.55–7.71 м ($8H_{\text{аром}}$), 7.77 д ($4H_{\text{аром}}$, J 6.8 Гц), 8.09 д ($4H_{\text{аром}}$, J 6.8 Гц), 15.55 с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 112.9 ($4C_{\text{аром}}$), 118.5 ($4C_{\text{аром}}$), 119.6 ($4C_{\text{аром}}$), 126.9 ($4C_{\text{аром}}$), 127.4 ($4C_{\text{аром}}$), 127.7 ($2C_{\text{аром}}$), 128.5 ($2C_{\text{аром}}$), 129.3 ($4C_{\text{аром}}$), 129.5 ($2C_{\text{аром}}$), 133.5

(2C_{аром}), 136.0 (2C_{аром}), 140.8 (2C_{аром}), 151.4 (2C, N=C=N). Найдено (%): С 68.33; Н 4.27; N 16.80. C₃₈H₂₈Cl₂N₈. Вычислено, %: С 68.37; Н 4.23; N 16.78.

1,1'-([1,1'-Бифенил]-4,4'-диил)бис[5-фенил-3-(4-бромфенил)формазан] (3g). Получен из 1.38 г соединения **2g**. Выход 1.15 г (60.8%), т.пл. 161–162°C (EtOAc–гексан, 1:1). УФ спектр, λ_{max}, нм: 208, 238, 290, 360. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3318 (N–H), 3050 (N–H), 3031, 2918, 1606, 1588 с (C=N), 1503, 1454 (N=N), 1242, 1065, 756. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 7.28 т (2H_{аром}, J 7.1 Гц), 7.42–7.49 м (8H_{аром}), 7.56–7.73 м (8H_{аром}), 7.78 д (4H_{аром}, J 8.5 Гц), 8.04 д (4H_{аром}, J 8.5 Гц), 15.56 с (2H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 118.2 (4C_{аром}), 119.3 (4C_{аром}), 121.5 (4C_{аром}), 126.7 (4C_{аром}), 127.0 (4C_{аром}), 127.8 (2C_{аром}), 129.0 (2C_{аром}), 129.3 (4C_{аром}), 129.7 (2C_{аром}), 131.3 (2C_{аром}), 136.2 (2C_{аром}), 140.7 (2C_{аром}), 150.9 (2C, N–C=N). Найдено, %: С 60.37; Н 3.75; N 14.85. C₃₈H₂₈Br₂N₈. Вычислено, %: С 60.33; Н 3.73; N 14.81.

1,1'-([1,1'-Бифенил]-4,4'-диил)бис[5-фенил-3-(4-цианофенил)формазан] (3h). Получен из 1.11 г соединения **2h**. Выход 0.85 г (52.3%), т.пл. 153–154°C (EtOAc–гексан, 1:1). УФ спектр, λ_{max}, нм: 204, 229, 272, 344. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3318 (N–H), 3050 (N–H), 2910, 2215 (CN), 1610, 1590 (C=N), 1506, 1459 (N=N), 1235, 978, 756. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 6.99 т (2H_{аром}, J 7.3 Гц), 7.28–7.53 м (8H_{аром}), 7.61–7.77 м (8H_{аром}), 7.84 д (4H_{аром}, J 8.0 Гц), 8.28 д (4H_{аром}, J 8.0 Гц), 15.88 с (2H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 109.5 (2C, CN), 117.7 (4C_{аром}), 118.8 (4C_{аром}), 119.8 (2C_{аром}), 124.9 (2C_{аром}), 126.2 (4C_{аром}), 127.9 (4C_{аром}), 128.6 (4C_{аром}), 131.3 (2C_{аром}), 134.4 (4C_{аром}), 139.0 (2C_{аром}), 140.4 (2C_{аром}), 140.9 (2C_{аром}), 153.7 (2C, N–C=N). Найдено, %: С 74.12; Н 4.31; N 21.61. C₄₀H₂₈N₁₀. Вычислено, %: С 74.06; Н 4.35; N 21.59.

Перхлораты 4a–h (общая методика). К раствору 0.001 моль одного из формазанов **3a–h** в 10 мл диоксана при перемешивании добавляли 2 мл 37%-ного раствора формальдегида и нагревали до 50°C до полного растворения формазана. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли по каплям 0.5 мл 70%-го HClO₄. Реакционную смесь перемешивали

до полного израсходования исходного формазана (контроль по ТСХ; примерно от 40 до 100 мин), при этом раствор изменял цвет от темно-красного до темно-синего или темно-фиолетового. По окончании реакции в реакционную смесь добавляли 2 мл воды, осадок отфильтровывали и промывали на фильтре диэтиловым эфиром (3×5 мл).

1,1'-([1,1'-Бифенил]-4,4'-диил)бис(3,5-дифенил-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния-1) перхлорат (4a). Получен из 0.60 г соединения **3a**. Выход 0.438 г (51.9%), т.пл. 223°C (с разл.) (диоксан–H₂O). УФ спектр, λ_{max}, нм: 205, 258. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1598 (C=N), 1499 (N=N), 1256, 1100 о.с (ClO₄), 623. Спектр ЯМР ¹H (CF₃COOH–CDCl₃), δ, м.д.: 4.38 с (4H, CH₂), 7.34 т (2H_{аром}, J 8.2 Гц), 7.49–7.60 м (6H_{аром}), 7.63 д (4H_{аром}, J 8.2 Гц), 7.82–8.00 м (8H_{аром}), 8.02 д (4H_{аром}, J 8.2 Гц), 8.13 д (4H_{аром}, J 7.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CF₃COOH–CDCl₃), δ, м.д.: 68.9 (2C, CH₂), 121.8 (4C_{аром}), 124.7 (6C_{аром}), 126.8 (2C_{аром}), 127.1 (4C_{аром}), 128.9 (6C_{аром}), 129.2 (4C_{аром}), 129.3 (4C_{аром}), 139.0 (2C_{аром}), 142.4 (2C_{аром}), 146.4 (2C_{аром}), 152.3 (2C, N–C=N). Найдено, %: С 58.39; Н 3.97; N 13.65. C₄₀H₃₂N₈·2ClO₄. Вычислено, %: С 58.33; Н 3.92; N 13.60.

1,1'-([1,1'-Бифенил]-4,4'-диил)бис[5-фенил-3-(*n*-толил)-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния-1] перхлорат (4b). Получен из 0.63 г соединения **3b**. Выход 0.485 г (57.0%), т.пл. 235°C (с разл.) (диоксан–H₂O). УФ спектр, λ_{max}, нм: 207, 260. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2967, 1597 (C=N), 1493 (N=N), 1252, 1098 о.с (ClO₄), 620. Спектр ЯМР ¹H (CF₃COOH–CDCl₃), δ, м.д.: 2.25 с (6H, CH₃), 4.44 с (4H, CH₂), 7.19 д (4H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.37 д (4H_{аром}, J 11.2 Гц), 7.42 д.д (4H_{аром}, J 8.2, 7.9 Гц), 7.57 т (2H_{аром}, J 7.9 Гц), 7.78 д (4H_{аром}, J 8.8 Гц), 7.98–8.06 м (4H_{аром}), 8.17 д (4H_{аром}, J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CF₃COOH–CDCl₃), δ, м.д.: 26.1 (2C, CH₃), 68.1 (2C, CH₂), 121.8 (4C_{аром}), 124.7 (6C_{аром}), 126.8 (2C_{аром}), 127.1 (4C_{аром}), 127.5 (6C_{аром}), 129.0 (4C_{аром}), 129.4 (4C_{аром}), 139.1 (2C_{аром}), 143.1 (2C_{аром}), 147.0 (2C_{аром}), 153.0 (2C, N–C=N). Найдено, %: С 59.29; Н 4.27; N 13.15. C₄₂H₃₆N₈·2ClO₄. Вычислено, %: С 59.23; Н 4.26; N 13.16.

1,1'-([1,1'-Бифенил]-4,4'-диил)бис[3-(4-гидроксифенил)-5-фенил-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния-1] перхлорат (4c). Получен из 0.63 г со-

единения **3с**. Выход 0.444 г (52.0%), т.пл. 206°C (с разл.) (диоксан–H₂O). УФ спектр, λ_{max} , нм: 212, 264. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3450 (ОН), 1602 (C=N), 1499 (N=N), 1252, 1103 о.с (ClO₄), 620. Спектр ЯМР ¹H (CF₃COOH–CDCl₃), δ , м.д.: 4.59 с (4H, CH₂), 7.09 д (4H_{аром}, J 7.6 Гц), 7.56 т (2H_{аром}, J 7.9 Гц), 7.42 д.д (4H_{аром}, J 8.2, 7.9 Гц), 7.78 д (4H_{аром}, J 8.8 Гц), 7.96–8.09 м (12H_{аром}), 9.58 уш.с (2H, ОН). Спектр ЯМР ¹³C (CF₃COOH–CDCl₃), δ , м.д.: 68.1 (2C, CH₂), 116.3 (4C_{аром}), 121.8 (4C_{аром}), 124.7 (6C_{аром}), 126.9 (2C_{аром}), 128.0 (4C_{аром}), 128.5 (4C_{аром}), 129.5 (4C_{аром}), 139.3 (2C_{аром}), 142.4 (2C_{аром}), 147.1 (2C_{аром}), 152.9 (2C_{аром}), 158.2 (2C, N–C=N). Найдено, %: C 56.58; H 3.72; N 13.05. C₄₀H₃₂N₈O₂·2ClO₄. Вычислено, %: C 56.61; H 3.77; N 13.09.

1,1'-([1,1'-Бифенил]-4,4'-диил)бис[3-(4-метоксифенил)-5-фенил-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния-1] перхлорат (4d). Получен из 0.66 г соединения **3d**. Выход 0.494 г (56.0%), т.пл. 209°C (с разл.) (диоксан–H₂O). УФ спектр, λ_{max} , нм: 214, 265. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2965, 1601 (C=N), 1500 (N=N), 1252, 1104 о.с (ClO₄), 1033, 840. Спектр ЯМР ¹H (CF₃COOH–CDCl₃), δ , м.д.: 3.78 с (6H, OCH₃), 4.38 с (4H, CH₂), 7.34 т (4H_{аром}, J 8.2 Гц), 7.49–7.60 м (6H_{аром}), 7.61 д (4H_{аром}, J 8.2 Гц), 7.82–8.00 м (4H_{аром}), 8.02 д (4H_{аром}, J 8.2 Гц), 8.13 д (4H_{аром}, J 7.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CF₃COOH–CDCl₃), δ , м.д.: 55.5 (2C, OCH₃), 68.1 (2C, CH₂), 114.9 (4C_{аром}), 121.8 (4C_{аром}), 124.7 (6C_{аром}), 126.8 (2C_{аром}), 128.3 (4C_{аром}), 129.2 (4C_{аром}), 129.3 (4C_{аром}), 139.4 (2C_{аром}), 143.3 (2C_{аром}), 147.1 (2C_{аром}), 152.9 (2C_{аром}), 160.4 (2C, N–C=N). Найдено, %: C 57.59; H 4.13; N 12.65. C₄₂H₃₆N₈O₂·2ClO₄. Вычислено, %: C 57.55; H 4.10; N 12.68.

1,1'-([1,1'-Бифенил]-4,4'-диил)бис[3-(4-нитрофенил)-5-фенил-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния-1] перхлорат (4е). Получен из 0.69 г соединения **3е**. Выход 0.511 г (56.0%), т.пл. 209°C (с разл.) (диоксан–H₂O). УФ спектр, λ_{max} , нм: 202, 255. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1604 (C=N), 1547 с (асимм. NO₂), 1506 (N=N), 1355 с (симм. NO₂), 1248, 1112 о.с (ClO₄), 853. Спектр ЯМР ¹H (CF₃COOH–CDCl₃), δ , м.д.: 4.53 с (4H, CH₂), 7.43 д.д (4H_{аром}, J 8.2, 7.9 Гц), 7.57 т (2H_{аром}, J 7.9, 1.6 Гц), 7.78 д (4H_{аром}, J 8.8 Гц), 7.88–7.96 м (8H_{аром}), 8.03 д (4H_{аром}, J 8.8 Гц), 8.16 д (4H_{аром},

J 8.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CF₃COOH–CDCl₃), δ , м.д.: 70.2 (2C, CH₂), 117.3 (4C_{аром}), 121.8 (4C_{аром}), 124.6 (4C_{аром}), 124.7 (2C_{аром}), 126.2 (4C_{аром}), 126.8 (2C_{аром}), 129.2 (8C_{аром}), 139.4 (2C_{аром}), 140.5 (2C_{аром}), 143.3 (2C_{аром}), 148.4 (2C_{аром}), 155.9 (2C, N–C=N). Найдено, %: C 53.09; H 3.23; N 15.35. C₄₀H₃₀N₁₀O₄·2ClO₄. Вычислено, %: C 53.02; H 3.25; N 15.33.

1,1'-([1,1'-Бифенил]-4,4'-диил)бис[3-(4-хлорфенил)-5-фенил-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния-1] перхлорат (4f). Получен из 0.67 г соединения **3f**. Выход 0.402 г (45.2%), т.пл. 225°C (с разл.) (диоксан–H₂O). УФ спектр, λ_{max} , нм: 213, 264. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1598 (C=N), 1496 (N=N), 1099 о.с (ClO₄), 781, 495. Спектр ЯМР ¹H (CF₃COOH–CDCl₃), δ , м.д.: 4.42 с (4H, CH₂), 7.42 д.д (4H_{аром}, J 8.2, 7.9 Гц), 7.51–7.59 м (6H_{аром}), 7.78 д (4H_{аром}, J 8.8 Гц), 7.96–8.05 м (12H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (CF₃COOH–CDCl₃), δ , м.д.: 70.2 (2C, CH₂), 121.8 (4C_{аром}), 124.6 (6C_{аром}), 126.8 (2C_{аром}), 128.1 (4C_{аром}), 129.1 (8C_{аром}), 129.8 (4C_{аром}), 135.7 (2C_{аром}), 139.4 (2C_{аром}), 143.3 (2C_{аром}), 148.1 (2C_{аром}), 152.91 (2C, N–C=N). Найдено, %: C 53.79; H 3.34; N 12.58. C₄₀H₃₀Cl₂N₈·2ClO₄. Вычислено, %: C 53.83; H 3.38; N 12.55.

1,1'-([1,1'-Бифенил]-4,4'-диил)бис[3-(4-бромфенил)-5-фенил-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния-1] перхлорат (4g). Получен из 0.75 г соединения **3g**. Выход 0.473 г (48.2%), т.пл. 231°C (с разл.) (диоксан–H₂O). УФ спектр, λ_{max} , нм: 212, 261. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1597 (C=N), 1495 (N=N), 1096 о.с (ClO₄), 674. Спектр ЯМР ¹H (CF₃COOH–CDCl₃), δ , м.д.: 4.53 с (4H, CH₂), 7.42 д.д (4H_{аром}, J 8.2, 7.9 Гц), 7.56 т (2H_{аром}, J 7.9 Гц), 7.67 д (4H, J 8.7 Гц), 7.78 д (4H_{аром}, J 8.8 Гц), 7.96–8.11 м (12H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (CF₃COOH–CDCl₃), δ , м.д.: 70.2 (2C, CH₂), 121.8 (4C_{аром}), 124.6 (6C_{аром}), 126.8 (2C_{аром}), 128.1 (4C_{аром}), 129.1 (8C_{аром}), 129.8 (4C_{аром}), 135.7 (2C_{аром}), 139.4 (2C_{аром}), 143.3 (2C_{аром}), 148.1 (2C_{аром}), 152.9 (2C, N–C=N). Найдено, %: C 48.89; H 3.11; N 12.48. C₄₀H₃₀Br₂N₈·2ClO₄. Вычислено, %: C 48.95; H 3.08; N 11.42.

1,1'-([1,1'-Бифенил]-4,4'-диил)бис[3-(4-цианофенил)-5-фенил-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния-1] перхлорат (4h). Получен из 0.65 г соединения **3h**. Выход 0.450 г (51.5%), т.пл. 235°C (с разл.) (диоксан–H₂O). УФ спектр, λ_{max} , нм: 208,

253. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2247 (CN), 1601 (C=N), 1499 (N=N), 1099 о.с (ClO₄), 871. Спектр ЯМР ¹H (CF₃COOH–CDCl₃), δ , м.д.: 4.76 с (4H, CH₂), 7.42 д.д (4H_{аром}, J 8.2, 7.9 Гц), 7.78 д (4H_{аром}, J 8.8 Гц), 7.56 т (2H_{аром}, J 7.9 Гц), 7.97–8.12 м (16H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (CF₃COOH–CDCl₃), δ , м.д.: 69.8 (2C, CH₂), 112.3 (2C_{аром}), 118.5 (2C, CN), 121.8 (4C_{аром}), 124.6 (4C_{аром}), 126.8 (2C_{аром}), 127.3 (4C_{аром}), 129.2 (8C_{аром}), 132.1 (4C_{аром}), 139.5 (2C_{аром}), 143.3 (2C_{аром}), 146.4 (2C_{аром}), 152.9 (2C, N–C=N). Найдено, %: C 57.78; H 3.42; N 16.07. C₄₂H₃₀N₁₀·2ClO₄. Вычислено, %: C 57.74; H 3.46; N 16.03.

ВЫВОДЫ

Разработан удобный двухстадийный синтез 1,1'-([1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис(5-фенил-3-арил-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния) перхлоратов, исходя из фенилгидразонов замещенных бензальдегидов и дихлорида бис(дiazония) бензидина.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Тезикова Вероника Сергеевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1041-101X>

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

Мастерова Юлия Юрьевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5844-1576>

Идрис Тулфикар Джасим Идрис, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9377-1845>

Алалван Дхургхам Хани Кадхим, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4928-5233>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mariappan G., Korim R., Joshi N.M., Alam F., Hazarika R., Kumar D., Uriah T. *J. Adv. Pharm. Technol. Res.* **2010**, *1*, 396–400. doi 10.4103/0110-5558.76438
- Desai K.G., Desai K.R. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 1083–1089. doi 10.1002/jhet.5570430440
- Babu A.N., Nadendla R.R. *Asian J. Chem.* **2011**, *23*, 1349–1352.
- Saharan V.D., Mahajan S.S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 808–815. doi 10.1016/j.bmcl.2017.01.026
- Abdul-Reda N.A., Ameer S.R.A., Jihad R.S. *J. Pharm. Sci. Res.* **2018**, *10*, 983–988.
- Sah P., Bidawat P., Seth M., Gharu C.P. *Arab. J. Chem.* **2014**, *7*, 181–187. doi 10.1016/j.arabj.2010.10.023
- Shakir A., Adnan S. *Int. J. Pharm. Qual. Assur.* **2020**, *11*, 53–59. doi 10.25258/ijpqa.11.1.8
- Mariappan G., Korim R., Joshi N.M., Alam F., Hazarika R., Kumar D., Uriah T. *J. Adv. Pharm. Technol. Res.* **2010**, *1*, 396–400. doi 10.4103/0110-5558.76438
- Khalifa M.E., Elkhawass E.A., Pardede A., Nino-miya M., Tanaka K., Koketsu M. *Monatsh. Chem.* **2018**, *149*, 2195–2206. doi 10.1007/s00706-018-2302-z
- Bhardwaj S.D. *Asian J. Chem.* **1998**, *10*, 32–42.
- Turkoglu G., Akkoç S. *ChemistrySelect.* **2020**, *5*, 13469–13476. doi 10.1002/slct.202003498
- Plumb J.A., Milroy R., Kaye S.B. *Cancer Res.* **1989**, *49*, 4435–4440.
- Denizot F., Lang R. *J. Immunol. Methods.* **1986**, *89*, 271–277. doi 10.1016/0022-1759(86)90368-6
- Nga N.T.H., Ngoc T.T.B., Trinh N.T.M., Thuoc T.L., Thao D.T.P. *Anal. Biochem.* **2020**, *610*, ID 113937. doi 10.1016/j.ab.2020.113937
- Cole S.P.C. *Cancer Chemoth. Pharm.* **1986**, *17*, 259–263. doi 10.1007/BF00256695
- Henriques C., Moreira T.L.B., Maia-Brigagão C., Henriques-Pons A., Carvalho T.M.U., De Souza W. *Anal. Methods.* **2011**, *3*, 2148–2155. doi 10.1039/C1AY05219E
- Tezcan H., Uzluk E., Aksu M.L. *Spectrochim. Acta A.* **2008**, *70*, 973–982. doi 10.1016/j.saa.2007.10.010
- Uchiumi A., Takatsu A., Tanaka H. *Anal. Sci.* **1991**, *7*, 459–462. doi 10.2116/analsci.7.459
- Kuhn R., Trischman H. *Monatsh. Chem.* **1964**, *95*, 457–479. doi 10.1007/BF00901311
- Lipunova G.N., Fedorchenko T.G., Chupakhin O.N. *Russ. Chem. Rev.* **2013**, *82*, 701–734. doi 10.1070/RC2013v082n08ABEH004341
- Lipunova G.N., Fedorchenko T.G., Tsmokalyuk A.N., Chupakhin O.N. *Russ. Chem. Bull.* **2020**, *69*, 1203–1222. doi 10.1007/s11172-020-2892-6
- Katritzky A.R., Belyakov S.A. *Synthesis.* **1997**, 17–19. doi 10.1055/s-1997-1516
- Katritzky A.R., Belyakov S.A., Denisko O.V., Maran U., Dalal N.S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* **1998**, 611–616. doi 10.1039/a707561h
- Kostryukov S.G., Chernyaeva O.Y., Tanaseichuk B.S., Kozlov A.Sh., Pryanichnikova M.K., Burtasov A.A.

- Russ. Chem. Bull.* **2020**, 69, 1321–1328. doi 10.1007/s11172-020-2905-5
25. Kostryukov S.G., Balandina A.V., Kozlov A.S., Kraynov E.V., Pryanichnikova M.K., Chernyaeva O.Y., Akhmatova A.A., Lukshina Y.I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2020**, 90, 341–351. doi 10.1134/S1070363220030044
26. Turkoglu G., Akkoç S. *J. Mol. Struct.* **2020**, 1211, ID 128028. doi 10.1016/j.molstruc.2020.128028

Synthesis of 1,1'-([1,1'-Biphenyl]diyl-4,4')bis(3-aryl-5-phenylformazans) and 1,1'-([1,1'-Biphenyl]diyl-4,4')bis(3-aryl-5-phenyl-5,6-dihydro-1,2,4,5-tetrazinium-1) Perchlorates

S. G. Kostryukov*, V. S. Tezikova, A. Sh. Kozlov, Yu. Yu. Masterova,
T. D. I. Idris, and D. H. K. Alalvan

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

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

Received April 19, 2021; revised April 26, 2021; accepted April 27, 2021

New bis-formazans and bis-(5,6-dihydro-1,2,4,5-tetrazinium-1) perchlorates were obtained in high yields under mild conditions. 1,1'-([1,1'-biphenyl]diyl-4,4')bis(3-aryl-5-phenylformazans) were synthesized by reactions of diazo coupling of phenylhydrazones of *p*-substituted benzaldehydes with benzidine diazonium salts. 1,1'-([1,1'-Biphenyl]diyl-4,4')bis(3-aryl-5-phenyl-5,6-dihydro-1,2,4,5-tetrazinium-1) perchlorates were obtained from bis-formazans by reaction with formalin and perchloric acid in dioxane. The structure of bis-formazans and 5,6-dihydro-1,2,4,5-tetrazinium-1 perchlorates was confirmed by elemental analysis, UV, IR, ¹H and ¹³C NMR spectra.

Keywords: bis-formazans, diazo coupling, bis-5,6-dihydro-1,2,4,5-tetrazinium, perchlorate

СИНТЕЗ 3-АРОИЛПИРРОЛО- [1,2-*c*][4,1]БЕНЗОКСАЗЕПИН-1,2,4(6*H*)-ТРИОНОВ РЕАКЦИЕЙ 2-МЕТИЛЕНБЕНЗО[*e*][1,4]ОКСАЗЕПИН- 3-ОНОВ С ОКСАЛИЛХЛОРИДОМ

© 2021 г. А. А. Масливец, М. В. Дмитриев, А. Н. Масливец*

ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»,
Россия, 614990 Пермь, ул. Букирева, 15
*e-mail: koh2@psu.ru

Поступила в редакцию 25.03.2021 г.

После доработки 10.04.2021 г.

Принята к публикации 12.04.2021 г.

Взаимодействием ароилпировиноградных кислот с *o*-аминобензиловым спиртом синтезированы (*Z*)-2-(2-арил-2-оксоэтилиден)-1,5-дигидробензо[*e*][1,4]оксазепин-3(2*H*)-оны, реагирующие с оксалилхлоридом с образованием 3-ароилпирроло[1,2-*c*][4,1]бензоксазепин-1,2,4(6*H*)-трионов.

Ключевые слова: енаминокетон, 2-метилбензоксазепин-3-он, пирролобензоксазепинтрион, гетарено[*e*]пиррол-2,3-дион, РСА

DOI: 10.31857/S0514749221100062

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее доступным и удобным методом синтеза гетерено[*e*]пиррол-2,3-дионов является аннелирование пирролдионовым циклом гетероциклических енаминокетонов. Внутримолекулярной циклизацией β-оксалильных производных 2-метиленимидазолидина [1–3], полученных взаимодействием 2-метиленимидазолидинов и диэтилоксалата [1] или имидазол *N*-оксидов и эфиров ацетиленидикарбоновых кислот [2], а также рециклизацией имидазо[1,2-*b*]изоксазолов [3] синтезированы соответствующие имидазоло[*e*]пиррол-2,3-дионы [1–3]. Взаимодействием гетероциклических енаминокетонов (ряда изохинолина [4], 1,3-тиазина и 1,3-тиазолидина [5], 2-тиа-4-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ена [5], азепана [6], 1,4-бензоксазин-2-она [7–9], хиноксал-2-она [10–13], хиноксалина [14, 15], пиперазин-2-она [16], морфолин-2-она [17], хиназол-4-она [18]) с оксалилхлоридом получены соответствующие гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионы [4, 7–17] или 4-гетерилфуран-2,3-дионы [18], а также их смесь [14].

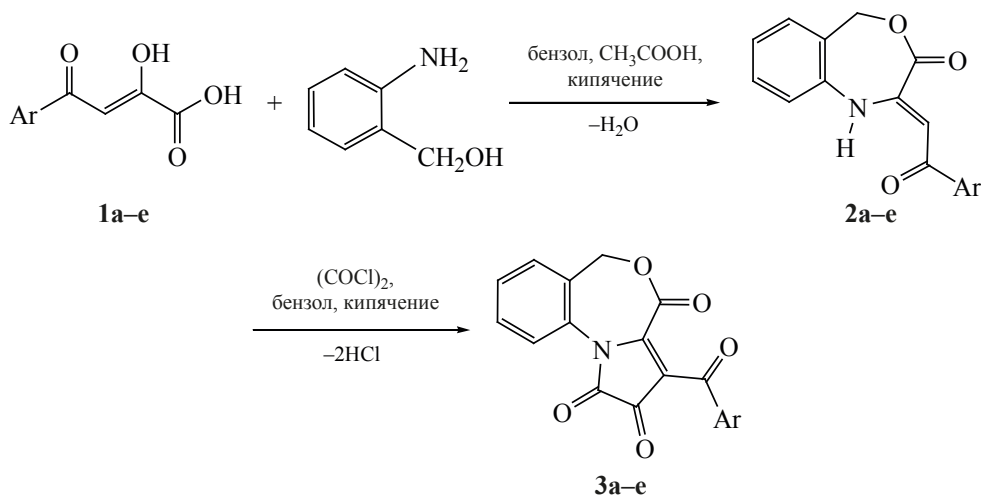
Нами синтезирован ряд новых гетероциклических енаминокетонов – замещенных 2-ацилметилбензо[*e*][1,4]оксазепин-3-онов и исследовано их взаимодействие с оксалилхлоридом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Взаимодействием ароилпировиноградных кислот **1a–e** с *o*-аминобензиловым спиртом в присутствии 2 эквивалентов уксусной кислоты при кипячении в бензоле в течение 5–6 ч получены (*Z*)-2-(2-арил-2-оксоэтилиден)-1,5-дигидробензо[*e*][1,4]оксазепин-3(2*H*)-оны **2a–e**, структура которых подтверждена методом рентгено-структурного анализа (РСА) на примере соединения **2b**. Соединения **2a, c** описаны ранее [19], соединения **2b, d, e** синтезированы нами впервые (схема 1).

Соединения **2a–e** – высокоплавкие ярко-желтые кристаллические вещества, легко растворимые в ДМСО, ДМФА, растворимые в ацетоне, этилацетате, хлороформе, 1,4-диоксане, толуоле, ацетонитриле, трудно растворимые в спиртах и аромати-

Схема 1



Ar = Ph (**a**), 4-BrC₆H₄ (**b**), 4-ClC₆H₄ (**c**), 4-MeC₆H₄ (**d**), 4-MeOC₆H₄ (**e**).

ческих углеводородах, нерастворимые в алканах и воде.

В ИК спектрах соединений **2a–e** присутствуют полосы валентных колебаний группы NH (3433–3442 см^{–1}), лактонной карбонильной группы C³=O (1727–1732 см^{–1}), ароильной карбонильной группы (1597–1600 см^{–1}), участвующей в образовании внутримолекулярной водородной связи (ВВС).

В спектрах ЯМР ¹H соединений **2a–e**, кроме сигналов протонов метиленовых групп оксазепинового цикла и протонов ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют синглет метинового протона (6.55–6.62 м.д.) и синглет протона группы NH (12.80–13.00 м.д.).

Для однозначного подтверждения структуры бензоксазепинов **2** выполнен РСА соединения **2b**.

По данным РСА соединение **2b** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной груп-

пе ромбической сингонии (рис. 1). Оксазепиновый цикл находится в конформации *искаженная ванна*. Енаминоновый фрагмент приблизительно плоский, аминогруппа образует внутримолекулярную водородную связь с карбонильной группой ароильного фрагмента: N¹–H¹ 0.84(2), H¹...O³ 1.91(4), N¹...O³ 2.612(5) Å, угол N¹H¹O³ 139(5)°. Значимые межмолекулярные укороченные контакты в кристалле отсутствуют.

При взаимодействии бензоксазепинов **2a–e** с оксалилхлоридом, взятым в соотношении 1:1.1, и проводимом при кипячении в бензоле в течение 50–60 мин, образуются искомые 3-ароилпироло[1,2-с][4,1]бензоксазепин-1,2,4(6H)-трионы **3a–e**, структура которых подтверждена методом РСА на примере соединения **3b**. Соединения **3a–c** описаны ранее [20], соединения **3d, e** синтезированы нами впервые.

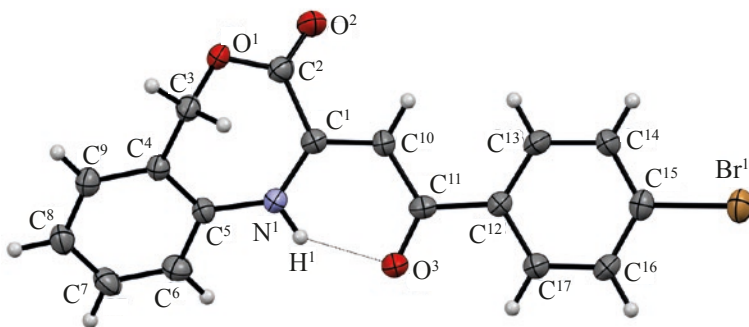


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **2b** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30% вероятности

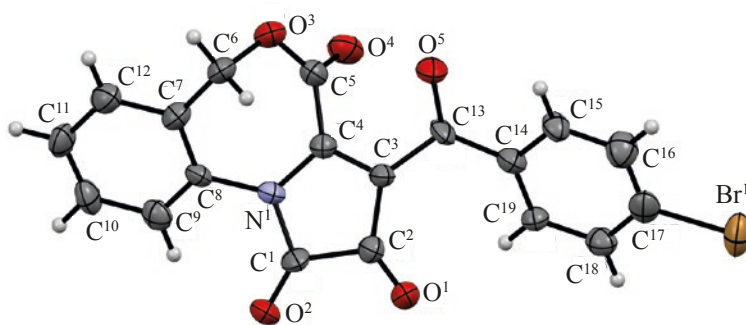


Рис. 2. Общий вид молекулы соединения **3b** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности

Соединения **3a–e** – высокоплавкие красные кристаллические вещества, легкорастворимые в ДМСО, ДМФА, растворимые в ацетоне, этилацетате, хлороформе, 1,4-диоксане, ацетонитриле, трудно растворимые в толуоле и ароматических углеводородах, нерастворимые в алканах, реагирующие с водой и спиртами.

В ИК спектрах соединений **3a–e** присутствуют полосы валентных колебаний лактамной карбонильной группы $C^1=O$ ($1777\text{--}1783\text{ см}^{-1}$), лактонной карбонильной группы $C^4=O$ ($1732\text{--}1755\text{ см}^{-1}$), кетонной карбонильной группы $C^2=O$ ($1720\text{--}1732\text{ см}^{-1}$), ароильной карбонильной группы ($1600\text{--}1652\text{ см}^{-1}$).

В спектрах ЯМР ^1H соединений **3a–e**, кроме протонов ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют дублеты метиленовых протонов ($5.31\text{--}5.38$ и $5.90\text{--}5.97$ м.д.).

Для однозначного подтверждения структуры пирролобензоксазепинонов **3** выполнен РСА соединения **3b**.

Две кристаллографически независимые молекулы соединения **3b** кристаллизуются в centrosymmetric пространственной группе триклинной сингонии в виде сольвата с одной молекулой хлороформа (на рис. 2 молекула хлороформа и вторая независимая молекула **3b** не изображены для облегчения восприятия). Оксазепиновые циклы в обеих молекулах находятся в конформации *искаженная ванна*, как и в молекуле исходного бензоксазепин-3-она.

По-видимому, при указанном взаимодействии происходит замыкание пирролдионового цикла ввиду его большей термодинамической устойчивости по сравнению с альтернативным фурандионовым циклом.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры полученных соединений записаны на спектрофотометре Perkin Elmer Spectrum Two (США) в виде пасты в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записывали на спектрометре Bruker Avance III HD 400 [400 и 100 МГц соответственно] (Швейцария), внутренний стандарт – ГМДС. Элементный анализ выполняли на анализаторе vario Micro cube (Германия). Индивидуальность синтезированных соединений подтверждали методом ТСХ на пластинах Merck Silica gel 60 F₂₅₄ (Германия), элюенты – толуол, этилацетат, толуол–этилацетат, 5:1, проявляли парами иода и УФ излучением 254 нм.

Исходные бензо[*e*][1,4]оксазепин-3(2*H*)-оны **2a–e** синтезированы модифицированным известным методом [19]. Остальные реактивы и растворители получены из коммерческих источников (Alfa Aesar, Merck Life Science LLC).

Рентгеноструктурное исследование соединений **2b и **3b**.** Набор экспериментальных отражений образцов соединений получен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby (Agilent Technologies) с CCD-детектором по стандартной методике [MoK_α -излучение, 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [21]. Структуры расшифрованы с помощью программы SHELXS [22] и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов (МНК) по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL [23] с графическим интерфейсом OLEX2 [24]. Атомы водорода включены в уточнение в модели *наездника* (за исключением атома водорода группы NH, уточненного независимо в изотропном приближении).

(Z)-2-(2-Оксо-2-фенилэтилиден)-1,5-дигидробензо[е][1,4]оксазепин-3(2H)-он (2a). К раствору 5.00 г (26 ммоль) бензоилпировиноградной кислоты в 100 мл бензола добавляли 2.98 мл (52 ммоль) уксусной кислоты и 3.20 г (26 ммоль) *о*-аминобензилового спирта, кипятили с насадкой Дина–Старка 6 ч (до прекращения выделения воды), растворитель удаляли, остаток затирали этиловым спиртом, осадок отфильтровывали. Выход 2.98 г (41%), т.пл. 164–166°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3433 (NH), 1727 (CO), 1597 (COC₆H₅). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 5.36 с (2H, CH₂), 6.56 с (1H, CH=), 7.23 т.д (1H, C⁷H, *J* 7.4, 1.3 Гц), 7.41–7.67 м (6H, C⁶H + C⁸⁻⁹H + 2 *м*-CH + *n*-CH в C₆H₅), 8.02 д (2H, 2 *о*-CH в COC₆H₅, *J* 7.0 Гц), 12.83 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 67.0 (C⁵H₂), 96.4, 121.0, 125.0, 127.3, 127.4, 128.8, 129.5, 130.9, 132.5, 138.0, 139.0, 150.4, 164.1 (C³=O), 190.0 (COPh). Найдено, %: C 73.19; H 4.76; N 4.96. C₁₇H₁₃NO₃. Вычислено, %: C 73.11; H 4.69; N 5.02.

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

(Z)-2-[2-(4-Бромфенил)-2-оксоэтилиден]-1,5-дигидробензо[е][1,4]оксазепин-3(2H)-он (2b). Получен из 5 г соединения **1b**. Выход 2.77 г (42%), т.пл. 166–167°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3435 (NH), 1727 (CO), 1597 (COC₆H₄). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 5.35 с (2H, CH₂), 6.54 с (1H, CH=), 7.24 т.д (1H, C⁷H, *J* 7.4, 1.3 Гц), 7.42–7.54 м (3H, C⁶H + C⁸⁻⁹H), 7.73 д (2H, *n*-BrC₆H₄, *J* 8.6 Гц), 7.96 д (2H, 2 *о*-CH в COC₆H₄Br-4, *J* 8.7 Гц), 12.80 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 67.0 (C⁵H₂), 96.2, 121.1, 125.1, 126.5, 127.5, 129.4, 129.5, 130.9, 131.8, 137.1, 138.9, 150.8, 164.0 (C³=O), 188.7 (COPh). Найдено, %: C 57.08; H 3.45; Br 22.22; N 3.81. C₁₇H₁₂BrNO₃. Вычислено, %: C 57.01; H 3.38; Br 22.31; N 3.91.

Ромбическая сингония, пространственная группа Pbc_a, C₁₇H₁₂BrNO₃, *M* 358.19, *a* 12.529(3) Å, *b* 7.2536(17) Å, *c* 32.242(6) Å, *V* 2930.1(12) Å³, *Z* 8, *d*_{выч} 1.624 г/см³, μ 2.818 мм⁻¹. Окончательные параметры уточнения: *R*₁ 0.0575 [для 1860 отражений с *I* > 2σ(*I*)], *wR*₂ 0.1673 (для всех 3604 независимых отражений), *S* 1.036.

(Z)-2-[2-(4-Хлорфенил)-2-оксоэтилиден]-1,5-дигидробензо[е][1,4]оксазепин-3(2H)-он (2c).

Получен из 5 г соединения **1c**. Выход 3.11 г (45%), т.пл. 166–167°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3433 (NH), 1727 (CO), 1597 (COC₆H₄). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 5.36 с (2H, CH₂), 6.55 с (1H, CH=), 7.24 т (1H, C⁷H, *J* 7.4 Гц), 7.40–7.58 м (5H, C⁶H + C⁸⁻⁹H + 2 *м*-CH в C₆H₄Cl-*n*), 8.04 д (2H, 2 *о*-CH в COC₆H₄Cl-4, *J* 8.3 Гц), 12.80 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 66.9 (C⁵H₂), 96.2, 121.1, 125.1, 127.5, 128.9, 129.3, 129.5, 130.9, 136.7, 137.4, 138.9, 150.7, 164.0 (C³=O), 188.5 (COPh). Найдено, %: C 65.14; H 3.94; Cl 11.19; N 4.40. C₁₇H₁₂ClNO₃. Вычислено, %: C 65.08; H 3.86; Cl 11.30; N 4.46.

(Z)-2-[2-(4-Толлил)-2-оксоэтилиден]-1,5-дигидробензо[е][1,4]оксазепин-3(2H)-он (2d). Получен из 5 г соединения **1d**. Выход 2.77 г (39%), т.пл. 189–190°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3442 (NH), 1732 (CO), 1600 (COC₆H₄). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 2.45 с (3H, CH₃), 5.21 с (2H, CH₂), 6.62 с (1H, CH=), 7.19–7.29, 7.34–7.40 м.м (3H, C⁶H + C⁸⁻⁹H), 7.30 д (2H, 2 *м*-CH в C₆H₄CH₃-*n*, *J* 8.0 Гц), 7.44 т.д (1H, C⁷H, *J* 7.7, 1.5 Гц), 7.91 д (2H, 2 *о*-CH в C₆H₄CH₃-*n*, *J* 8.3 Гц), 13.00 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 21.0 (CH₃), 67.1 (C⁵H₂), 97.1, 97.1, 120.4, 124.3, 126.4, 127.1, 127.2, 127.2, 128.7, 128.7, 128.8, 130.6, 135.5, 139.2, 142.7, 149.3, 164.0 (C³=O), 190.7 (COPh). Найдено, %: C 73.78; H 5.25; N 4.75. C₁₈H₁₅NO₃. Вычислено, %: C 73.71; H 5.15; N 4.78.

(Z)-2-[2-(4-Метоксифенил)-2-оксоэтилиден]-1,5-дигидробензо[е][1,4]оксазепин-3(2H)-он (2e). Получен из 5 г соединения **1e**. Выход 2.44 г (35%), т.пл. 164–166°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3416 (NH), 1728 (CO), 1600 ш (COC₆H₄). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 3.88 с (3H, OCH₃), 5.18 с (2H, CH₂), 6.58 с (1H, CH=), 6.96 д (2H, 2 *м*-CH в C₆H₄CH₃-4, *J* 8.9 Гц), 7.10–7.33 м (3H, C⁶H + C⁸⁻⁹H), 7.41 т.д (1H, C⁷H, *J* 7.9, 1.6 Гц), 7.97 д (2H, 2 *о*-CH в C₆H₄CH₃-*n*, *J* 8.9 Гц), 12.94 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 55.0 (OCH₃), 67.1 (C⁵H₂), 97.0, 113.4, 120.3, 124.2, 126.4, 128.7, 129.3, 130.6, 130.9, 139.3, 149.0, 162.8 (COPh), 164.1 (C³=O), 189.7 (COPh). Найдено, %: C 69.89; H 4.89; N 4.53. C₁₈H₁₅NO₄. Вычислено, %: C 69.89; H 4.89; N 4.53.

3-Бензоилпирроло[1,2-с][4,1]бензоксазепин-1,2,4(6H)-трион (3a). К раствору 2.79 г (10 ммоль)

соединения **2a** в 40 мл безводного бензола при перемешивании добавляли раствор 1.10 мл (11 ммоль) оксалилхлорида в 5 мл безводного бензола, кипятили 50 мин, охлаждали. Красный кристаллический осадок отфильтровывали, сушили под вакуумом. Выход 2.93 г (88%), т.пл. 212–213°C (C₆H₆). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1781 (C¹=O), 1755 (C⁴=O), 1720 (C²=O), 1652 (COPh). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 5.37, 5.96 д.д (2H, CH₂, *J* 12.2 Гц), 7.46 т.д (1H, C⁸H, *J* 7.2, 1.7 Гц), 7.57 т (2H, *J* 7.6 Гц), 7.63–7.75 м (4H), 7.98 д (2H, *J* 7.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 67.1 (C⁶H₂), 113.8, 124.4, 127.7, 128.6, 129.0, 129.4, 130.3, 130.9, 133.6, 133.9, 136.6, 154.5, 159.7, 160.6 (C¹O, C^{3a}H, C⁴O), 177.7 (C²O), 186.7 (COPh). Найдено, %: C 68.57; H 3.45; N 4.12. C₁₉H₁₁NO₅. Вычислено, %: C 68.47; H 3.33; N 4.20.

Соединения **3b–e** получены аналогично.

3-(4-Бромбензоил)пирроло[1,2-с][4,1]бензоксазепин-1,2,4(6H)-трион (3b). Получен из 3.58 г соединения **2b**. Выход 3.79 г (92%), т.пл. 212–213°C (C₆H₆). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1783 (C¹=O), 1751 (C⁴=O), 1728 (C²=O), 1661 (COPh). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 5.38, 5.94 д.д (2H, CH₂, *J* 11.2 Гц), 7.47 т.д (1H, C⁸H, *J* 7.4, 2.3 Гц), 7.70 т (3H_{аром}, *J* 8.0 Гц), 7.80 д (2H, 4-BrC₆H₅, *J* 8.5 Гц), 7.91 д (2H, 4-BrC₆H₅, *J* 8.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 67.7 (C⁶H₂), 113.8, 124.9, 128.3, 128.7, 128.8, 129.5, 130.9, 131.4, 131.8, 132.3, 134.0, 136.1, 155.0, 160.5, 161.0 (C¹O, C^{3a}H, C⁴O), 177.9 (C²O), 186.2 (COPh). Найдено, %: C 55.44; H 2.55; Br 19.27; N 3.27. C₁₉H₁₀BrNO₅. Вычислено, %: C 55.36; H 2.45; Br 19.38; N 3.40.

Триклинная сингония, пространственная группа *P*-1, 2(C₁₉H₁₀BrNO₅)·CHCl₃, *M* 943.75, *a* 9.2896(16) Å, *b* 13.441(3) Å, *c* 15.223(3) Å, α 83.067(17), β 78.059(16), γ 86.607(15)°, *V* 1844.9(6) Å³, *Z* 2, *d*_{выч} 1.699 г/см³, μ 2.478 мм⁻¹. Окончательные параметры уточнения: *R*₁ 0.1287 [для 3223 отражений с *I* > 2σ(*I*)], *wR*₂ 0.4232 (для всех 8624 независимых отражений), *S* 1.069.

3-(4-Хлорбензоил)пирроло[1,2-с][4,1]бензоксазепин-1,2,4(6H)-трион (3c). Получен из 3.13 г соединения **2c**. Выход 3.16 г (86%), т.пл. 216–217°C (C₆H₆). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1782 (C¹=O), 1751 (C⁴=O), 1728 (C²=O), 1660 (COPh). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 5.31, 5.90 д.д (2H, CH₂, *J*

15.5 Гц), 7.40 т.д (1H, C⁸H, *J* 7.2, 2.1 Гц), 7.55–7.68 м (5H), 7.93 д (2H, 4-ClC₆H₅, *J* 8.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 67.2 (C⁶H₂), 113.4, 124.4, 127.8, 128.8, 129.0, 130.4, 130.9, 131.2, 133.5, 135.3, 139.0, 154.5, 160.0, 160.5 (C¹O, C^{3a}H, C⁴O), 177.5 (C²O), 185.5 (COPh). Найдено, %: C 62.19; H 2.79; Cl 9.52; N 3.80. C₁₉H₁₀ClNO₅. Вычислено, %: C 62.06; H 2.74; Cl 9.64; N 3.81.

3-(4-Метилбензоил)пирроло[1,2-с][4,1]бензоксазепин-1,2,4(6H)-трион (3d). Получен из 2.93 г соединения **2d**. Выход 3.16 г (91%), т.пл. 220–221°C (C₆H₆). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1775 (C¹=O), 1740 ш (C⁴=O), 1729 ш (C²=O), 1630 (COPh). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 2.42 с (3H, CH₃), 5.35, 5.97 д.д (2H, CH₂, *J* 10.4 Гц), 7.37 д (2H, *n*-CH₃C₆H₅, *J* 7.9 Гц), 7.46 т.д (1H, C⁸H, *J* 7.3, 1.7 Гц), 7.64–7.74 м (3H), 7.89 д (2H, *J* 8.1 Гц, *n*-CH₃C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 21.8 (CH₃), 67.6 (C⁶H₂), 114.6, 124.9, 128.2, 129.5, 129.7, 130.1, 130.8, 131.4, 134.1, 134.6, 145.1, 155.0, 159.9, 161.1 (C¹O, C^{3a}H, C⁴O), 178.3 (C²O), 186.7 (COPh). Найдено, %: C 69.27; H 3.83; N 3.93. C₂₀H₁₃NO₅. Вычислено, %: C 69.16; H 3.77; N 4.03.

3-(4-Метоксибензоил)пирроло[1,2-с][4,1]бензоксазепин-1,2,4(6H)-трион (3e). Получен из 3.09 г соединения **2e**. Выход 3.49 г (96%), т.пл. 225–226°C (C₆H₆). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1777 (C¹=O), 1732 ш (C⁴=O, C²=O), 1620 (COPh). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 3.89 с (3H, OCH₃), 5.35, 5.96 д.д (2H, CH₂, *J* 12.3 Гц), 7.09 д (2H, *n*-OCH₃C₆H₅, *J* 8.8 Гц), 7.45 т.д (1H, C⁸H, *J* 7.3, 1.7 Гц), 7.64–7.77 м (3H), 7.97 д (2H, *n*-OCH₃C₆H₅, *J* 8.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 56.2 (COCH₃), 67.6, 114.4, 114.9, 124.9, 128.1, 129.5, 129.9, 130.8, 131.4, 132.5, 134.2, 155.0, 159.6, 161.2 (C¹O, C^{3a}H, C⁴O), 164.4 (COCH₃), 178.4 (C²O), 185.5 (COPh). Найдено, %: C 66.19; H 3.70; N 3.80. C₂₀H₁₃NO₆. Вычислено, %: C 66.12; H 3.61; N 3.86.

Результаты РСА зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номерами CCDC 2072458 (**2b**) и 2072459 (**3b**) и могут быть запрошены по адресу: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif

ВЫВОДЫ

При взаимодействии (Z)-2-(2-арил-2-оксоэтилен)-1,5-дигидробензо[*e*][1,4]оксазепин-3(2H)-

онов с оксалилхлоридом образуются 3-ароилпирроло[1,2-с][4,1]бензоксазепин-1,2,4(6*H*)-трионы. Описываемая реакция представляет собой новый способ построения функционализированной системы пирроло[2,1-с]оксазин-1,6,7(6*H*)-триона.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках научного проекта № 19-13-00290.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Масливец Анна Андреевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0555-0231>

Дмитриев Максим Викторович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8817-0543>

Масливец Андрей Николаевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7148-4450>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jones R.S., Patel P., Hirst S.C., Smallridge M.J. *Tetrahedron*. **1998**, *54*, 6191–6200. doi 10.1016/S0040-4020(98)00312-3
2. Jones R.C., Martin J.N., Smith P., Gelbrich T., Light M.E., Hursthouse M.B. *Chem. Commun.* **2000**, *19*, 1949–1950. doi 10.1039/B005530L
3. Chukanov N.V., Popov S.A., Romanenko G.V., Reznikov V.A. *Tetrahedron*. **2008**, *64*, 7432–7436. doi 10.1016/j.tet.2008.05.038
4. Sano T., Toda J., Machera N., Tsuda Y. *Canad. J. Chem.* **1987**, *65*, 94. doi 10.1139/v87-015
5. Bhattia S.H., Davies G.M., Hitchcock P.B., Loakes D. and Young D.W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*. **1999**, *17*, 2449–2454. doi 10.1039/A904482E
6. Cheng Y., Yang H.B., Huang Z.T., Wang M.X. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1757–1759. doi 10.1016/S0040-4039(00)02357-1
7. Масливец А.Н., Машевская И.В., Красных О.П., Шуров С.Н., Андрейчиков Ю.С. *ЖОрХ*. **1992**, *28*, 2545. [Maslivets A.N., Mashevskaya I.V., Krasnykh O.P., Shurov S.N., Andreichikov Y.S. *Zh. Org. Khim.* **1992**, *28*, 2545.]
8. Толмачева И.А., Машевская И.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2001**, *37*, 630–631. [Tolmacheva I.A., Mashevskaya I.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 596–597.] doi 10.1023/A:1012458608681
9. Семенова Т.Д., Красных О.П. *ЖОрХ*. **2005**, *41*, 1245–1250. [Semenova T.D., Krasnykh O.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 1222–1227.] doi 10.1007/s11178-005-0321-9
10. Машевская И.В., Махмудов Р.Р., Александрова Г.А., Головнина О.В., Дувалов А.В., Масливец А.Н. *Хим.-фарм. ж.* **2001**, *35*, 20–21.
11. Боздырева К.С., Смирнова И.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2005**, *41*, 1101–1108. [Bozdyreva K.S., Smirnova I.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 1081–1088.] doi 10.1007/s11178-005-0296-6
12. Толмачева И.А., Машевская И.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2002**, *38*, 303–307. [Tolmacheva I.A., Mashevskaya I.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 281–285.] doi 10.1023/A:1015590306099
13. Алиев З.Г., Масливец А.Н., Головнина О.В., Красных О.П., Атовмян Л.О. *ЖСХ*, **2002**, *43*, 576–579.
14. Силайчев П.С., Крючкова М.А., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2009**, *45*, 1734–1735. [Silaichev P.S., Kryuchkova M.A., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 1730–1731.] doi 10.1134/S1070428009110293
15. Востров Е.С., Гилев Д.В., Масливец А.Н. *ХТС*. **2004**, *40*, 629–630. [Vostrov E.S., Gilev D.V., Maslivets A.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40*, 532–533.] doi 10.1023/B:COHC.0000033556.58356.5c
16. Червяков А.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2013**, *49*, 956–957. [Chervyakov A.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 943–944.] doi 10.1134/S1070428013060286
17. Третьяков Н.А., Дмитриев М.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 1203–1210. [Tret'yakov N.A., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1–7.] doi 10.1134/S1070428020080060
18. Масливец А.Н., Лисовенко Н.Ю., Головнина О.В., Востров Е.С., Тарасова О.П. *ХТС*. **2000**, *36*, 556–558. [Maslivets A.N., Lisovenko N.Yu., Golovnina O.V., Vostrov E.S., Tarasova O.P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, *36*, 483–484.] doi 10.1007/BF02269553
19. Масливец А.Н., Кистанова Н.С., Боздырева К.С., Масливец О.А. *ХТС*. **2003**, *2*, 302–303. [Maslivets A.N., Kistanova N.S., Bozdyreva K.S., Maslivets O.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, 271–272.] doi 10.1023/A:1023745130546
20. Кистанова Н.С., Машевская И.В., Боздырева К.С., Масливец А.Н. *ХТС*. **2003**, *39*, 773. [Kistanova N.S., Mashevskaya I.V., Bozdyreva K.S., Maslivets A.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, *39*, 673–674.] doi 10.1023/A:1025170821406

21. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171.NET).
22. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A.* **2008**, *64*, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930
23. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
24. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726

Synthesis of 3-Aroylpyrrolo[1,2-*c*][4,1]benzoxazepine-1,2,4(6*H*)-triones by the Reaction of 2-Methylenbenzo[*e*][1,4]-oxazepin-3-one with Oxalyl Chloride

A. A. Maslivets, M. V. Dmitriev and A. N. Maslivets*

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

*e-mail: koh2@psu.ru

Received March 25, 2021; revised April 10, 2021; accepted April 12, 2021

By the reaction of aroylpyruvic acids with (2-aminophenyl)methanol synthesized (*Z*)-2-(2-oxo-2-phenylethylidene)-1,5-dihydrobenzo[*e*][1,4]oxazepin-3(2*H*)-ones which form 3-aroylpyrrolo[1,2-*c*][4,1]-benzoxazepine-1,2,4(6*H*)-triones by the reaction with oxalyl chloride.

Keywords: enaminketone, 2-methylenebenzoxazepine-3-one, pyrrolobenzoxazepinetriones, oxalyl chloride, hetareno[*e*]pyrrole, X-ray diffraction

СИНТЕЗ И СПЕКТРАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА *трет*-БУТИЛЗАМЕЩЕННОГО ТРИИЗОИНДОДИМЕТЕНА И ЕГО КОМПЛЕКСОВ С БОРОМ

© 2021 г. А. И. Коптяев, Т. А. Румянцева, Д. В. Тюрин, В. Е. Майзлиш,
В. В. Александровский, Н. Е. Галанин*

ФГБОУ ВО «Ивановский государственный химико-технологический университет»,
Россия, 153000 Иваново, просп. Шереметевский, 7
*e-mail: nik-galanin@yandex.ru

Поступила в редакцию 01.04.2021 г.

После доработки 12.04.2021 г.

Принята к публикации 16.04.2021 г.

Нагревание 4-*трет*-бутилфталимида с ацетатом цинка приводит к образованию смеси нескольких соединений. После обработки смеси серной кислотой из нее выделен 5(6)-*трет*-бутил-3-{[5(6)-*трет*-бутил-3-{[5(6)-*трет*-бутил-1-гидрокси-1-метил-1*H*-изоиндол-3-ил]метил}изоиндолин-1-илиден]-метил}-1*H*-изоиндол-1-он. При его взаимодействии с $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ в присутствии Et_3N в о-ксилоле образуются 2 комплекса бора – 5(6)-*трет*-бутил-3-{[5(6)-*трет*-бутил-3-{[5(6)-*трет*-бутил-1-гидрокси-1-метил-1*H*-изоиндол-3-ил]метил}-2-(дифторборил)изоиндолин-1-илиден]метил}-1*H*-изоиндол-1-он и 5(6)-*трет*-бутил-3-{[2(3),11(12)-ди-*трет*-бутил-7-фтор-5-метил-5*H*-5,15-(азено)бензо[7,8][1,3,2]-оксазаборино[4,3-*a*]изоиндол-9(7*H*)-илиден]метил}-1*H*-изоиндол-1-он. Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии. Сделано предположение о возможности *E,Z*-таутомерии полученных соединений. Изучены их спектрально-люминесцентные свойства. Относительные квантовые выходы флуоресценции закономерно увеличиваются при уменьшении числа степеней свободы молекул. На основании расчетов энергий вертикальных переходов методом TDDFT с использованием функционала SPW91LDA и базисного набора def2-TZVP сделан вывод о преобладании в растворах соединений определенных таутомерных форм.

Ключевые слова: триизоиндодиметен, комплексы бора, спектральные свойства, флуоресценция, квантово-химические расчеты

DOI: 10.31857/S0514749221100074

ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее изучаемых в настоящее время групп нециклических полипиррольных соединений является группа комплексов бора с дипиррометенами или BODIPY [1, 2]. Эти соединения обладают уникальными спектрально-люминесцентными свойствами, а именно – малыми стоксовыми сдвигами, высокими квантовыми выходами флуоресценции, резкими пиками возбуждения и эмиссии, способствующими общей высокой ярко-

сти [3–5], что позволяет использовать их в сенсорике [6], фотовольтаике [7], нелинейной оптике [8] и других областях.

Важной задачей модификации BODIPY является расширение их ароматической системы с целью длинноволнового смещения максимума поглощения красителя либо в зону «терапевтического окна», либо в ближнюю ИК область (660–800 нм). Этот спектральный диапазон представляет наибольший интерес как для фотодинамической тера-

пии (ФДТ) онкологических заболеваний [9], так и для изготовления устройств OLED [10].

Расширения системы сопряжения можно достичь бензоаннелированием 2 пиррольных фрагментов BODIPY, что приводит к батохромному смещению максимума поглощения красителя в среднем на 60–80 нм [11, 12]. Можно ожидать, что увеличение количества изоиндольных фрагментов до 3 приведет к еще большему расширению системы сопряжения и, как следствие, к дальнейшему батохромному сдвигу полос поглощения.

Известно, что при темплатном синтезе тетрабензопорфиринов реакцией фталимидов с ацетатами металлов в качестве промежуточных продуктов образуются, в числе прочих, нециклические трехзвенные продукты конденсации – триизоиндодиметены [13, 14]. Они могут быть использованы в качестве структурных блоков для получения низкосимметричных тетрабензопорфиринов [14], однако свойства этих соединений исследованы лишь в малой степени, а информации об их комплексах с бором в литературе нами не обнаружено. В этой связи целью настоящей работы явился синтез высокорастворимого *трет*-бутилзамещенного триизоиндодиметена и комплексов бора на его основе и исследование спектральных свойств синтезированных соединений экспериментальными и теоретическими (TDDFT) методами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Конденсацию 4-*трет*-бутилфталимида (1) с ацетатом цинка проводили сплавлением смеси компонентов при температуре 245°C в течение 1 ч. При этом образуется несколько веществ, обладающих высокой растворимостью в органических растворителях. Из смеси, после обработки ее серной кислотой, колоночной хроматографией были выделены 3 соединения – известные 5(6)-*трет*-бутил-3-{[5(6)-*трет*-бутил-1-гидрокси-1-метил-1*H*-изоиндол-3-ил]метилен}изоиндолин-1-он (2) [15] (выход 15%) и тетра(4-*трет*-бутилбензо)-порфирин (4) [16] (выход 3%), а также целевой продукт – ранее неизвестный 5(6)-*трет*-бутил-3-{[5(6)-*трет*-бутил-3-{[5(6)-*трет*-бутил-1-гидрокси-1-метил-1*H*-изоиндол-3-ил]метилен}изоиндолин-1-илиден]метил}-1*H*-изоиндол-1-он (3) (выход 30%) (схема 1).

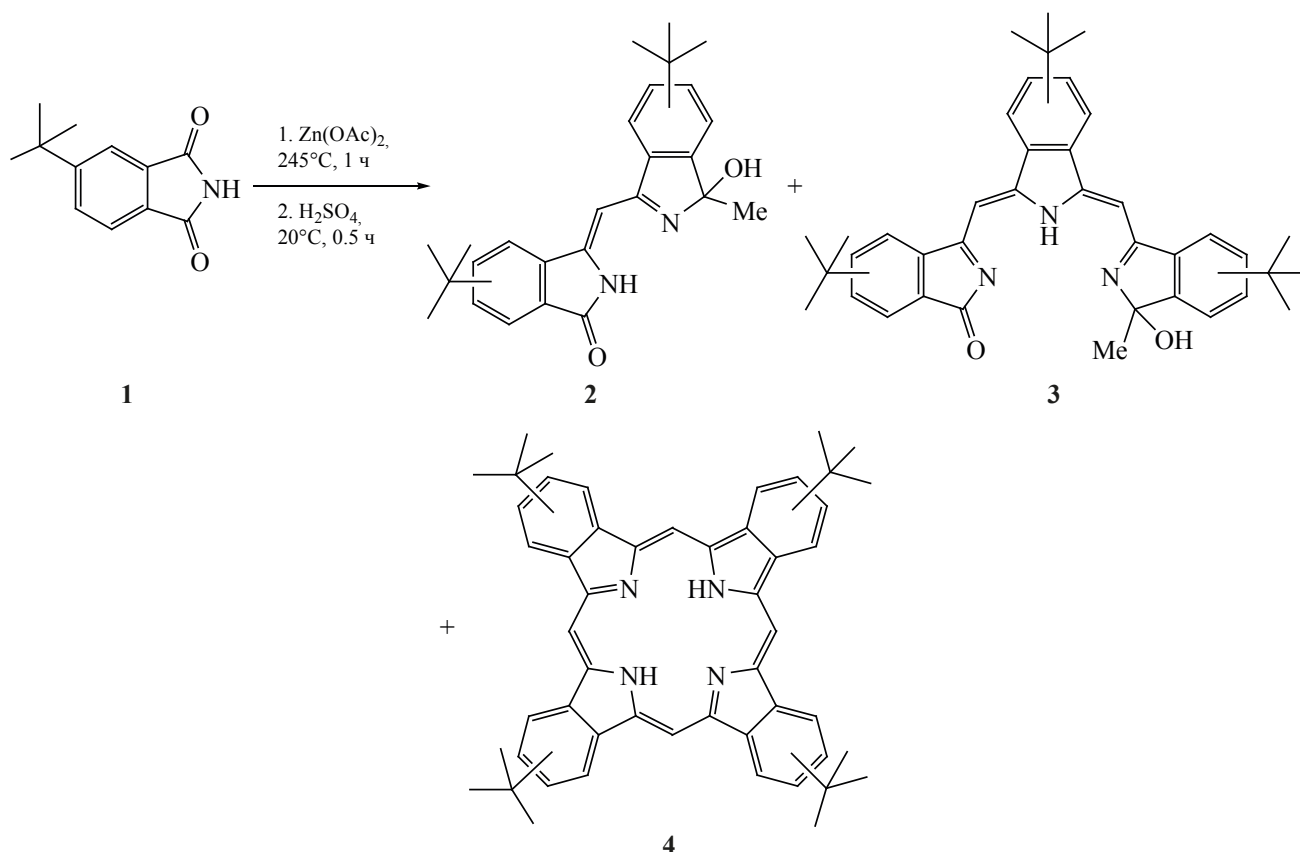
Соединение 3 было использовано для получения комплексных соединений с бором. Синтез комплексов осуществляли взаимодействием соединения 3 с $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ в присутствии триэтиламина в *о*-ксилоле при кипении в течение 4 ч. Как было установлено, при этом образуются 2 соединения – 5(6)-*трет*-бутил-3-{[5(6)-*трет*-бутил-3-{[5(6)-*трет*-бутил-1-гидрокси-1-метил-1*H*-изоиндол-3-ил]метилен}-2-(дифторборил)изоиндолин-1-илиден]метил}-1*H*-изоиндол-1-он (5) с выходом 50% и продукт его дегидрофторирования, 5(6)-*трет*-бутил-3-{[2(3),11(12)-ди-*трет*-бутил-7-фтор-5-метил-5*H*-5,15-(азено)бензо[7,8][1,3,2]оксазаборино[4,3-*a*]изоиндол-9(7*H*)-илиден]метил}-1*H*-изоиндол-1-он (6) с выходом около 30% (схема 2).

Смесь соединений была разделена колоночной хроматографией. Соединение 5 является веществом фиолетового цвета, а комплекс 6 – зеленого. Состав и строение соединений 3, 5, 6 подтверждали комплексом физико-химических методов анализа.

В масс-спектрах соединений 3, 5, 6 (LDI-TOF, режим регистрации отрицательных ионов) присутствуют интенсивные сигналы ионов $[M - H]^-$ с m/z соответственно 584.24, 632.14 и 612.71 Да, изотопное распределение которых весьма близко к теоретическому.

В спектре ЯМР ^1H соединения 3 наблюдаются мультиплеты в областях 8.12–7.53 и 1.50–1.38 м.д. с интегральной интенсивностью 1:3, характеризующие соответственно резонанс протонов бензольных колец и *трет*-бутильных групп. Резонанс протона группы N–H проявляется в виде 3 синглетов при 11.08, 10.79 и 10.68 м.д. Такое расщепление сигнала может свидетельствовать о существовании соединения 3 в растворе в виде 3 таутомерных форм, отличающихся геометрическим строением (*Z,Z*-, *E,Z*- и *E,E*-таутомеры). Очевидно, что различные таутомеры соединения 3 будут обладать различными, хотя и близкими, спектральными характеристиками. Сложный характер сигналов протонов бензольных колец обусловлен как наличием таутомеров, так и изомеров положения *трет*-бутильных групп. Сигналы в областях 7.47–7.42 и 6.73–6.65 м.д. характеризуют резонанс 2 протонов в *мезо*-положениях соединения 3, уширенный сигнал при 1.89–1.81 м.д. соответствует резонансу

Схема 1



протона гидроксигруппы, а мультиплет при 0.87–0.77 м.д. – резонансу 3 протонов метильной группы. Спин-спиновое взаимодействие протонов метильной и гидроксильной групп, находящихся при одном атоме углерода, подтверждается наличием соответствующих кросс-пиков в спектре ^1H – ^1H COSY.

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **3** в области наиболее слабого поля присутствуют 2 сигнала при 170 и 169 м.д., соответствующие одному атому углерода, связанному с карбонильной группой. Такое расщепление сигнала может подтверждать сделанное ранее предположение о существовании в растворе нескольких устойчивых таутомерных форм соединения **3**.

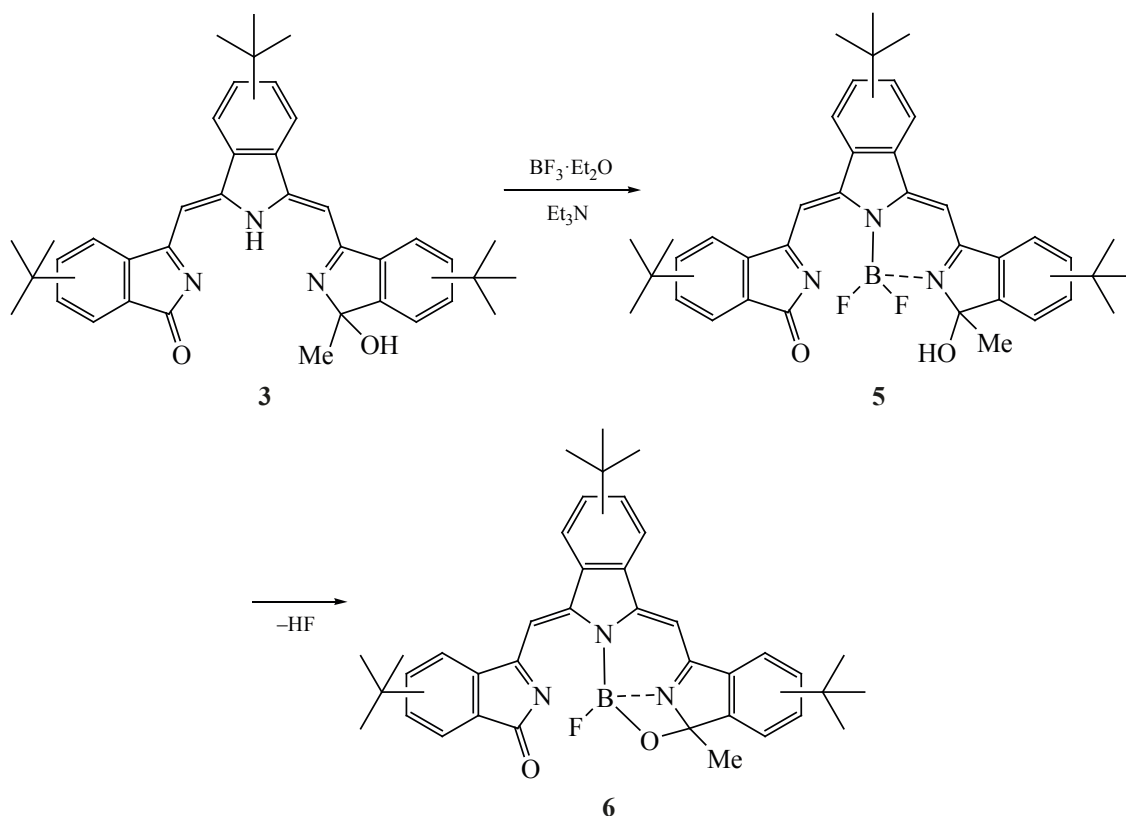
Спектр ЯМР ^1H комплекса **5** отличается от спектра соединения **3** отсутствием сигнала протона группы N–H, а в спектре комплекса **6**, кроме того, исчезает также сигнал протона гидроксигруппы. В спектре ЯМР ^{11}B комплекса **5** присутствует триплет при 2.02 м.д., а в спектре соединения **6** сиг-

нал смещается в сильное поле и превращается в дублет при 0.26–0.03 м.д.

Система сопряжения триизоиндометена **3** включает 12 π -электронов, результатом чего является его ярко-красная окраска. Спектр поглощения соединения **3** в видимой области в растворе толуола (рис. 1, а) содержит 2 полосы с максимумами при 541, 507 нм и инфлексию в области 478 нм.

Как упоминалось ранее, соединение **3** может существовать в виде 3 таутомерных форм. Нами проведена оптимизация молекул этих таутомеров на уровне DFT с использованием обменного функционал Слейтера с локальной корреляцией Пердю–Ванга 1991 г SPW91LDA [17, 18] и валентно-расщепленного атомного базисного набора def2-TZVP [19]. Расчеты проводили с использованием программного комплекса Firefly 8.2.0 [20]. Построение начальных геометрий, а также обработка и представление результатов были выполнены с использованием программного комплекса Chemcraft [21]. Расчеты значений энергий элек-

Схема 2



тронных переходов из основного в ближайшие возбужденные состояния и сил осцилляторов 3 таутомерных форм соединения **3** вычислены на уровне теории TDDFT. Здесь и далее влияние растворителя (толуол) учитывалось в рамках модели поляризованного континуума (PCM). Теоретические спектры поглощения 3 таутомеров соединения **3** в

сравнении с экспериментальным спектром представлены на рис. 1, а.

Можно видеть, что теоретические спектры поглощения различных таутомеров действительно заметно отличаются положениями полос и силами осцилляторов. Если экспериментальный спектр поглощения является суммой спектров поглоще-

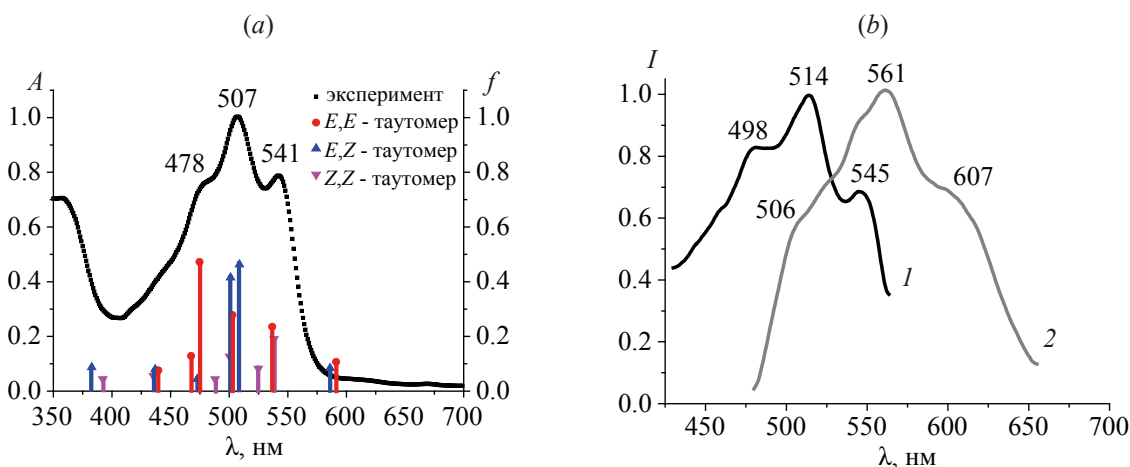


Рис. 1. Теоретические спектры поглощения таутомерных форм соединения **3** в сравнении с экспериментальным спектром (а); спектры возбуждения ($\lambda_{\text{em}} = 610$ нм) (1) и флуоресценции ($\lambda_{\text{ex}} = 480$ нм) (2) соединения **3** в толуоле (b)

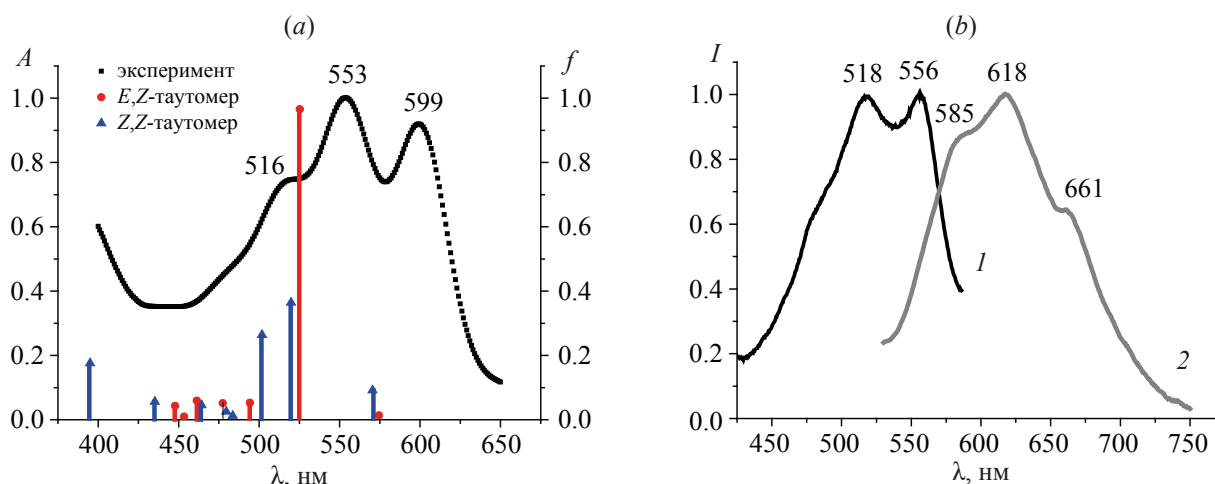


Рис. 2. Теоретические спектры поглощения таутомерных форм соединения **5** в сравнении с экспериментальным (а); спектры возбуждения ($\lambda_{\text{ем}} = 610$ нм) (1) и флуоресценции ($\lambda_{\text{ех}} = 525$ нм) (2) соединения **5** в толуоле (б)

ния **3** различных таутомерных форм соединения **3**, то основной вклад в него вносит поглощение *E,E*- и *E,Z*-таутомеров, а влияние поглощения *Z,Z*-таутомера невелико.

Спектр возбуждения соединения **3** (рис. 1, б, кривая 1) близок по характеру к спектру поглощения, а в спектре флуоресценции (рис. 1, б, кривая 2) наблюдается довольно значительный (54 нм) Стоксов сдвиг, величина которого обусловлена большим количеством степеней свободы молекулы и значительными потерями энергии при безызлучательной конверсии.

Спектр поглощения комплекса **5** в сравнении с теоретическими спектрами 2 его таутомеров представлен на рис. 2.

При комплексообразовании общий характер спектра поглощения не изменяется (рис. 2, а), но происходит значительный (46 нм) bathochromic сдвиг длинноволновых полос поглощения. Комплекс **5** в растворе толуола имеет фиолетовый цвет. Стоксов сдвиг в спектре флуоресценции (рис. 2, б, кривая 2) достигает 65 нм. Судя по силам осцилляторов в теоретических спектрах поглощения 2 таутомеров комплекса **5**, основной вклад в экспериментальный спектр вносит поглощение его *E,Z*-таутомера.

На рис. 3 представлены электронные спектры поглощения, возбуждения и флуоресценции комплекса **6**. При образовании связи В–О в соединении **6** происходит дальнейшее bathochromic смещение полос в его электронном спектре поглоще-

ния (рис. 3, а), которое, по сравнению со спектром поглощения **3**, достигает 115 нм. Цвет комплекса **6** в растворе толуола – зеленый.

Дальнейшее уменьшение степеней свободы молекулы комплекса **6** при образовании связи В–О приводит к уменьшению Стоксова сдвига в спектре флуоресценции (рис. 3, б, кривая 2) до 6 нм. Расчеты геометрического строения 2 таутомеров комплекса **6** (рис. 4, а, б) показывают, что, в отличие от соединений **3** и **5**, при образовании эфирной связи планарность их молекул сильно нарушается. Из полученных данных следует, что, в отличие от 2 предыдущих случаев, основной вклад в формирование спектра поглощения в случае комплекса **6** вносит его *Z,Z*-таутомер (рис. 4, а).

Это связано, очевидно, с тем, что *E,Z*-таутомер соединения **6** (рис. 4, б) не является комплексным соединением, поскольку в нем, по данным квантово-химических расчетов, отсутствуют координационные связи. Вероятно, комплекс **6** в растворе существует в виде значительно более термодинамически устойчивого *Z,Z*-таутомера.

По методике [22] с использованием 5,10,15,20-тетрафенилпорфирина в качестве стандарта ($\Phi = 0.11$ в толуоле [23]), были рассчитаны относительные квантовые выходы флуоресценции соединений **3**, **5**, **6**. Они оказались незначительными и составили, соответственно, 3, 12 и 18% от квантового выхода флуоресценции стандарта. Однако наблюдается явная тенденция увеличения квантовых

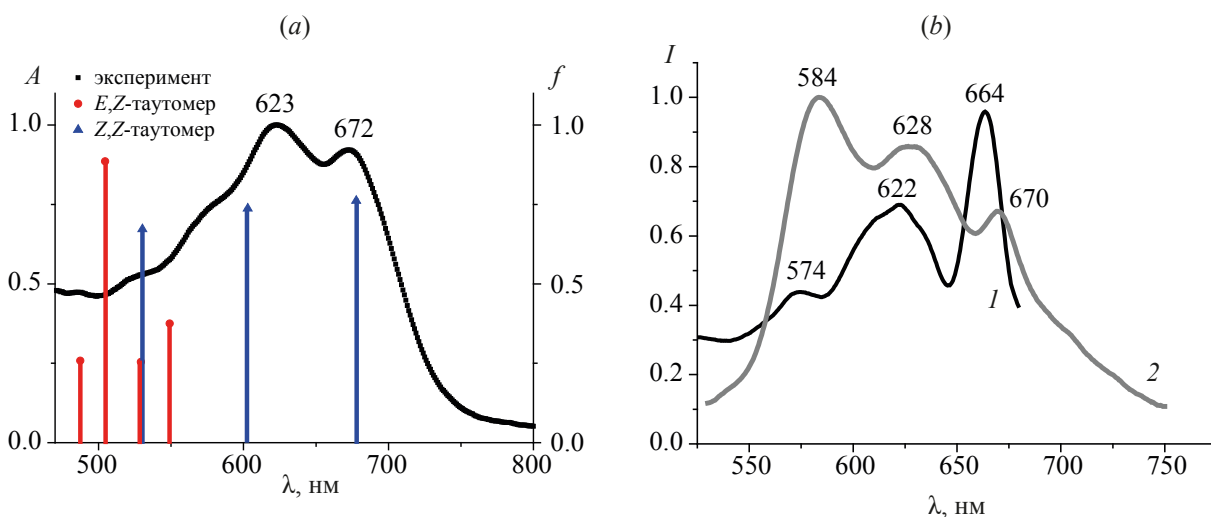


Рис. 3. Теоретические спектры поглощения таутомерных форм соединения **6** в сравнении с экспериментальным (а); спектры возбуждения ($\lambda_{\text{ем}} = 610$ нм) (1) и флуоресценции ($\lambda_{\text{ex}} = 530$ нм) (2) соединения **6** в толуоле (b)

выходов при уменьшении числа степеней свободы молекул как при комплексообразовании, так и при замыкании нового восьмичленного цикла.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Элементный анализ полученных соединений выполнен на приборе FlashEA 1112 CHNS-O Analyzer (Италия). Масс-спектры (LDI-TOF, без матрицы) зарегистрированы на приборе Shimadzu Biotech AXIMA Confidence (Япония) в режиме регистрации отрицательных ионов. Спектры ЯМР ^1H (500 МГц), ^{13}C (125 МГц) и ^{11}B (160 МГц) за-

писаны на приборе Bruker Avance-500 (Германия) в CDCl_3 . В качестве реперных использованы сигналы остаточных протонов растворителя при 7.28 м.д. для ^1H , 77.03 м.д. для ^{13}C , для ^{11}B использован $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ как внешний стандарт. Электронные спектры поглощения измерены на спектрофотометре Helios Zeta (США), спектры флуоресценции – на спектрофлуориметре Shimadzu RF-6000 (Япония) в кварцевых прямоугольных кюветах с толщиной поглощающего слоя 10 мм при 25°C. Для спектральных измерений использовали толуол квалификации х.ч.

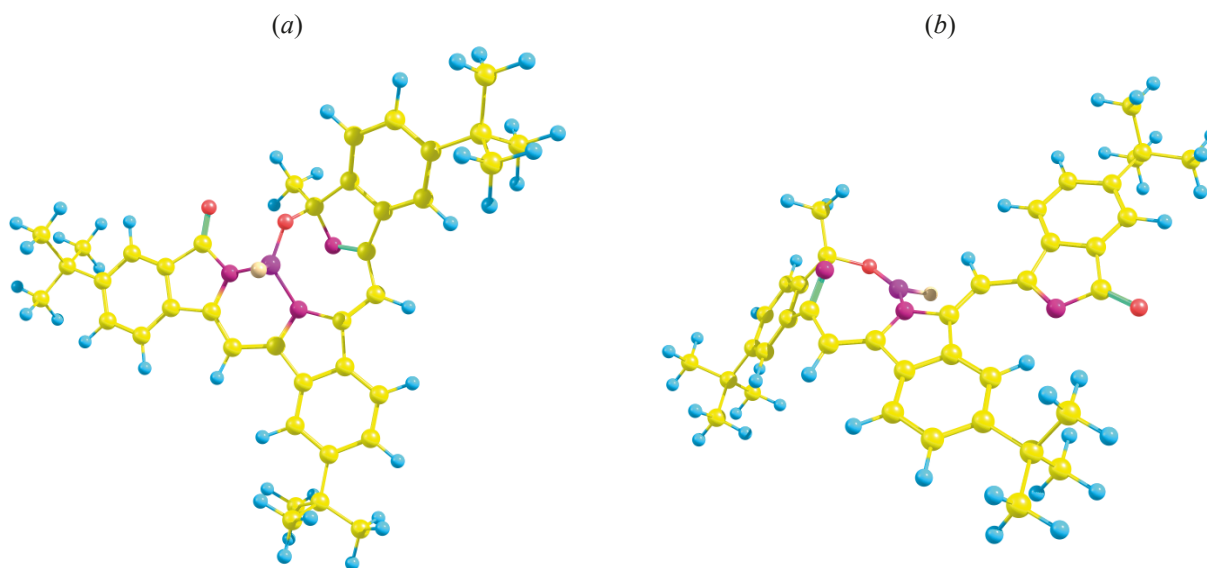


Рис. 4. Геометрическое строение таутомерных форм соединения **6** по данным квантово-химических расчетов: Z,Z-таутомер (a), E,Z-таутомер (b)

4-*трет*-Бутилфталимид (**1**) получен по методике [24].

Конденсация 4-*трет*-бутилфталимида (1**) с ацетатом цинка.** Смесь 4.70 г (0.024 моль) 4-*трет*-бутилфталимида (**1**) и 5.50 г (0.036 моль) дигидрата ацетата цинка нагревали в течение 1 ч при 245°C. По окончании процесса массу охлаждали, измельчали, растворяли в 100 мл серной кислоты, выдерживали 10 мин, выливали в 200 мл воды, осадок отфильтровывали, промывали водой до pH 7.0 и сушили (масса остатка ~ 3.0 г). Остаток растворяли в хлороформе и хроматографировали на колонке, заполненной силикагелем 60 (Merck) (элюент – хлороформ), собирая вторую ярко-красную зону. После удаления растворителя получили соединение **3**.

5(6)-*трет*-Бутил-3-{[5(6)-*трет*-бутил-3-{[5(6)-*трет*-бутил-1-гидрокси-1-метил-1*H*-изоиндол-3-ил]метилен}изоиндолин-1-илиден]метил}-1*H*-изоиндол-1-он (3**).** Выход 1.20 г (30%), т.пл. 250°C, вещество красного цвета, хорошо растворимое в широком ряду полярных и неполярных органических растворителей. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 11.08 с, 10.79 с, 10.68 с (1H), 8.12–7.53 м (9H), 7.47–7.42 м (1H), 6.73–6.65 м (1H), 1.85 уш.с (1H), 1.50–1.38 м (27H), 0.87–0.77 м (3H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 170.11, 169.08, 164.93, 156.56, 154.74, 152.49, 151.43, 143.45, 137.39, 134.65, 129.96, 120.20, 103.96, 93.07, 35.39, 31.55, 14.13. Электронный спектр поглощения (толуол), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 541 (4.90), 507 (5.02), 478 (4.88), 362 (4.89). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 584.24 [$M - \text{H}$] $^-$. Найдено, %: C 81.44; H 7.89; N 7.12. $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 79.97; H 7.40; N 7.17.

Комплексы бора с триизоиндодиметеном (3**).** К раствору 60 мг (0.1 ммоль) соединения **3** в 10 мл *о*-ксилола добавляли 0.5 мл (0.56 г, 3.9 ммоль) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ и 1 мл триэтиламина, кипятили 4 ч, охлаждали, промывали водой, органическую фазу отделяли, растворитель отгоняли, остаток хроматографировали на колонке, заполненной силикагелем 60 (Merck) (элюент – хлороформ). При этом происходило разделение смеси на 3 зоны. Первая красная зона содержала непрореагировавший триизоиндодиметен **3**, вторая и третья зоны (фиолетового и зеленого цвета) содержали комплексы бора **5** и **6**. После удаления растворителя получили соединения **5** и **6**.

5(6)-*трет*-Бутил-3-{[5(6)-*трет*-бутил-3-{[5(6)-*трет*-бутил-1-гидрокси-1-метил-1*H*-изоиндол-3-ил]метилен}-2-(дифторборил)изоиндолин-1-илиден]метил}-1*H*-изоиндол-1-он (5**).** Выход 33 мг (50%), т.пл. 171°C. Фиолетовое вещество, растворимое в широком ряду органических растворителей. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.94–7.46 м (9H), 7.11–7.07 м (1H), 6.64–6.59 м (1H), 1.78 уш.с (1H), 1.49–1.30 м (27H), 0.90–0.77 м (3H). Спектр ЯМР ^{11}B (CDCl_3), δ , м.д.: 2.02 т (J 24.0 Гц). Электронный спектр поглощения (толуол), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 599 (4.90), 553 (5.03), 516 (4.85). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 632.14 [$M - \text{H}$] $^-$. $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_2$.

5(6)-*трет*-Бутил-3-{[2(3),11(12)-ди-*трет*-бутил-7-фтор-5-метил-5*H*-5,15-(азено)бензо[7,8]-[1,3,2]оксазаборино[4,3-*a*]изоиндол-9(7*H*)-илиден]метил}-1*H*-изоиндол-1-он (6**).** Выход 19 мг (30%), т.пл. 160°C. Зеленое вещество, растворимое в широком ряду органических растворителей. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 8.02–7.47 м (9H), 6.84–6.74 м (1H), 6.59–6.51 м (1H), 1.58–1.28 м (27H), 0.92–0.77 м (3H). Спектр ЯМР ^{11}B (CDCl_3), δ , м.д.: 0.15 д (J 46.0 Гц). Электронный спектр поглощения (толуол), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 672 (4.12), 623 (4.15). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 612.71 [$M - \text{H}$] $^-$. $\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{BFN}_3\text{O}_2$.

ВЫВОДЫ

В результате работы синтезирован высокорастворимый триизоиндодиметен и 2 его комплекса с бором различного состава. Показано, что в растворах соединения существуют в различных устойчивых таутомерных формах. Спектрально-люминесцентные свойства комплексов бора зависят от их строения, что может служить инструментом направленного получения соединений с заданными свойствами.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследования проведены с использованием ресурсов Центра коллективного пользования научным оборудованием ФГБОУ ВО «ИГХТУ».

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания на выполнение НИР (Тема № FZZW-2020-0010).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Коптяев Андрей Игоревич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8716-5427>

Румянцева Таисия Андреевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4110-0572>

Тюрин Дмитрий Васильевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3544-8297>

Майзлиш Владимир Ефимович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5423-3297>

Александрыйский Виктор Вениаминович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7986-6573>

Галанин Николай Евгеньевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6117-167X>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Молчанов Е.Е., Марфин Ю.С., Ксенофонов А.А., Румянцев Е.В. *Изв. вузов. Хим. и хим. технол.* **2019**, 62, 13–18. [Molchanov E.E., Marfin Y.S., Ksenofontov A.A., Romyantsev E.V. *Izv. Vuzov, Khim. Khim. Tekhnol.* **2019**, 62, 13–18.] doi 10.6060/ivkkt.20196212.6017
2. Liang X., Luo H., Lan Y., Zhu W., Mack J., Hlatshwayo Z., Nyokong T., Chen Q. *Macrocyclics*. **2018**, 11, 421–428 doi 10.6060/mhc1810051
3. Schmitt A., Hinkeldey B., Wild M., Jung G. *J. Fluoresc.* **2009**, 19, 755–759. doi 10.1007/s10895-008-0446-7
4. Ziessel R., Ulrich G., Harriman A. *New J. Chem.* **2007**, 31, 496–501. doi 10.1039/B617972J
5. Parhi A.K., Kung M.-P., Ploessl K., Kung H.F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3395–3399. doi 10.1016/j.tetlet.2008.03.130
6. Kaur N., Kaur P., Singh K. *Sens. Actuators, B.* **2016**, 229, 499–505. doi 10.1016/j.snb.2016.01.134
7. Erten-Ela S., Yilmaz M.D., Icli B., Dede Y., Icli S., Akkaya E.U. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3299–3302. doi 10.1021/ol8010612
8. Bouit P.-A., Kamada K., Feneyrou P., Berginc G., Toupet L., Maury O., Andraud C. *Adv. Mater.* **2009**, 21, 1151–1154. doi 10.1002/adma.200801778
9. Kamkaew A., Lim S.H., Lee H.B., Kiew L.V., Chung L.Y., Burgess K. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 77–88. doi 10.1039/c2cs35216h
10. Chapran M., Angioni E., Findlay N.J., Breig B., Cherpak V., Stakhira P., Tuttle T., Volyniuk D., Grazulevičius J.V., Nastishin Y.A., Lavrentovich O.D., Skabara P.J. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. **2017**, 9, 4750–4757. doi 10.1021/acsami.6b13689
11. Shen Z., Röhr H., Rurack K., Uno H., Spieles M., Schulz B., Reck G., Ono N. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 4853–4871. doi 10.1002/chem.200400173
12. Meng Q., Fronczek F.R., Vicente M.G.H. *New J. Chem.* **2016**, 40, 5740–5751. doi 10.1039/c5nj03324a
13. Коптяев А.И., Скотников Н.А., Галанин Н.Е., Шапошников Г.П. *ЖОрХ.* **2018**, 54, 1662–1667. [Koptyaev A.I., Skotnikov N.A., Galanin N.E., Shaposhnikov G.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 1675–1680.] doi 10.1134/S107042801811009X
14. Коптяев А.И., Базанов М.И., Галанин Н.Е. *ЖОрХ.* **2020**, 56, 735–745. [Koptyaev A.I., Bazanov M.I., Galanin N.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 788–796.] doi 10.1134/S1070428020050103
15. Макарова Е.А., Копраненков В.Н., Шевцов В.К., Лукьянец Е.А. *ХГС.* **1989**, 25, 1385–1390. [Makarova E.A., Kopranenkov V.N., Shevtsov V.K., Luk'yants E.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, 25, 1159–1164.] doi 10.1007/BF00470696
16. Коптяев А.И., Галанин Н.Е., Шапошников Г.П. *ЖОрХ.* **2019**, 55, 1038–1045. [Koptyaev A.I., Galanin N.E., Shaposhnikov G.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 944–950.] doi 10.1134/S1070428019070042
17. Slater J.C. *Phys. Rev.* **1951**, 81, 385–390. doi 10.1103/PhysRev.81.385
18. Perdew J.P., Wang Y. *Phys. Rev. B.* **1992**, 45, 13244–13249. doi 10.1103/PhysRevB.45.13244
19. Schafer A., Huber C., Ahlrichs R. *J. Chem. Phys.* **1994**, 100, 5829–5835. doi 10.1063/1.467146
20. Granovsky A.A. Firefly, V. 8.2.0. <http://classic.chem.msu.su/gran/gamess/index.html>
21. Andrienko G.A. Chemcraft, V.1.8. <http://www.chemcraftprog.com>
22. Brouwer A.M. *Pure Appl. Chem.* **2011**, 83, 2213–2228. doi 10.1351/PAC-REP-10-09-31
23. Kim J.B., Leonard J.J., Longo F.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 3986–3992. doi 10.1021/ja00766a056
24. Cao L., Chen S., Wei D., Liu Y., Fu L., Yu G., Liu H., Liu X., Wu D. *J. Mater. Chem.* **2010**, 20, 2305–2309. doi 10.1039/B922958B

Synthesis and Spectral Properties of *tert*-Butyl-Substituted Triisindodimethene and its Complexes with Boron

A. I. Koptyaev, T. A. Rumyantseva, D. V. Tyurin, V. E. Maizlish,
V. V. Aleksandriiskii, and N. E. Galanin*

Ivanovo State University of Chemistry and Technology, prosp. Sheremetevskii, 7, Ivanovo, 153000 Russia

**e-mail: nik-galanin@yandex.ru*

Received April 1, 2021; revised April 12, 2021; accepted April 16, 2021

Heating 4-*tert*-butylphthalimide with zinc acetate leads to the formation of a mixture of several compounds. After treatment of the mixture with sulfuric acid, 5(6)-*tert*-butyl-3-[5(6)-*tert*-butyl-3-{[5(6)-*tert*-butyl-1-hydroxy-1-methyl-1*H*-isindol-3-yl]methylene}isindolin-1-ylidene)methyl]-1*H*-isindol-1-one was separated. Its interaction with $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ in the presence of Et_3N in *o*-xylene gives rise to two boron complexes: 5(6)-(*tert*-butyl)-3-[5(6)-(*tert*-butyl)-3-{[5(6)-(*tert*-butyl)-1-hydroxy-1-methyl-1*H*-isindol-3-yl]methylene}-2-(difluoroboryl)-isindolin-1-ylidene)methyl]-1*H*-isindol-1-one and 5(6)-(*tert*-butyl)-3-[2(3),11(12)-di-*tert*-butyl-7-fluoro-5-methyl-5*H*-5,15-(azeno)benzo[7,8][1,3,2]oxazaboronino[4,3-*a*]isindol-9(7*H*)-ylidene)methyl]-1*H*-isindol-1-one. The structure of the synthesized compounds was confirmed by the data of elemental analysis, mass spectrometry and NMR spectroscopy. The possibility of *E,Z*-tautomerism of the obtained complexes was suggested. The spectral-luminescent properties of the obtained compounds have been studied. The relative quantum yields of fluorescence were naturally increased according to a decrease of molecule freedom degrees. On the bases of the vertical transitions energies calculated by the TDDFT method using the SPW91LDA functional and the def2-TZVP basis set, it was concluded that certain tautomeric forms was predominated in solutions.

Keywords: triisindodimethene, boron complexes, spectral properties, fluorescence, quantum chemical calculations

СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ СУЛЬФАНИЛАМИДОВ С ПРОСТРАНСТВЕННО ЗАТРУДНЕННЫМИ ФЕНОЛЬНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ

© 2021 г. С. В. Бухаров^a, А. Р. Бурилов^{a, b}, Р. Г. Тагашева^{a, *}, Г. Н. Нугуманова^a,
Е. В. Никитина^{a, c}, Н. А. Мукменёва^a

^a ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет»,
Россия, 420015 Казань, ул. К. Маркса, 68
*e-mail: roza-ta1982@yandex.ru

^b Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение
ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр РАН»,
Россия, 420088 Казань, ул. Академика Арбузова, 8

^c ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»,
научно-образовательный центр фармацевтики, Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18

Поступила в редакцию 13.04.2020 г.
После доработки 24.04.2021 г.
Принята к публикации 25.04.2021 г.

Синтезированы новые сульфанильные производные с пространственно затрудненными фенольными фрагментами. Модификация аминной группы сульфаниламидов проводилась реакцией с 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзилацетатом и реакцией диазотирования и азосочетания с 2,4-ди-*трет*-бутилфенолом. Синтез замещенных по сульфаниламидной группе производных 4-аминобензолсульфаниламида осуществлен через промежуточное образование соответствующего сульфогидразида и его реакций с 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзилацетатом, стерически затрудненными гидроксibenзальдегидами и *N*-3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзиллизатином. Модификация сульфанильных производных пространственно затрудненным фенольными фрагментами, приводит к существенному увеличению их антибактериальной активности.

Ключевые слова: сульфаниламиды, пространственно затрудненные фенолы, синтез, антибактериальная активность

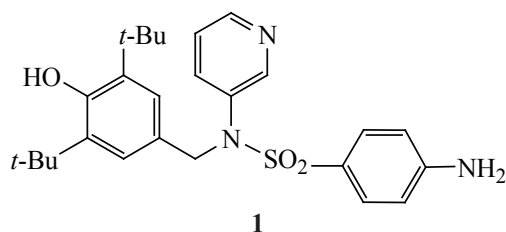
DOI: 10.31857/S0514749221100086

ВВЕДЕНИЕ

Синтез новых биологически активных веществ, сочетающих в себе высокую активность и низкую токсичность, является одним из приоритетных направлений современной синтетической органической химии. Одним из подходов к созданию таких веществ являются конструирование новых соединений, содержащих в своей структуре две и более фармакофорные группы, или введение дополнительной фармакофорной группы в молекулу уже известного лекарственного препарата. Ранее нами было показано, что введение пространственно за-

трудненных фенольных фрагментов в молекулу противотуберкулезного препарата Изониазида позволяет многократно снизить его токсичность [1].

Сульфаниламиды являются одним из старейших классов антибактериальных препаратов. Их бактериостатический эффект основан на структурном сходстве с *пара*-аминобензойной кислотой, необходимой для синтеза микроорганизмами фолиевой кислоты. Несмотря на то, что многие клинически значимые бактерии в настоящее время приобрели устойчивость к сульфаниламидам, некоторые бактерии поддаются действию только



этих препаратов: колитифознодизентерийная группа, *Haemophilus influenzae*, фридлендеровская палочка, пастереллы и бруцеллы. Сульфаниламиды также эффективны при гонококковых инфекциях. Плохо всасываемые сульфаниламиды применяются при кишечных инфекциях [2]. Поэтому исследование сульфаниламидных производных активно продолжается до настоящего времени [3–7]. Получение гибридных структур на основе сульфаниамидов и антибактериальных препаратов других классов позволяет усилить антибактериальную активность и снизить резистентность микроорганизмов [8].

При этом сульфаниламиды, модифицированные пространственно затрудненными фенолами, исследованы мало. Так в работе [9] установлено, что соединение **1** обладает свойствами ингибитора липопротеина, повышенная концентрация которого приводит к атеросклерозу.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящая работа посвящена синтезу и изучению антибактериальной активности сульфаниламидных производных с пространственно затрудненными фенольными (ПЗФ) фрагментами. Модификацию сульфаниамидов ПЗФ фрагментами можно проводить как по аминной, так и по сульфамидной группе. В результате реакции 4-аминобензолсульфаниамида **2**, 4-аминобензолсульфоукислоты **3** и 4-амино-*N*-(2,4-диметоксиимидин-5-ил)бензолсульфамида **4** с 3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксибензилацетатом **5**, осуществляемой по аминной группе, в зависимости от соотношения реагентов, нами были получены

Схема 1

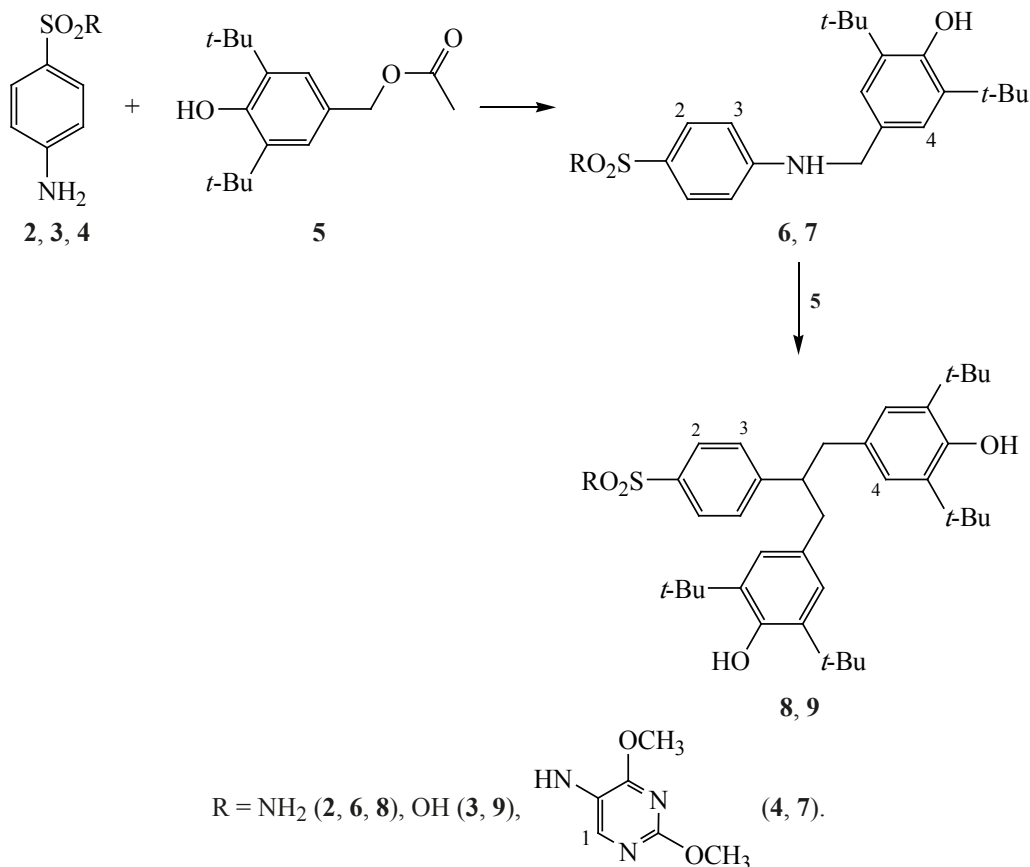
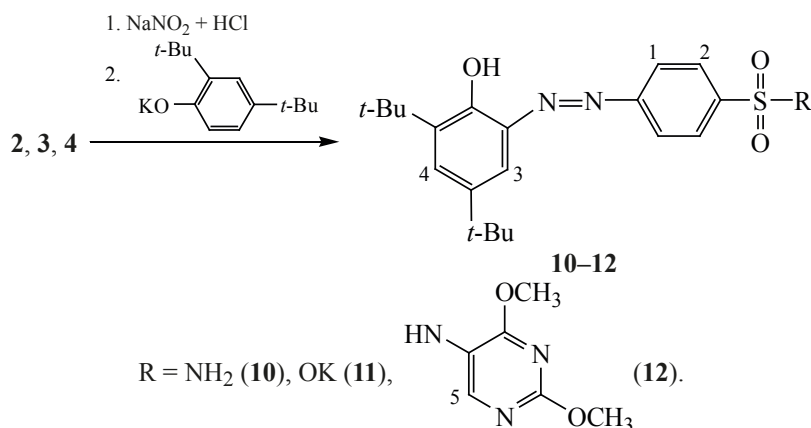


Схема 2



новые производные сульфаниламидов, содержащих в структуре один **6**, **7** или два **8**, **9** ПЗФ фрагмента (схема 1).

Следует отметить, что для 4-аминобензолсульфонокислоты **3** в индивидуальном виде удалось выделить только продукт **9**, содержащий два ПЗФ фрагмента. В то же время бензиламин **7** был получен лишь при использовании большого избытка сульфида **4**. При эквимольном количестве и при избытке бензилацетата **5** образуется трудно разделяемая смесь продуктов, содержащая продукты разложения соединения **5**. Синтез соединений **6** и **8** описан нами в работе [10], однако их антибактериальная активность не была ранее изучена и приводится в настоящей статье.

Второй вариант модификации сульфамидов по аминогруппе осуществлен путем проведения реакций диазотирования и азосочетания. В результате реакций сульфанильных производных **2–4** с

2,4-ди-*терт*-бутилфенолом получены новые азосоединения **10–12** (схема 2).

Синтез замещенных по сульфаниламидной группе производных 4-аминобензолсульфаниламида **2** был осуществлен через промежуточное образование сульфохлорида **13** [11] и сульфогидазида **14**. Взаимодействие сульфогидазида **14** с бензилацетатом **5** приводит к образованию моно-бензильного производного **15** при любом избытке соединения **5** (схема 3).

В реакциях соединения **14** с пространственно затрудненными фенольными производными, содержащими альдегидные и кетонные группы, получены соответствующие основания Шиффа **19–21** (схема 4).

Производное **19** сочетает в своей структуре пространственно затрудненный фенольный, изатиновый, и сульфаниламидный фрагменты. Соединение **19** получено в виде $Z_{C=N}$ -изомера,

Схема 3

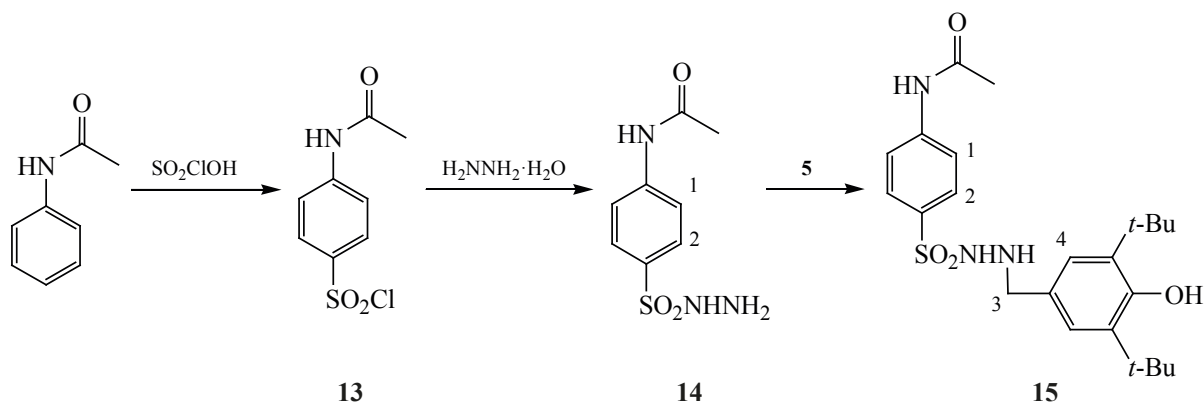
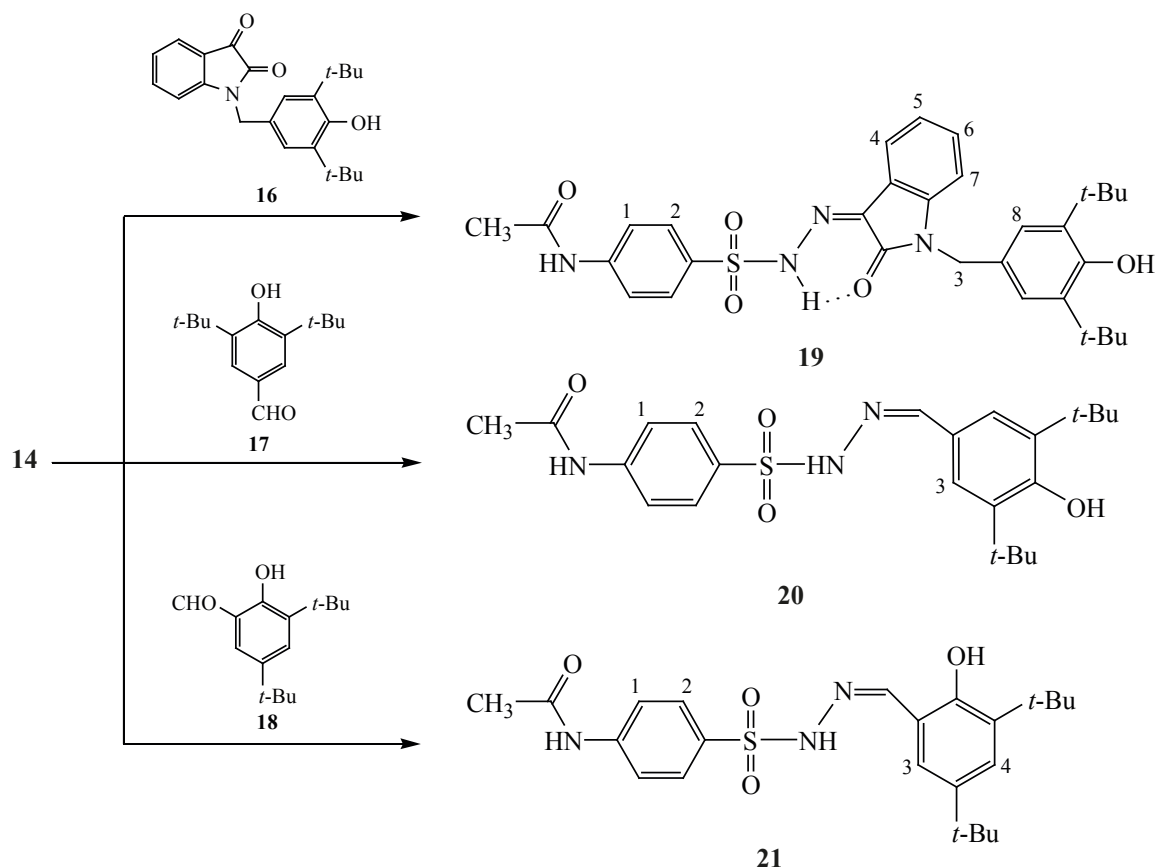


Схема 4



стабилизированного внутримолекулярной водородной связью. Об этом свидетельствует слабо-польный сдвиг NH-протона (12.64 м.д.), не меняющийся с изменением концентрации раствора.

Антибактериальная активность некоторых из полученных соединений приведена в таблице.

Как видно из приведенных данных соединения **6** и **8** проявляют умеренную активность по отношению к грамположительным бактериям *St. aureus* и *St. epidermidis*. Соединения **10** и **11** обладают достаточно высокой активностью по отношению к этим микроорганизмам, в то время как

Антибактериальная активность сульфаниламидных производных

Соединение	Антибактериальная активность, (МИК, мкг/мл)			
	Грамположительные		Грамотрицательные	
	<i>St. aureus</i>	<i>St. epidermidis</i>	<i>Kl. pneumoniae</i>	<i>Proteus sp.</i>
6	100	100	>100	>100
8	250	250	>500	>500
10	25	25	>100	>100
11	25	50	250	250
Стрептоцид	>500	>500	>500	>500
Сульфаниловая кислота	>500	>500	>500	>500

немодифицированный стрептоцид и сульфаниловая кислота инертны по отношению к ним в указанных концентрациях.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P зарегистрированы на приборе Bruker Avance-400 (400, 100.6 и 162 МГц соответственно) и Bruker Avance-600 (600 и 150 МГц соответственно). Значения химических сдвигов приведены относительно остаточных сигналов протонов дейтерированного растворителя. Растворители перед использованием очищали и осушали стандартными методами. Масс-спектры (MALDI) получены на масс-спектрометре Bruker Ultraflex III TOF/TOF (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Germany). Матрица – *пара*-нитроанилин. Температуры плавления измеряли на приборе SMP10 Stuart, элементный анализ проведен с использованием анализатора CHNS-3. ИК спектры исследуемых соединений, приготовленных в виде таблеток с KBr, регистрировали в интервале 4000–400 см^{-1} на ИК Фурье-спектрометре Bruker Vector-22 с оптическим разрешением 4 см^{-1} . Сульфохлорид **13** получен, как описано в [11].

4-(3,5-Ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзил-амино)-*N*-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-бензолсульфонамид (7). В раствор 2.5 г (8 ммоль) сульфадиметоксина **3** в 15 мл ДМФА добавляли 0.5 г (1.8 ммоль) 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзил-ацетата **5** и 2 капли триэтиламина. Раствор перемешивали при 70°C в течение 7 ч. Затем реакционную смесь выливали в воду, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе до постоянной массы. Сухой продукт растворяли в ацетоне. Не растворившийся избыток сульфадиметоксина **3** отфильтровывали, фильтрат упаривали, выделившийся продукт сушили на воздухе. После чего растворяли его в хлороформе и отделяли нерастворившийся сульфадиметоксин **3**. Растворитель удаляли в вакууме. По данным ЯМР ^1H продукт содержит 75% соединения **7** и 25% непрореагировавшего сульфадиметоксина **3**. Далее полученный продукт хроматографировали (элюент – гексан–ацетон, 1:1) Выход очищенного продукта 0.46 г (48.4%), т.пл. 96–98°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3622 (ОН), 3341 (NH), 3231 (NH), 3029 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 1598 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.33 с (18H, CMe_3), 3.78 с, 3.79 с (6H, OCH₃),

4.18 с (2H, CH_2), 5.94 с (1H, NH), 6.69 д (2H, H^3 , 3J 9.0 Гц), 6.82 с (1H, H^1), 7.00 уш.с (1H, OH), 7.05 с (2H, H^4), 7.61 д (2H, H^2 , 3J 9.0 Гц), 11.08 уш.с (1H, NHSO_2). Найдено, %: C 61.47; H 6.96; N 10.21. $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 61.34; H 6.85; N 10.60. Масс-спектр (MALDI), m/z : 529 [$M + \text{H}$] $^+$.

4-[Бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзил)-амино]бензолсульфокислота (9). В раствор 0.12 г (0.7 ммоль) сульфаниловой кислоты и 0.6 г (2.2 ммоль) 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзил-ацетата в 14 мл смеси ДМСО– H_2O (4:1) добавляли 2 капли триэтиламина. Раствор перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь выливали в воду, добавляли NaCl. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили на воздухе. Сухой продукт промывали гептаном. Выход продукта 0.18 г (67%), белые кристаллы, т.пл. 193–194°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3630 (ОН), 3067 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 1598 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$), 1376 (SO_2), 1161 (SO_2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.32 с (36H, CMe_3), 4.36 с (4H, CH_2), 5.05 с (2H, OH), 6.66 д (2H, H^3 , 3J 8.6 Гц), 6.89 с (4H, H^4), 7.69 д (2H, H^2 , 3J 8.6 Гц). Найдено, %: C 71.19; H 8.24; N 2.15. $\text{C}_{36}\text{H}_{51}\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 70.90; H 8.43; N 2.30. Масс-спектр (MALDI), m/z : 654 [$M - \text{H} + 2\text{Na}$] $^+$.

4-(3,5-Ди-*трет*-бутил-2-гидроксифенилазо)-бензолсульфонамид (10). Суспензию диазосоединения из 2 г (11.6 ммоль) 4-аминобензолсульфаниламида **2** и 0.8 г (11.6 ммоль) нитрита натрия в 116 мл 0.2 н соляной кислоты готовили при температуре 0–5°C. Отдельно готовили раствор 2.37 г (11.5 ммоль) 2,4-ди-*трет*-бутилфенола и 1.94 г (34.6 ммоль) гидроокиси калия в смеси 10 мл воды и 10 мл этанола. К раствору фенолята добавляли суспензию диазосоединения при перемешивании и охлаждении до 0–5°C, затем реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин доводя температуру до комнатной. Раствор красного цвета нейтрализовали разбавленной соляной кислотой до pH 7.5. Выпавший красный осадок отфильтровывали, промыли водой и высушили на воздухе. Выход 2.62 г (58%). Продукт очищали жидкостной хроматографией на колонке (элюент – гексан–ацетон, 8:2), т.пл. 215–216°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3389 (ОН), 3244 (NH_2), 3093 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 1588 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$), 1156 (SO_2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.41

с (9H, CMe₃), 1.50 с (9H, CMe₃), 4.90 с (2H, NH₂), 7.53 д (1H, H⁴, ⁴J_{HH} 2.5 Гц), 7.81 д (1H, H³, ⁴J_{HH} 2.5 Гц), 8.01 д (2H, H², ³J_{HH} 8.7 Гц), 8.10 д (1H, H¹, ³J_{HH} 8.7 Гц), 13.6 с (1H, OH). Найдено, %: С 61.21; Н 6.80; N 10.51. C₂₀H₂₇N₃O₃S. Вычислено, %: С 61.67; Н 6.99; N 10.79. Масс-спектр (MALDI), *m/z*: 390 [*M* + H]⁺.

4-(3,5-Ди-*трет*-бутил-2-гидроксифенилазо)-бензолсульфонат калия (11). Раствор диазосоединения из 1 г (5.8 ммоль) сульфаниловой кислоты **3** и 0.4 г (5.8 ммоль) нитрита натрия в 58 мл 0.2 н соляной кислоты готовили при температуре 0–5°C. Отдельно готовили раствор 1.18 г (5.7 ммоль) 2,4-ди-*трет*-бутилфенола и 0.97 г (17.3 ммоль) гидроокиси калия в смеси 5 мл воды и 5 мл этанола. К раствору фенолята добавляли раствор диазосоединения при перемешивании и охлаждении 0–5°C, затем реакционную смесь перемешивали 30 мин при комнатной температуре и нейтрализовали разбавленной соляной кислотой до pH 7.5. Образовавшееся красное масло хроматографировали на колонке (элюент – ацетон). Выход продукта 0.56 г (22.7%), т.пл. 276–278°C (разл.). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.33 с (9H, CMe₃), 1.45 с (9H, CMe₃), 7.46 д (1H, H⁴, ⁴J_{HH} 2.4 Гц), 7.72 д (1H, H³, ⁴J_{HH} 2.4 Гц), 7.79 д (2H, H², ³J_{HH} 8.4 Гц), 7.98 д (2H, H¹, ³J_{HH} 8.4 Гц), 12.35 (1H, OH). Найдено, %: С 55.59; Н 5.72; N 6.04. C₂₀H₂₅KN₂O₄S. Вычислено, %: С 56.05; Н 5.88; N 6.54. Масс-спектр (MALDI), *m/z*: 468 [*M* + K]⁺.

4-(3,5-Ди-*трет*-бутил-2-гидроксифенилазо)-N-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бензолсульфонамид (12). Суспензию диазосоединения из 3.5 г (11.3 ммоль) сульфадиметоксина **4** и 0.8 г (11.6 ммоль) нитрита натрия в 116 мл 0.2 н соляной кислоты готовили при температуре 0–5°C. Отдельно готовили раствор 2.37 г (11.5 ммоль) 2,4-ди-*трет*-бутилфенола и 1.94 г (34.6 ммоль) гидроокиси калия в смеси 10 мл воды и 10 мл этанола. К раствору фенолята добавляли суспензию диазосоединения при перемешивании и охлаждении до 0–5°C, затем реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, доводя температуру реакционной смеси до комнатной. Раствор красного цвета нейтрализовали разбавленной соляной кислотой до pH 7.5. Выпавший красный осадок отфильтровали, промыли водой и высушили на

воздухе. Выход 3.37 г (57%). Продукт очищали хроматографией на колонке (элюент – гексан–ацетон, 8:2), т.пл. 161–163°C. ИК спектр, ν, см^{–1}: 3436 (OH), 3249 (NH), 1591 (C=C_{аром}). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.39 с (9H, CMe₃), 1.48 с (9H, CMe₃), 3.89 с, 3.91 с (6H, OCH₃), 6.25 с (1H, NH), 7.28 с (1H, H⁵), 7.52 д (1H, H⁴, ⁴J 2.3 Гц), 7.77 д (1H, H³, ⁴J 2.3 Гц), 7.95 д (2H, H², ³J 8.4 Гц), 8.12 д (2H, H¹, ³J 8.4 Гц), 13.54 с (1H, OH). Найдено, %: С 58.78; Н 6.47; N 12.86. C₂₆H₃₃N₅O₅S. Вычислено, %: С 59.19; Н 6.30; N 13.27. Масс-спектр (MALDI), *m/z*: 528 [*M* + H]⁺, 550 [*M* + Na]⁺, 566 [*M* + K]⁺.

N-[4-(Гидразинилсульфонил)фенил]ацетамид (14). К 10 мл гидразингидрата при 0°C порциями присыпали 2 г (8.6 ммоль) сульфохлорида **13**. Температуру поддерживали 0°C с помощью ледяной бани. После добавления всего количества сульфохлорида, температуру реакционной смеси поднимали до 5°C и перемешивали 2 ч. Затем реакционную массу выливали в воду, образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили на воздухе до постоянной массы. Выход продукта 1.65 г (83.9%), т.пл. 189–190°C (186°C, [12]). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.09 с (3H, CH₃), 4.03 с (2H, NH₂), 7.72 д (2H, H¹, ³J 9.0 Гц), 7.77 д (2H, H², ³J 9.0 Гц), 8.21 с (1H, NH), 10.30 с (1H, NH).

N-{4-[2-(3',5'-Ди-*трет*-бутил-4'-гидроксибензил)гидразинилсульфонил]фенил}ацетамид (15). В раствор 0.2 г (0.87 ммоль) сульфогидазида **14** и 0.73 г (2.6 ммоль) бензилацетата **5** в 5 мл ДМФА добавляли 2 капли триэтиламина. Раствор перемешивали при температуре 50–60°C в течение 5 ч. После охлаждения реакционную массу выливали в воду, добавляли NaCl. Образовавшийся осадок отфильтровывали, сушили на воздухе. Высушенный осадок промывали горячим гексаном. Выход продукта 0.305 г (78.2%), т.пл. 216–217°C. ИК спектр, ν, см^{–1}: 3557 (OH), 3444 (NH), 1678 (CO-амид), 1589, 1527 (C=C_{аром}). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.35 с (18H, CMe₃), 2.20 с (3H, CH₃), 4.23 с (2H, CH₂), 5.28 с (1H, OH), 6.82 с (2H, H⁴), 7.51 д (2H, H¹, ³J 8.4 Гц), 7.61 д (2H, H², ³J 8.4 Гц), 7.82 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 24.1 (CH₃), 30.1 (CMe₃), 34.2 (CMe₃), 61.8 (CH₂N), 118.1, 119.7, 127.3, 129.3, 131.5, 138.7, 144.0, 153.9, 169.0 (C=O). Найдено, %: С 62.01; Н 7.28; N 3.24. C₂₃H₃₃N₃O₄S. Вычислено,

%; С 61.72; Н 7.43; N 3.39. Масс-спектр (MALDI), m/z : 470 $[M + Na]^+$.

***N*-{4-[2-[1-(3',5'-Ди-*трет*-бутил-4'-гидроксибензил)-2-оксиндол-3-илиден]гидразинилсульфонил}фенил}ацетамид (19).** В раствор 0.5 г (0.22 ммоль) сульфогидразида **14** и 0.8 г (0.22 ммоль) изатина **16** в 12 мл этилового спирта добавляли 3 капли уксусной кислоты. Раствор кипятили в течение 3 ч. Затем реакционную массу выливали в воду и добавляли NaCl. Образовавшийся осадок отфильтровывали, сушили на воздухе. Выход продукта 1.04 г (83%). Продукт очищали методом жидкостной хроматографией (элюент – гексан–ацетон, 6:4), т.пл. 146–148°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3625 (ОН), 3430, 3184 (NH), 1691 (СО-амид), 1617 (C=N), 1592, 1526 (C=C_{аром}). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.41 с (18H, CMe_3), 2.22 с (3H, CH_3), 4.79 с (2H, H^3), 5.21 с (1H, ОН), 6.90 д (1H, H^7 , 3J 7.7 Гц), 7.08 т (1H, H^5 , 3J 7.7 Гц), 7.12 с (2H, H^8), 7.32 т (1H, H^6 , 3J 7.7 Гц), 7.49 с (1H, NH), 7.60 д (1H, H^4 , 3J 7.7 Гц), 7.70 д (2H, H^1 , 3J 8.6 Гц), 7.97 д (2H, H^2 , 3J 8.6 Гц), 12.64 с (1H, NH). Найдено, %: С 64.21; Н 6.07; N 9.54. $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 64.56; Н 6.29; N 9.72. Масс-спектр (MALDI), m/z : 599 $[M + Na]^+$, 615 $[M + K]^+$.

***N*-{4-[2-(3',5'-Ди-*трет*-бутил-4'-гидроксибензилиден)гидразинилсульфонил}фенил}ацетамид (20).** В раствор 0.23 г (0.98 ммоль) 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензальдегида **17** и 0.227 г (0.99 ммоль) сульфогидразида **14** в 5 мл этилового спирта добавляли 2 капли фторуксусной кислоты. Раствор кипятили 30 мин. После охлаждения реакционную смесь выливали в воду, добавляли NaCl. Образовавшийся осадок отфильтровывали, сушили на воздухе. Высушенный осадок промывали горячим гексаном. Выход продукта 0.28 г (64%), т.пл. 215–216°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3413, 3168 (NH), 3035 (C_{Аг-Н}), 1678 (СО), 1593, 1516 (C=C_{аром}). Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 1.45 с (18H, CMe_3), 2.11 с (3H, CH_3), 6.38 с (1H, ОН), 7.47 с (2H, H^3), 7.83 д (2H, H^1 , 3J 8.9 Гц), 7.89 д (2H, H^2 , 3J 8.9 Гц), 7.93 с (1H, =CH), 9.47 с (1H, NH), 9.74 с (1H, NH). Найдено, %: С 61.88; Н 6.78; N 9.30. $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 62.00; Н 7.01; N 9.43. Масс-спектр (MALDI), m/z : 446 $[M + H]^+$, 468 $[M + Na]^+$, 484 $[M + K]^+$.

***N*-{4-[2-(3',5'-Ди-*трет*-бутил-2'-гидроксибензилиден)гидразинилсульфонил}фенил}ацетамид (21).** В раствор 0.2 г (0.85 ммоль) 3,5-ди-*трет*-бутил-2-гидроксибензальдегида **18** и 0.2 г (0.87 ммоль) сульфогидразида **14** в 5 мл этилового спирта добавляли 3 капли уксусной кислоты. Раствор кипятили 3 ч. После охлаждения реакционную смесь выливали в воду, добавляли NaCl. Образовавшийся осадок отфильтровывали, сушили на воздухе. Высушенный осадок промывали горячим гексаном. Выход продукта 0.22 г (58%), т.пл. 182–184°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3432 (ОН, NH широкая полоса), 3050 (C_{Аг-Н}), 1677 (СО-амид), 1613 (C=N), 1591 (C=C_{аром}). Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 1.27 с (9H, CMe_3), 1.44 с (9H, CMe_3), 2.11 с (3H, CH_3), 7.14 д (1H, H^4 , 4J 2.3 Гц), 7.40 д (1H, H^3 , 4J 2.3 Гц), 7.86 д (2H, H^1 , 3J 9.2 Гц), 7.88 д (2H, H^2 , 3J 9.2 Гц), 8.01 с (1H, =CH), 8.24 с (1H, NH), 9.53 уш.с (1H, ОН), 11.10 с (1H, NH). Найдено, %: С 61.70; Н 6.98; N 9.28. $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 62.00; Н 7.01; N 9.43. Масс-спектр (MALDI), m/z : 468 $[M + Na]^+$.

Исследование антибактериальной активности. Минимальную ингибирующую концентрацию определяли согласно [13]. Были использованы грамположительные штаммы: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus sp.* (клинические изоляты, Казанский институт эпидемиологии и микробиологии, Казань, РФ). Процедура тестирования и анализа результатов описана в [14].

ВЫВОДЫ

Можно констатировать, что модификация сульфанильных производных пространственно затрудненными фенольными фрагментами, приводит к существенному увеличению их антибактериальной активности.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Коллективному спектро-аналитическому центру физико-химических исследований строения, свойств и состава веществ и материалов Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр РАН» за техническую поддержку проведенных исследований.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Бухаров Сергей Владимирович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5130-9441>

Бурилов Александр Романович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2938-7352>

Тагашева Роза Геннадьевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8228-7903>

Нугуманова Гульнара Наилевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8186-5369>

Никитина Елена Владимировна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2446-446X>

Мукменёва Наталия Александровна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0721-6926>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Олудина Ю.Н., Волошина А.Д., Кулик М.В., Зобов В.В., Бухаров С.В., Тагашева Р.Г., Нугуманова Г.Н., Бурилов А.Р., Кравченко М.А., Скорняков С.Н., Русинов Г.Л. *Хим. фарм. ж.* **2014**, *48*, 8–10. [Oludina Yu.N., Bukharov S.V., Tagasheva R.G., Nugumanova G.N., Voloshina A.D., Kulik M.V., Zobov V.V., Burilov A.R., Kravchenko M.A., Skorniyakov S.N., Rusinov G.L. *Pharm. Chem. J.* **2014**, *48*, 5–7.] doi 10.1007/s11094-014-1032-8
- Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М.: Новая Волна. **2012**, 821–822.
- George R.F., Bua S., Supuran C.T., Awadallah F.M. *Bioorg. Chem.* **2020**, *96*, 103635. doi 10.1016/j.bioorg.2020.103635
- Abo-Ashour M.F., Eldehna W.M., Nocentini A., Bonardi A., Bua S., Ibrahim H.S., Elaasser M.M., Krystof V., Jorda R., Gratteri P., Abou-Seri S.M., Supuran C.T. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *184*, 111768. doi 10.1016/j.ejmech.2019.111768
- Desai N.C., Makwana A.H., Senta R.D. *J. Saudi Chem. Soc.* **2016**, *20*, 684–694. doi 10.1016/j.jscs.2015.01.004
- Desai N.C., Makwana A.H., Senta R.D. *J. Saudi Chem. Soc.* **2017**, *21*, 525–534. doi 10.1016/j.jscs.2013.09.006
- Debbabi K.F., Al-Harbi S.A., Al-Saidi H.M., Aljuhani E.H., Felaly R.N., Abd El-Gilil S.M., Bashandy M.S., Jannet H. *J. Mol. Struct.* **2020**, *1203*, 127423. doi 10.1016/j.molstruc.2019.127423
- Chen L., Yang D., Pan Z., Lai L., Liu J., Fang B., Shi S. *Chem. Biol. Drug Des.* **2015**, *86*, 239–245. doi 10.1111/cbdd.12486
- Sexton K.E., Lee H.T., Massa M., Padia J., Patt W.C., Liao P., Pontrello J.K., Roth B.D., Spahr M., Ramharackb R. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4827–4845. doi 10.1016/j.bmc.2002.04.001
- Олудина Ю.Н., Ахметова Е.Ф., Ибатуллина Э.Д., Нугуманова Г.Н., Бухаров С.В. *Вестн. КТУ*. **2014**, *5*, 7–9.
- Barbosa M.L.C., Lima L.M., Tesch R., Sant'Anna C.M.R., Totzke F., Kubbutat M.H.G., Schächtele C., Laufer S.A., Barreiro E.J. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *71*, 1–14. doi 10.1016/j.ejmech.2013.10.058
- Desai D.D., Desai G.C. *J. Chem. Pharm. Res.* **2014**, *6*, 1704–1708.
- Миронов А.Н. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая*. М.: Гриф и К. **2012**.
- Штырлин Н.В., Вафина Р.М., Пугачев М.В., Хазиев Р.М., Никитина Е.В., Зелди М.И., Иксанова А.Г., Штырлин Ю.Г. *Изв. АН, Сер. хим.* **2016**, *65*, 537–545. [Shtyrlin N.V., Vafina R.M., Pugachev M.V., Khaziev R.M., Nikitina E.V., Zeldi M.I., Iksanova A.G., Shtyrlin Y.G. *Russ. Chem. Bull.* **2016**, *65*, 537–545.] doi 10.1007/s11172-016-1334-y

Synthesis and Antibacterial Activity of Sulfonamides with Sterically Hindered Phenolic Fragments

S. V. Bukharov^a, A. R. Burilov^{a, b}, R. G. Tagasheva^{a, *}, G. N. Nugumanova^a,
E. V. Nikitina^{a, c}, and N. A. Mukmeneva^a

^a Kazan National Research Technological University, ul. K. Marksa, 68, Kazan, 420015 Russia

*e-mail: roza-ta1982@yandex.ru

^b Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center,
Russian Academy of Sciences, ul. Akademika Arbuzova, 8, Kazan, 420088 Russia

^c Kazan Federal University, ul. Kremlyovskaya, 18, Kazan, 420008 Russia

Received April 13, 2021; revised April 24, 2021; accepted April 25, 2021

Novel sulfonyl derivatives with sterically hindered phenolic fragments have been synthesized. Modification of the amine group of sulfonamides was carried out by reaction with 3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzylacetate and by diazotization and azo coupling with 2,4-di-*tert*-butylphenol. The synthesis of 4-aminobenzenesulfanilamide derivatives substituted for the sulfonamide group was carried out through the intermediate formation of the corresponding sulfohydrazide and its reactions with 3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzylacetate, sterically hindered hydroxybenzaldehydes and *N*-3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzylisatin. Modification of sulfanyl derivatives by sterically hindered phenolic fragments leads to a substantial increase in their antibacterial activity.

Keywords: sulfonamides, sterically hindered phenols, synthesis, antibacterial activity

СИНТЕЗ TBS-*O*-ГЛИКОЗИДА ПУРПУРОЗАМИНА НА ОСНОВЕ ЦИРЕНА

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

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

Поступила в редакцию 16.04.2021 г.

После доработки 15.05.2021 г.

Принята к публикации 26.05.2021 г.

Разработан синтез TBS-эфира пурпурозамина из цирена путем проведения последовательных стадий восстановления кетогруппы, тозилрования, раскрытия 1,6-ангидромости, мезилирования первичной гидроксильной группы, TBS-защиты ацетального центра и нуклеофильного замещения в запаянной ампуле в сжиженном аммиаке при 100°C.

Ключевые слова: левоглюкозенон, нуклеофильное замещение, пурпурозамин, аминирование, гентамицин

DOI: 10.31857/S0514749221100098

ВВЕДЕНИЕ

Ранее мы сообщали о синтезе из левоглюкозенона метил 3,4-дидезокси- α - и - β -D-глицеро-гекс-3-енопиранозид-2-улоз, являющихся ценными прекурсорами пурпурозамина C и (+)-фронталина [1]. В продолжение исследований изучили возможности использования цирена **1** в этом направлении.

В ряду антибиотиков широкого спектра действия важное место занимают аминогликозидные

препараты, одним из которых, является гентамицин C_{1a} (рис. 1) [2, 3].

Аминоциклитол гентамицина соединён гликозидными связями с двумя аминами – гарозамином и пурпурозамином. Пурпурозамин представляет собой лактол с первичной и вторичной аминогруппами. Ранее мы осуществили реакцию нуклеофильного замещения сульфатов левоглюкозенона аммиаком, метиламином и октиламином [4], с получением 2-аминопроизводных левоглю-

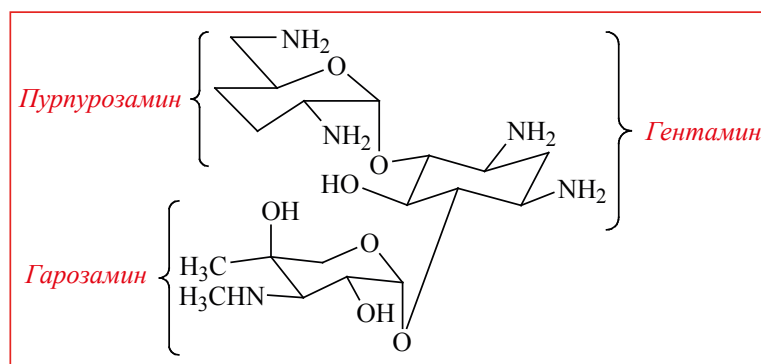
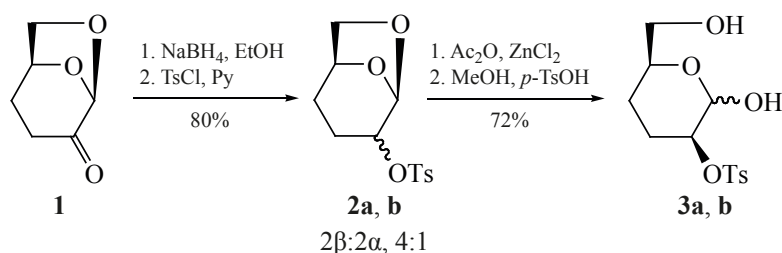


Рис. 1. Структурная формула Гентамицина C_{1a}

Схема 1



козенона. На основе этих разработок мы изучили возможность трансформации полученных производных цирена **1** в пурпурозамин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Борогидридным восстановлением кетогруппы в цирене **1** получили спирты, которые защитили в виде тозилатов **2a, b** [5]. Раскрытие 1,6-ангидромостики в Ac₂O сульфонов **2a, b** в присутствии ZnCl₂ и последующий гидролиз привели к полуацеталам **3a, b** (схема 1).

На основании спектров ЯМР ¹H и ¹³C с применением двумерных стандартных корреляционных методик HNCosy, HSQC, HMBC, NOESY установлено, что соединения **3a, b** представляют собой смесь 2-х диастереомеров с преобладанием 1α,2β-**3a**-эпимера (рис. 2).

Доказательством 2*S*-конфигурации хирального центра, атома C² является наличие в спектрах NOESY у обоих диастереомеров **3a, b** корреляционных пиков между протонами 2-CH и 5-CH, *R*-конфигурация центра C¹ у минорного эпимера **3b** подтверждается NOE-эффектом между H¹/H².

Диастереомерную смесь диолов **3a, b** перевели в дисульфаты **4a, b**. Нагревание дисульфатов **4a, b** в запаянной ампуле в сжиженном аммиаке при 100°C в течение 14 ч, аналогично [4], сопровождалось замыканием в 1,6-ангидромостики вместо ожидаемых диаминов приводило к исходным диастереомерным вторичным тозилатам **2a, b** с количественным выходом (схема 2).

Для исключения оксациклизации, лактолы **4a, b** защитили в виде TBS-эфиров **5a, b**. Нагреванием TBS-эфиров **5a, b** в жидком аммиаке с

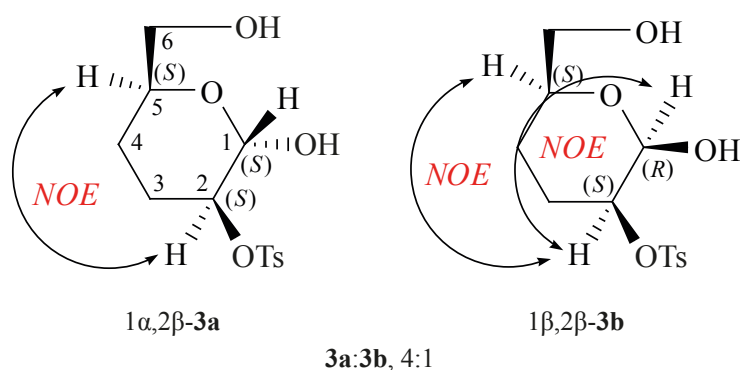

 Рис. 2. NOE-взаимодействия в диастереомерах **3a, b**

Схема 2

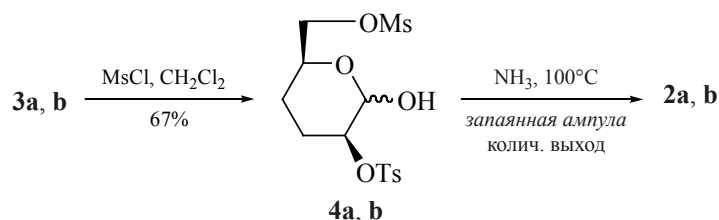
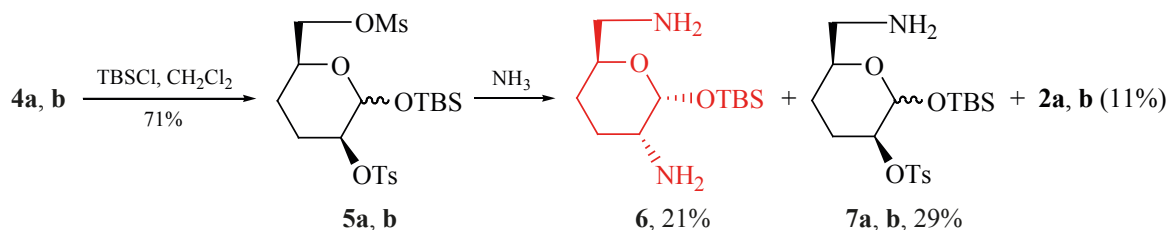


Схема 3



выходом 21% получили целевой диамин **6**, тозил-амин **7a, b** и часть непрореагировавшего тозилата **2a, b** (схема 3).

Доказательством *R*-конфигурации хиральных центров атомов C¹, C² в целевом амине **6** является наличие в спектрах NOESY корреляционных пиков между протонами 2-СН и 1-СН. Что согласуется с предполагаемым протеканием реакции по S_N2-механизму с обращением конфигурации при C², приводящее к диамину **6** идентичному пурпурозамину (рис. 3).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записывали на спектрометре Bruker Avance III (Германия) с рабочей частотой 500 МГц, растворитель CDCl₃. Для аналитической ТСХ применяли пластины Sorbfil марки ПТСХ-АФ-А, изготовитель ЗАО «Сорбполимер» (г. Краснодар). Температуры плавления измеряли на приборе Voëtius PHMK 05 (Германия). Углы оптического вращения измеряли на поляриметре Perkin Elmer-341 (США).

Очистку растворителей проводили по известным методикам [6–8], они имели константы, соответствующие литературным данным [6–8].

(S)-2-Гидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил-4-метилбензолсульфонат

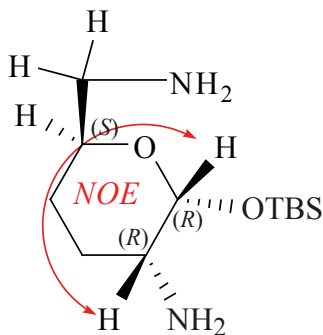


Рис. 3. NOE-взаимодействие в эписмере **1a,2a-6**

3a, b. К раствору 3.5 г (0.012 моль) тозилатов **2a, b** в 20.0 мл Ac₂O при перемешивании и охлаждении добавили 1.7 г (0.012 моль) ZnCl₂ и перемешивали до исчезновения исходного (контроль методом ТСХ). Затем реакционную массу вылили в ледяной раствор 25.0 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃, продукты реакции экстрагировали этилацетатом (3×20.0 мл). Экстракт сушили MgSO₄, растворитель отогнали. Сырую смесь 4.8 г (0.012 моль) диацетатов растворили в 20.0 мл MeOH и добавили каталитические количества *p*-TsOH. По окончании реакции (контроль ТСХ) растворитель отгоняли, остаток хроматографировали. Выход 1.85 г (67%). Аморфные кристаллы. R_f 0.5 (Этилацетат). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.21–1.29 м (2H, H^{4A})¹, 1.54–1.62 м (2H, H^{4B}), 1.65–1.75 м (2H, H^{3A}), 1.97–2.07 м (2H, H^{3B}), 2.42 с (6H, Ph-CH₃), 3.53–3.62 м (4H, H⁶), 3.71 уш.с (4H, OH), 4.02–4.18 м (2H, H⁵), 4.33–4.38 м (1H, H²) [4.53–4.56 м (1H, H²)], 5.09 с (1H, H¹) [4.73 д (1H, H¹, ³J_{1,2} 1.0 Гц)], 7.29–7.35 м (4H_{аром}), 7.76–7.82 м (4H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 20.7 [20.3] (C⁴), 21.6 [21.0] (CH₃), 22.7 [27.0] (C³), 65.5 [65.0] (C⁶), 69.0 [68.5] (C⁵), 75.2 [76.5] (C²), 91.3 [93.7] (C¹), 127.7, 127.9, 128.0, 129.5, 129.7, 129.9, 133.4, 133.6, 145.0, 145.1 (Ar). Найдено, %: C 51.60; H 5.91. C₁₃H₁₈O₆S. Вычислено, %: C 51.64; H 6.00.

(S)-2-Гидрокси-6-[(метилсульфонилокси)метил]тетрагидро-2H-пиран-3-ил-4-метилбензолсульфонат **4a, b.** К раствору 2.2 г (0.007 моль) спиртов **3a, b** в 15.0 мл CH₂Cl₂ добавили 1.5 мл (0.01 ммоль) триэтиламина, охладили реакционную смесь до 0°C добавили по каплям 0.84 мл

¹ Здесь и далее в экспериментальной части в квадратных скобках указаны отличающиеся химические сдвиги сигналов минорных диастереомеров. При совпадении сигналов обоих диастереомеров в скобках приводится общее количество протонов.

(0.01 ммоль) MsCl и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин (контроль методом ТСХ). Затем реакционную массу обработали водой, экстрагировали CH_2Cl_2 , органический слой промыли 1N водным раствором HCl , насыщенным водным раствором NaHCO_3 и NaCl . Экстракт сушили MgSO_4 , растворитель отогнали, остаток хроматографировали на SiO_2 . Выход 1.85 г (67%) 5:1 (α : β). Маслообразное вещество. R_f 0.5 (петролейный эфир– EtOAc , 2:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.31–1.42 м (2H, H^{4A}), 1.62–1.81 м (4H, H^{3A} , H^{4B}), 1.98–2.08 м (2H, H^{3B}), 2.43 с [2.03 с] (3H, Ph-CH_3), 3.02 с (6H, Ms), 3.50 уш.с (2H, OH), 4.12–4.19 м (1H, H^{6A}), 4.20–4.24 м (4H, H^5 , H^{6B} , [H^5 , H^{6A}]), [4.25–4.30 м (1H, H^{6B})], 4.34–4.37 м (1H, H^2) [4.52–4.54 м (1H, H^2), 5.11 с (1H, H^1) [4.72 с (1H, H^1)], 7.25–7.37 м (4H_{аром}), 7.72–7.85 м (4H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.1 [20.9] (C^4), 21.6 [21.3] (CH_3), 22.4 [22.5] (C^3), 37.69 (OMs), 66.3 (C^5), 72.1 [71.6] (C^6), 74.6 [75.9] (C^2), 91.3 [93.5] (C^1), 127.7, 127.8, 127.9, 128.0, 129.5, 129.8, 130.0, 133.5, 145.2, 145.3 (Ar). Найдено, %: C 44.15; H 5.23. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{S}_2$. Вычислено, %: C 44.20; H 5.30.

(S)-2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)-6-[(метилсульфонилокси)метил]тетрагидро-2H-пиран-3-ил 4-метилбензолсульфонат 5a, b. Раствор 0.1 г (0.0016 моль) лактолов 4a, b, 0.28 г (0.0019 моль) TBSCl и 0.13 г (0.0019 моль) имидазола в 15.0 мл CH_2Cl_2 перемешивали при комнатной температуре. После исчезновения исходного соединения (контроль по ТСХ) реакционную массу разбавили водой (15.0 мл), затем экстрагировали CH_2Cl_2 (3×30.0), экстракт сушили MgSO_4 . Растворитель отогнали, остаток хроматографировали на SiO_2 . Выход 0.47 г (71%). Аморфные кристаллы, R_f 0.47 (петролейный эфир– EtOAc , 2:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.04 с (6H, CH_3) [0.01 с (6H, CH_3)], 0.80 с (9H, CH_3) [0.78 с (9H, CH_3)], 1.68–1.75 м (2H, H^4) [1.42–1.52 м (2H, H^4)], 2.45 [2.02] с (3H, Ph-CH_3), 2.22–2.30 м (4H, H^3), 3.02 с (6H, Ms), 4.12–4.19 м (6H, H^5 , H^6 [H^6 , H^5]), 4.30 д.д (1H, H^2 , J 3.9, 11.0 Гц) [4.46 д.д (1H, H^2 , J 3.8, 2.0, 1.8 Гц)], 4.72 с (1H, H^1) [4.58 д (1H, H^1 , J 6.0 Гц)], 7.22–7.32 м (4H, Ar), 7.72–7.82 м (4H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: –4.3 [–4.7] (CH_3), –5.2 [–5.0] (CH_3), 18.0 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 20.8 [25.6] (C^4), 21.6 [21.1] (CH_3), 25.5 (CH_3), 26.7 [28.2] (C^3), 37.6 [37.5] (OMs), 70.9 [70.2] (C^6), 73.3 [73.0] (C^5), 75.9

[79.7] (C^2), 94.5 [96.2] (C^1), 127.8, 127.9, 129.7, 129.8, 144.6, 144.8 (Ar). Найдено, %: C 48.51; H 6.89. $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_8\text{S}_2\text{Si}$. Вычислено, %: C 48.56; H 6.93.

(2R,3R,6S)-6-(Аминометил)-2-(трет-бутилдиметилсилилокси)тетрагидро-2H-пиран-3-амин (6), (2S,5S)-2-(аминометил)-6-(трет-бутилдиметилсилилокси)-5-(тозилокси)тетрагидро-2H-пиран-3-илиум (7a, b) и (1S,5R)-6,8-диоксацикло[3.2.1]октан-4-ил-4-метилбензолсульфонат 2a, b. В толстостенную ампулу поместили 0.1 г (0.2 ммоль) тозилатов 5a, b и 5.0 мл жидкого амиака. Ампуле запаивали и нагревали при 100°C в течение 10 ч. Затем ампулу вскрывали и после удаления легколетучих соединений остаток хроматографировали. Из реакционной смеси выделили 0.011 г (21%) амина 6, 0.007 г (29%) тозиламинов 7a, b и 0.010 г (17%) тозилатов 2a, b.

Соединение 6. Масло, R_f 0.2 (петролейный эфир– EtOAc , 1:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.15 с (3H, CH_3), 0.17 с (3H, CH_3), 0.92 с (9H, CH_3), 1.68–1.75 м (1H, H^{3B}), 1.77–1.80 м (1H, H^{4B}), 1.92–1.98 м (1H, H^{4A}), 2.52–2.57 м (1H, H^{3A}), 3.33 д (1H, H^{6B} , J 11.6 Гц), 3.42 д (1H, H^2 , J 1.7 Гц), 3.58 д (1H, H^{6A} , J 11.6 Гц), 4.07 м (1H, H^1). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: –5.1 (CH_3), –4.2 (CH_3), 17.9 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 18.8 (C^3), 22.3 (C^4), 25.7 (CH_3), 45.8 (C^6), 48.8 (C^2), 63.9 (C^5). 5.92 уш.с (2H, NH_2). Найдено, %: C 55.36; H 10.79. $\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$. Вычислено, %: C 55.34; H 10.84.

Соединения 7a, b. Масло, R_f 0.25 (петролейный эфир– EtOAc , 1:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.04 с (6H, CH_3), 0.15 с (6H, CH_3), 0.72 с (9H, CH_3) [0.83 с (9H, CH_3)], 1.20–1.39 м (4H, H^4), 2.09 с (6H, Ph-CH_3), 2.20–2.42 м (4H, H^3), 3.12–3.19 м (4H, H^6), 4.50–4.52 м (1H, H^2) [4.53–4.55 м (1H, H^2)], 5.17 с (1H, H^1) [5.02–5.05 м (1H, H^1)], 7.20–7.44 м (4H_{аром}), 7.77–7.82 м (4H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 4.1 (CH_3), 8.6 (CH_3), 18.0 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 25.6 (C^4), 25.7 (CH_3), 34.0 (C^3), 45.9 (C^6), 60.4 [64.1] (C^5), 87.5 (C^2), 105.9 [103.3] (C^1), 125.9, 127.8, 128.9, 129.7, 144.6, 144.8 (Ar). Найдено, %: C 55.09; H 7.77. $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{NO}_5\text{Si}$. Вычислено, %: C 55.04; H 7.78.

Физико-химические характеристики тозилатов 2a и 2b соответствовали литературным данным [5].

ВЫВОДЫ

Разработан синтез TBS-эфира пурпурозамина из цирена с общим выходом 6% на 7 стадий.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят Circa Group за предоставленный цирен товарной марки.

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ РАН и РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Файзуллина Лилия Халитовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2552-1833>

Галимова Юлия Сергеевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5983-3910>

Валеев Фарид Абдуллович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5975-8439>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Файзуллина Л.Х. Галимова Ю.С., Халилова Ю.А., Валеев Ф.А. *ЖОрХ*. **2021**, 57, 942–948 [Faizullina L.Kh., Galimova Yu.S., Khalilova Yu.A., Valeev F.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, 57, 1047–1052.] doi 10.1134/S1070428021070034
2. Cooper D.J., Yudis M.D., Marigliano H.M., Traubel T. *J. Chem. Soc. C*. **1971**, 2876–2879. doi 10.1039/J39710002876
3. Brimacombe J.S., Hunedy F., Mather A.M., Tucker L.C.N. *Carbohydr. Res.* **1979**, 68, 231–238. doi 10.1016/S0008-6215(00)83774-X
4. Цыпышева И.П., Калимуллина Л.Х., Салихов Ш.М., Шитикова О.В., Сафаров М.Г., Валеев Ф.А. *XIIC*. **2004**, 40, 429–432. [Valeev F.A., Kalimullina L.K., Salikhov S.M., Shitikova O.V., Tsypysheva I.P., Safarov M.G. *Chem. Nat. Compd.* **2004**, 40, 521–525.] doi 10.1007/s10600-005-0052-8
5. Jaroslav P., Cerny M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1978**, 43, 1720–1722. doi 10.1135/cccc19781720
6. Вайсберг А., Прооскауэр Э., Риддик Д., Тупс Э. *Органические растворители*. М.: Наука, **1958**, 518.
7. Гордон А., Форд Р. *Спутник химика*. М.: Мир, **1976**, 541.
8. Riddick J.A., Bunger W.B., Sakano T.K. *The Techniques of Chemistry. Organic Solvents. Physical Properties and Methods of Purification*. New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore: A Wiley – Interscience publication, **1986**, 1325.

Synthesis of TBS-*O*-Glycoside of Purpurosamine Based on Cyrene

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

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

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

Received April 16, 2021; revised May 15, 2021; accepted May 26, 2021

The synthesis of the TBS-ester of purpurosamine from cyrene was developed by carrying out successive stages of the reduction of the keto group, tosylation, opening of the 1,6-anhydromobridge, mesylation of the primary hydroxyl group, TBS-protection of the acetal center, and nucleophilic substitution in a sealed ampoule in liquefied ammonia at 100°C.

Keywords: levoglucosenone, nucleophilic substitution, purpurosamine, amination, gentamicin

СИНТЕЗ АЦЕТИЛЕНОВЫХ [ХЛОР(ИОД)МЕТИЛ]-СИЛАНОВ И 2-МЕРКАПТОБЕНЗОТИАЗОЛОВ НА ИХ ОСНОВЕ

© 2021 г. Н. О. Ярош, Л. В. Жилицкая*, И. А. Дорофеев

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

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

Поступила в редакцию 27.04.2021 г.

После доработки 10.05.2021 г.

Принята к публикации 12.05.2021 г.

Реакцией (броммагний)этинилсиланов $[\text{Me}_{4-n}\text{Si}(\text{C}\equiv\text{CMgBr})_n, n = 1-3]$ с (хлорметил)диметилхлорсиланом получены (хлорметил)этинилсиланы $[\text{Me}_{4-n}\text{Si}(\text{C}\equiv\text{CSiMe}_2\text{CH}_2\text{Cl})_n, n = 1-3]$, которые реакцией обмена с NaI переведены в соответствующие (иодметил)этинилсиланы. Взаимодействием последних с 2-меркаптобензотиазолом синтезированы новые кремнийацетиленовые производные 2-меркаптобензотиазола.

Ключевые слова: (хлорметил)этинилсиланы, (иодметил)этинилсиланы, перегалогенирование, 2-меркаптобензотиазол, силилалкилирование

DOI: 10.31857/S0514749221100104

ВВЕДЕНИЕ

Среди ароматических азотистых гетероциклов производные 2-меркаптобензотиазола представляют важный класс биологически активных соединений, включая фармакологические [1–5] и агрохимические [6–8] препараты широкого спектра действия. В промышленности они используются в качестве ингибиторов коррозии металлов в различных средах [9–12], добавок к смазочным материалам [13], сорбентов следов металлов, включая благородные металлы [14, 15], ускорителей вулканизации резины [16]. Не только органические производные 2-меркаптобензотиазола, но и его кремнийорганические аналоги являются ценными реагентами и синтетическими строительными блоками, занимают особое место в химии полимеров и материалов [12, 17–19]. Однако возможности использования кремнийорганических соединений и материалов до сих пор полностью не раскрыты и продолжают привлекать внимание. Введение кремнийорганических групп, содержащих биогенные элементы, в молекулу 2-меркаптобензотиазола может придать соединениям новые свойства.

Ранее на основе реакции силилалкилирования нами синтезированы кремнийорганические меркаптопроизводные бензотиазолов и триазолов [20, 21]. Эти реакции осуществлялись в отсутствие катализаторов и растворителей, поэтому имеют практический интерес благодаря легкости, эффективности и безвредности для окружающей среды. Предметом данного исследования является разработка подходов к синтезу новых производных 2-меркаптобензотиазола, содержащих одновременно фармакофорные бензотиазол-2-илсульфанильные группы, 2 или 3 атома биогенного элемента кремния, ацетиленовые фрагменты. С этой целью синтезированы (хлор- и иодметил)этинилсиланы, которые в дальнейшем использованы в качестве базовых структурных блоков.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При взаимодействии реактива Гриньяра с этинилсиланами **1a–c** общей формулы $\text{Me}_{4-n}\text{Si}(\text{C}\equiv\text{CH})_n$, где $n = 1-3$ и (хлорметил)диметилхлорсилана получены (хлорметил)этинилсиланы **2a–c** (схема 1). Как показал эксперимент, по мере накопления хлорметил(диметил)силил-

Схема 1

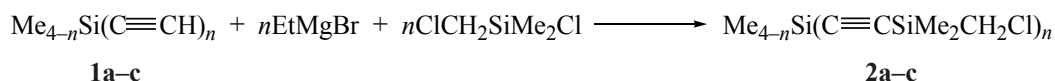
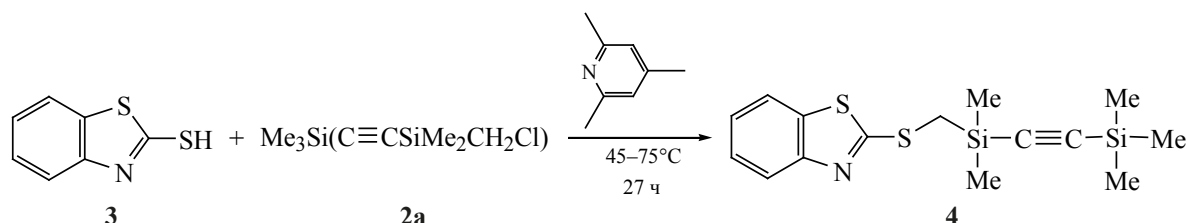

 $n = 1-3$

Схема 2



этильных групп у атома кремния дальнейшее введение их затрудняется, и выходы силанов **2a–c** уменьшаются, составляя 75, 59 и 41%, соответственно.

При взаимодействии диметил(хлорметил)силэтинилтриметилсилана (**2a**) с 2-меркаптобензотиазолом (**3**) в ацетоне в присутствии 2,4,6-триметилпиридина образуется 2-[(диметил[2-(триметилсилил)этинил]силил}метил)сульфанил]-1,3-бензотиазол (**4**) (схема 2).

Использование в этой реакции обычных неорганических оснований, в частности K_2CO_3 или Na_2CO_3 , оказалось невозможным из-за протекания побочных реакций этилсиланов под их влиянием [21], поэтому в качестве акцептора галогенводорода было взято мягкое ненуклеофильное органическое основание коллидин. Выход соединения **4** составил лишь 17%. По данным спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{29}Si реакционной смеси, при 50°C в течение 20 ч конверсия составляет 25%. Повышение температуры реакции до 70°C в течение еще 7 ч увеличивает конверсию до 50%. Однако в этих условиях в образующихся продуктах происходит частичное расщепление связи $\text{Si}-\text{C}_{sp}$ и образование побочных продуктов. Об этом свидетельствует появление в спектре ЯМР ^{29}Si сигнала атома кремния при 6.4 м.д. (SiOSi), для сигналов атома кремния фрагмента $-\text{Si}(\text{Me}_2)\text{C}\equiv\text{CSiMe}_3$ значения равны -17.5 и

-18.0 м.д. Чтобы избежать этого, были получены (иодметил)производные силанов. Известно, что α -иодпроизводные, в отличие от α -хлоралкилирующих производных, легче вступают в реакции алкилирования с азолами благодаря высокой лабильности связи $\text{C}-\text{I}$ [22]. С этой целью мы использовали метод перегалогенирования хлорпроизводных силанов. По реакции Финкельштейна (хлорметил)этинилметилсиланы **2a–c** кипячением с иодистым натрием в безводном ацетонитриле в течение 6 ч переведены в (иодметил)этинилметилсиланы **5a–c** (схема 3).

Взаимодействие (иодметил)этинилсиланов **5a–c** с 2-меркаптобензотиазолом **3** осуществляли в присутствии коллидина в сухом ацетоне в отсутствие катализаторов при $40-50^\circ\text{C}$ в течении 5–6 ч. Выделены продукты *S*-силилалкилирования 2-{диметил[2-(триметилсилил)этинил]силилметилсульфанил}-1,3-бензотиазол (**4**) и 2-[(2-{[(1,3-бензотиазол-2-ил-сульфанил)метил](диметил)силил}этинил)(диметил)силил]этинил}{(диметил)силилметилсульфанил}-1,3-бензотиазол (**6**) с выходами 81 и 72% (схема 4). Физико-химические характеристики соединения **4**, полученного в разных условиях, идентичны. Мягкие условия реакции и высокая реакционная способность алкилирующих иодметилпроизводных агентов позволили избежать расщепления связи $\text{Si}-\text{C}_{sp}$ и образования побочных продуктов расщепления.

Схема 3

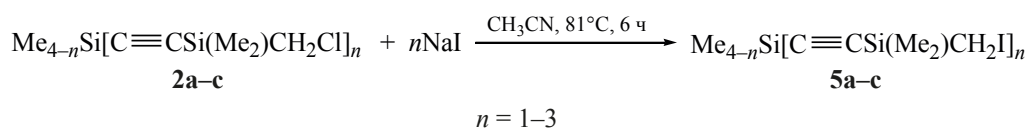
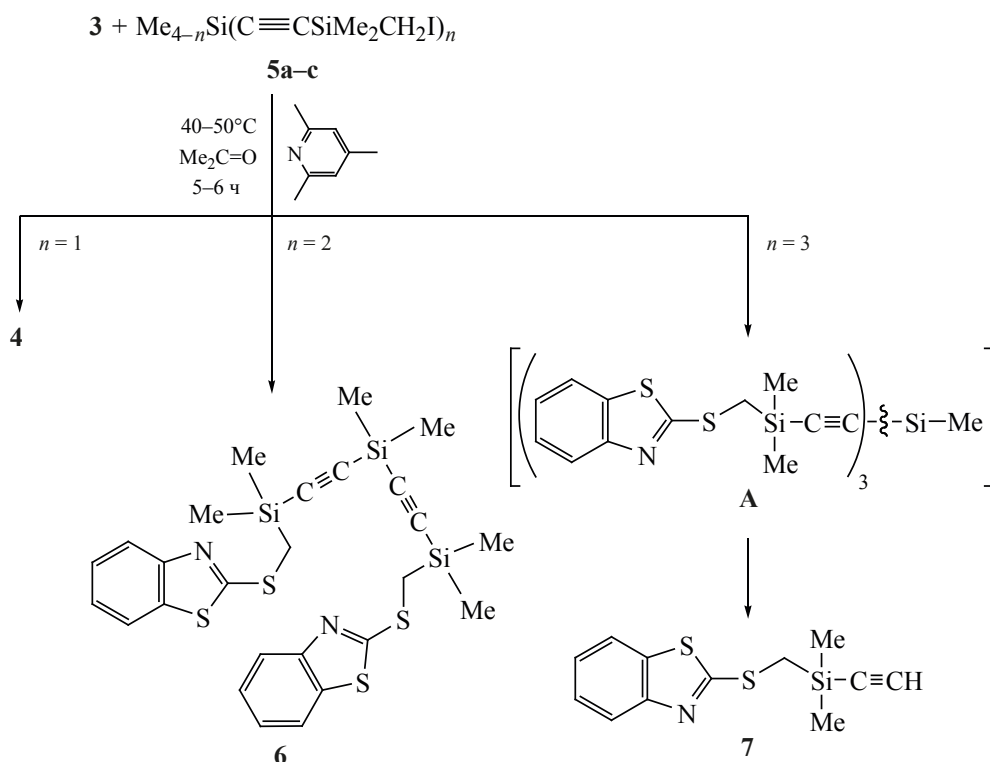


Схема 4



При взаимодействии трис[(иодметил)диметилсилилэтинил]метилсилана (**5c**) и 2-меркаптобензотиазола (**3**) в этих условиях происходит расщепление связи Si–C_{sp} в интермедиате **A** и образование 2-{[этинил(диметил)силил]метилсульфанил}-1,3-бензотиазола (**7**) (выход 53%), который был получен нами ранее по реакции 2-меркаптобензотиазола с 1-(иодметил)диметилэтинилсиланом [21]. Образование **7**, вероятно, связано с уменьшением устойчивости образующегося продукта по мере накопления бензотиазольных циклов. Не исключены также стерические затруднения.

Состав и строение синтезированных соединений **2a-c**, **4**, **5a-c**, **6** и **7** подтверждены данными элементного анализа, спектрами ИК, ЯМР ¹H, ¹³C, ²⁹Si. Физико-химические характеристики соединения **7** совпали с аналогичными характеристиками, приведенными в литературе [21].

Соединения **4**, **6** и **7** содержат фармакофорные бензотиазольные фрагменты и являются потенциально биологически активными веществами [23, 24]. Согласно прогнозу, выполненному с помощью программы PASS [25], соединения **4** и **6** с большой

долей вероятности могут обладать антисклеротической (*Pa* = 0.976 и 0.982) и антиангинальной активностью (*Pa* = 0.960 и 0.964).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ИК получены на спектрометре Vertex 70 Bruker (Германия). Спектры ЯМР ¹H, ¹³C и ²⁹Si регистрировали на спектрометре Bruker DRX-400 (Германия) [400.13 (¹H), 100.62 (¹³C), 79.50 (²⁹Si) МГц]. Спектры ЯМР сняты при 297 К в CDCl₃. Химические сдвиги приведены относительно остаточных сигналов дейтерорастворителя. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе Thermo Scientific Flash 2000 (Великобритания). Масс-спектры зарегистрированы на спектрометре Shimadzu GCMS-QP5050A, температура инжектора 200–250°C, газ-носитель гелий, температура детектора 290°C, квадрупольный масс-анализатор, ионизация ЭУ (70 эВ). Температуры плавления определены на приборе Micro-Hot-Stage PolyTherm A (Германия). Контроль за ходом реакций осуществлен по спектрам ЯМР ¹H, ¹³C, ²⁹Si и методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (элюент ацетон, визуализация хроматограмм парами иода). Для прогнозиро-

вания биологической активности использовали программу PASS (Prediction of Activity Spectra for Substance). Использованы коммерческие 2-меркаптобензотиазол и (хлорметил)диметилхлорсилан (Aldrich). Этинилсиланы **1a–c** получали по методике [26]. Растворители сушили и очищали по стандартным методикам.

(Хлорметил)этинилсиланы 2a–c (общая методика). К реактиву Гриньяра [Mg 2.4 г (0.1 моль) и EtBr 10.9 г (0.1 моль) в 75 мл свежеперегнанного абсолютного ТГФ] при перемешивании по каплям добавляли раствор этинилсиланов **1a–c** [**1a** 9.8 г (0.1 моль), **1b** 5.4 г (0.05 моль), **1c** 3.89 г (0.033 моль)] в 10 мл абсолютного Et₂O при 30–35°C. По окончании реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и прикапывали раствор (хлорметил)диметилхлорсилана в 10 мл абсолютного Et₂O при 30°C. После нагревания до 45°C в течение 30 мин смесь разлагали водой и 5%-ным раствором HCl. Водный слой отделяли в делительной воронке, экстрагировали эфиром трижды по 30 мл. Эфирные вытяжки объединяли с основным органическим слоем и сушили над прокаленным CaCl₂. Осушитель отфильтровывали, дважды промывали абсолютным эфиром по 30 мл, затем растворители отгоняли при пониженном давлении (водоструйный насос). Остаток перегоняли в вакууме.

(Хлорметил)диметилсилилэтинилтриметилсилан (2a). Получен из 9.8 г этинилсилана **1a**. Выход 15.32 г (75%), бесцветная жидкость, т.кип. 90–91°C (35 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.4570. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2113 (SiC≡CSi). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.26 с (9H, Me₃Si), 0.37 с (6H, Me₂Si), 2.88 с (2H, CH₂Si). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: -2.99 (SiMe₂), 0.16 (SiMe₃), 29.59 (CH₂Cl), 110.01 (C≡), 116.57 (C≡). Спектр ЯМР ²⁹Si, δ , м.д.: -18.3. Найдено, %: C 46.91; H 8.36; Si 27.42; Cl 17.31. C₈H₁₇Si₂Cl. Вычислено: C 46.89; H 8.35; Si 27.48; Cl 17.27.

Бис[(хлорметил)диметилсилилэтинил]диметилсилан (2b). Получен из 5.4 г этинилсилана **1b**. Выход 9.44 г (59%), бесцветная жидкость, т.кип. 132°C (2 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.4845. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2112 (SiC≡CSi). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.27 с (12H, Me₂Si), 0.30 с (6H, Me₂Si), 2.83 с (4H, CH₂Si). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: -3.38 (SiMe₂), 0.14 (SiMe₂), 29.77 (CH₂Cl), 111.34 (C≡), 111.94

(C≡). Спектр ЯМР ²⁹Si, δ , м.д.: -18.9, -41.7. Найдено, %: C 44.83; H 6.89; Si 26.21; Cl 22.05. C₁₂H₂₂Si₃Cl₂. Вычислено: C 44.77; H 6.85; Si 26.16; Cl 22.10.

Трис[(хлорметил)диметилсилилэтинил]метилсилан (2c). Получен из 3.89 г этинилсилана **1c**. Выход 5.92 г (41%), т.кип. 182°C (1 мм рт.ст.), т.пл. 37–38°C. ИК спектр ИК, ν , см⁻¹: 2113 (SiC≡CSi). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.33 с (18H, Me₂Si), 0.48 с (3H, MeSi), 2.89 с (6H, CH₂Si). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: -3.55 (SiMe₂), 0.87 (SiMe), 29.58 (CH₂Cl), 108.06 (C≡), 112.79 (C≡). Спектр ЯМР ²⁹Si, δ , м.д.: -17.9, -69.0. Найдено, %: C 43.87; H 6.21; Si 25.64; Cl 24.28. C₁₆H₂₇Si₄Cl₃. Вычислено: C 43.93; H 6.19; Si 25.61; Cl 24.22.

(Иодметил)этинилсиланы 5a–c (общая методика). Суспензию 1.65 г (0.011 моль) иодида натрия и (хлорметил)этинилсиланов **2a–c** [**2a** 2 г (0.01 моль), **2b** 1.5 г (0.005 моль), **2c** 1.36 г (0.003 моль)] в 50 мл ацетонитрила перемешивали 6 ч при 81°C. Выпавший осадок отфильтровывали, растворитель удаляли отгонкой, остаток перегоняли в вакууме.

(Иодметил)диметилсилилэтинилтриметилсилан (5a). Получен из 2 г соединения **2a**. Выход 2.33 г (79%), т.кип. 105–107°C (13 мм рт.ст.), бесцветная жидкость, n_D^{20} 1.4968. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2112 (SiC≡CSi). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.19 с (9H, Me₃Si), 0.13 с (6H, Me₂Si), 2.10 с (2H, CH₂Si). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: -14.26 (CH₂I), -1.64 (SiMe₂), -0.23 (SiMe₃), 110.02 (C≡), 116.54 (C≡). Спектр ЯМР ²⁹Si, δ , м.д.: -18.7. Найдено, %: C 32.43; H 5.78; Si 18.96; I 42.83. C₈H₁₇Si₂I. Вычислено: C 32.39; H 5.85; Si 18.92; I 42.77.

Бис[(иодметил)диметилсилилэтинил]диметилсилан (5b). Получен из 1.5 г соединения **2b**. Выход 1.70 г (68%), т.кип. 178°C (2 мм рт.ст.), бесцветная жидкость, n_D^{20} 1.5458. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2113 (SiC≡CSi). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.31 с (12H, Me₂Si), 0.33 с (6H, Me₂Si), 2.09 с (4H, CH₂Si). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: -14.67 (CH₂I), -1.76 (SiMe₂), 0.08 (SiMe₂), 111.45 (C≡), 111.79 (C≡). Спектр ЯМР ²⁹Si, δ , м.д.: -16.9, -41.5. Найдено, %: C 28.58; H 4.40; Si 16.71; I 50.32. C₁₂H₂₂Si₃I₂. Вычислено: C 28.61; H 4.35; Si 16.71; I 50.17.

Трис[(иодметил)диметилсилилэтинил]метилсилан (5c). Получен из 1.36 г соединения **2c**.

Выход 1.49 г (64%), т.кип. 257°C (1 мм рт.ст.), маслянистая бесцветная жидкость, n_D^{20} 1.5797. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2112 ($\text{SiC}\equiv\text{CSi}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.34 с (18H, Me_2Si), 0.49 с (3H, MeSi), 2.12 с (6H, CH_2Si). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: -14.97 (CH_2I), -1.81 (SiMe_2), 0.91 (SiMe), 107.70 ($\text{C}\equiv$), 113.24 ($\text{C}\equiv$). Спектр ЯМР ^{29}Si , δ , м.д.: -16.2, -69.0. Найдено, %: C 26.97; H 3.81; Si 15.76; I 53.44. $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{Si}_4\text{I}_3$. Вычислено: C 27.01; H 3.85; Si 15.72; I 53.37.

Взаимодействие 2-меркаптобензотиазола (3) с (хлорметил)этинилсиланом 2а- или (иодметил)этинилсиланами 5а-с в присутствии 2,4,6-триметилпиридина (общая методика). Смесь 0.2 г (1.2 ммоль) 2-меркаптобензотиазола 3, 0.24 г (1.2 ммоль) (хлорметил)этинилсилана 2а или (иодметил)этинилсиланов 5а-с [5а 0.35 г (1.2 ммоль), 5б 0.3 г (0.6 ммоль), 5с 0.29 г (0.4 ммоль)] 0.15 г (1.2 ммоль) 2,4,6-триметилпиридина в сухом ацетоне (2 мл) перемешивали при температуре бани 60–65°C в течение 5–6 ч до полной конверсии исходных реагентов. Затвердевшую реакционную массу растворяли в 5 мл Me_2CO , выпавшую соль $\text{Me}_3\text{C}_5\text{H}_2\text{N}\cdot\text{HI}$ отфильтровывали, промывали Et_2O . Растворители фильтрата отгоняли при пониженном давлении. Твердый остаток соединений 4, 6 и 7 перекристаллизовывали из гексана, сушили в вакууме.

2-{[Диметил[2-(триметилсилил)этинил]силилметилсульфанил]-1,3-бензотиазол (4)}. Получен из 0.35 г соединения 5а. Выход 0.32 г (81%), светлый порошок, т.пл. 45–47°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2113 ($\text{SiC}\equiv\text{CSi}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.19 с (9H, Me_3Si), 0.34 с (6H, Me_2Si), 2.73 с (2H, CH_2Si), 7.29 д.д (1H, H^6 , $^3J_{\text{HH}}$ 8.1, 7.9 Гц), 7.41 д.д (1H, H^5 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.8, 7.9 Гц), 7.76 д (1H, H^7 , $^3J_{\text{HH}}$ 8.1 Гц), 7.87 д (1H, H^4 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: -3.38 (SiMe_2), -1.84 (SiMe_3), 16.66 (CH_2Si), 108.07 ($\text{SiMe}_2\text{C}\equiv$), 115.44 ($\text{SiMe}_3\text{C}\equiv$), 119.32 (C^4), 119.70 (C^7), 122.37 (C^6), 124.39 (C^5), 133.74 (C^8), 151.83 (C^9), 168.29 (C^2). Спектр ЯМР ^{29}Si , δ , м.д.: -18.1, -19.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 335 (11) $[M]^+$, 321 (27) $[M - \text{CH}_2]^+$, 320 (97) $[M - \text{CH}_3]^+$, 262 (37) $[M - \text{SiMe}_3]^+$, 73 (100) $[\text{SiMe}_3]^+$, 43 (17) $[\text{SiMe}_3]^+$. Найдено, %: C 53.98; H 5.71; N 4.18; S 19.19; Si 16.82. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NS}_2\text{Si}_2$. Вычислено, %: C 54.00; H 5.74; N 4.20; S 19.22; Si 16.84.

2-{[[(2-{[(1,3-Бензотиазол-2-ил-сульфанил)-метил](диметил)силил}этинил)(диметил)силил]этинил}(диметил)силилметилсульфанил]-1,3-бензотиазол (6)}. Получен из 0.3 г соединения 5б. Выход 0.26 г (75%), светлый порошок, т.пл. 39–41°C. ИК спектр ИК, ν , см^{-1} : 2112 ($\text{SiC}\equiv\text{CSi}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.35 с (6H, Me_2Si), 0.36 с (12H, Me_2Si), 2.76 с (4H, CH_2Si), 7.28 д.д (2H, H^6 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.7, 7.3 Гц), 7.41 д.д (2H, H^5 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.8, 7.3 Гц), 7.74 д (2H, H^7 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.7 Гц), 7.86 д (2H, H^4 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: -1.87 (SiMe_2), -0.12 (SiMe_2), 18.12 (CH_2Si), 111.68 ($\text{SiMe}_2\text{C}\equiv$), 112.32 ($\text{SiMe}_2\text{C}\equiv$), 121.02 (C^4), 121.39 (C^7), 124.08 (C^6), 126.07 (C^5), 135.44 (C^8), 153.46 (C^9), 169.68 (C^2). Спектр ЯМР ^{29}Si , δ , м.д.: -18.4, -41.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 583 (0.8) $[M]^+$, 582 (1.6) $[M - \text{H}]^+$, 568 (5.2) $[M - \text{CH}_3]^+$, 403 (37.7) $[M - \text{C}_7\text{H}_4\text{NS}_2\text{CH}_2]^+$, 402 (100.0) $[M - \text{C}_7\text{H}_4\text{NS}_2\text{CH}_2 - \text{H}]^+$, 320 (3.1) $[M - \text{C}_7\text{H}_4\text{NS}_2\text{CH}_2 - \text{C}_4\text{H}_6\text{Si}]^+$, 223 (40.6) $[M - 2\text{C}_7\text{H}_4\text{NS}_2\text{CH}_2]^+$. Найдено, %: C 53.54; H 5.16; N 4.77; S 21.99; Si 14.41. $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{S}_4\text{Si}_3$. Вычислено, %: C 53.56; H 5.19; N 4.80; S 22.00; Si 14.45.

ВЫВОДЫ

Предложен метод синтеза функциональных кремнийацетиленовых гетероциклических соединений на основе 2-меркаптобензотиазола. Показана возможность использования (хлор-, иодметил)этинилсиланов как прекурсоров для их синтеза.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследования выполнены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ярош Нина Олеговна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8096-4656>

Жилицкая Лариса Владимировна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6076-5924>

Дорофеев Иван Афанасьевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4646-6554>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Borazjani N., Jarrahpour A., Rad J.A., Mohkam M., Behzadi M., Ghasemi Y., Mirzaeinia S., Karbalaee-Heidari H.R., Ghanbari M.M., Batta G., Turos E. *Med. Chem. Res.* **2019**, 28, 329–339. doi 10.1007/s00044-018-02287-0
2. Yatam S., Gundla R., Jadav S.S., Pedavenkatagari N.R., Chimakurthy J., Rani N., Kedam T. *J. Molec. Struct.* **2018**, 1159, 193–204. doi 10.1016/j.molstruc.2018.01.060
3. Yatam S., Jadav S.S., Gundla K.P., Paidikondala K., Ankireddy A.R., Babu B.N., Ahsan M.J., Gundla R. *Chem. Select.* **2019**, 4, 11081–11092. doi 10.1002/slct.201902972
4. He J., Cai L., Chen Y., He Y., Wang M., Tang J., Guan H., Wang J., Peng X. *Radiother. Oncol.* **2018**, 129, 30–37. doi 10.1016/j.radonc.2018.02.007
5. Osmaniy D., Levent S., Karaduman A.B., Ilgin S., Özkay Y., Kaplancikli Z.A. *Molecules*. **2018**, 23, 1054–1067. doi 10.3390/molecules23051054
6. Ballari M.S., Cano N.H., Wunderlin D.A., Feresin G.E., Santiago A.N. *RSC Adv.* **2019**, 9, 29405–29413. doi 10.1039/c9ra04488d
7. Zuo Y., Wu Q., Su S.-W., Niu C.-W., Xi Z., Yang G.-F. *Agric. Food Chem.* **2016**, 64, 552–562. doi 10.1021/acs.jafc.5b05378
8. Avila-Sorrosa A., Tapia-Alvarado J.D., Noguera-Torres B., Chacón-Vargas K.F., Díaz-Cedillo F., Vargas-Díaz M.E., Morales-Morales D. *Molecules*. **2019**, 24, 3077–3015. doi 10.3390/molecules24173077
9. Gezerman A.O., Gorbacioğlu B.D. *Iran J. Sci. Technol. Trans. Sci.* **2018**, 42, 465–475. doi 10.1007/s40995-016-0142-4
10. Edraki M., Zaarei D. *Int. J. Miner. Metall. Mater.* **2019**, 26, 86–97. doi 10.1007/s12613-019-1712-1
11. Altaf F., Qureshi R., Yaqub A., Ahmed S. *Chem. Papers.* **2019**, 73, 1221–1235. doi 10.1007/s11696-018-00673-x
12. More A.P., Mhaske S.T. *Arab. J. Sci. Eng.* **2016**, 41, 2239–2248. doi 10.1007/s13369-015-1974-5
13. Li Y., Zhang S.W., Ding Q., Feng D.P., Qin B.F., Hu L.T. *Tribol. Int.* **2017**, 114, 121–131. doi 10.1016/j.triboint.2017.04.022
14. Neyestani M.R., Shemirani F., Mozaffari S., Alvand M. *Microchim. Acta.* **2017**, 184, 2871–2879. doi 10.1007/s00604-017-2299-8
15. Dahaghin Z., Mousavi H.Z., Sajjadi S.M. *J. Molecular Liq.* **2017**, 231, 386–395. doi 10.1016/j.molliq.2017.02.023
16. Ahsan O., Mohamad N., Soh T.C. *Int. J. Automot. Mech. Eng.* **2015**, 12, 2954–2966. doi 10.15282/ijame.12.2015.12.0247
17. *Silicon in Organic, Organometallic, and Polymer Chemistry*. Ed. M.A. Brook. New York: J. Wiley and Sons. **2000**.
18. Abele R., Abele E., Rubina K., Dzenitis O., Arsenyan P., Shestakova I., Nesterova A., Domracheva I., Popelis J., Grinberga S., Lukevics E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, 38, 867–872. doi 10.1023/A:1020650224525
19. Гребнева Е.А., Болгова Ю.Я., Трофимова О.М., Альбанов А.И., Бородин Т.Н. *ХТС.* **2019**, 55, 762–767. [Grebneva E.A., Bolgova, Yu.I., Trofimova O.M., Albanov A.I., Borodina T.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 762–767.] doi 10.1007/s10593-019-02532-3
20. Zhilitskaya L.V., Yarosh N.O., Shagun L.G., Dorofeev I.A., Larina L.I. *Mendeleev Commun.* **2017**, 27, 352–354. doi 10.1016/j.mencom.2017.07.010
21. Ярош Н.О., Жилицкая Л.В., Шагун Л.Г., Дорофеев И.А. *ЖОХ.* **2020**, 56, 789–796. [Yarosh N.O., Zhilitskaya L.V., Shagun L.G., Dorofeev I.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 833–839.] doi 10.1134/S1070428020050164
22. Шагун Л.Г., Дорофеев И.А. Жилицкая Л.В., Ярош Н.О., Ларина Л.И. *ЖОХ.* **2018**, 54, 1215–1218. [Shagun L.G., Dorofeev I.A., Zhilitskaya L.V., Yarosh N.O., Larina L.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 1228–1231.] doi 10.1134/S1070428018080183
23. Asiri Y.I., Alsayari A., Muhsinah A.B., Mabkhot Y.N., Hassan M.Z. *J. Pharm. Pharmacol.* **2020**, 1459–1480. doi 10.1111/jphp.13331
24. Liu X., Dong Z.-B. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 4, 408–419. doi 10.1002/ejoc.201901502
25. <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/>
26. Комаров Н.В., Ярош О.Г. *ЖОХ.* **1967**, 37, 264–267.

The Synthesis of Acetylenic [Chloro(iodo)methyl]silanes and 2-Mercaptobenzothiazoles on their Basis

N. O. Yarosh, L. V. Zhilitskaya*, and I. A. Dorofeev

*Favorskii Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,
ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 Russia
e-mail: lara_zhilitskaya@irioch.irk.ru

Received April 27, 2021; revised May 10, 2021; accepted May 12, 2021

The reaction of (bromomagnesium)ethynylsilanes $[\text{Me}_{4-n}\text{Si}(\text{C}\equiv\text{CMgBr})_n, n = 1-3]$ with (chloromethyl)dime-thylchlorosilane leads to (chloromethyl)ethynylsilanes $[\text{Me}_{4-n}\text{Si}(\text{C}\equiv\text{CSiMe}_2\text{CH}_2\text{Cl})_n, n = 1-3]$. By the exchange reaction with NaI, the latter were converted to the corresponding (iodomethyl)ethynylsilanes, which were used as building blocks for the synthesis of new organosilicon derivatives of 2-mercaptobenzothiazole.

Keywords: (chloromethyl)ethynylsilanes, (iodomethyl)ethynylsilanes, rehalogenation, 2-mercaptobenzothi-azole, silylalkylation

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 4-ОКСО-7-ФЕНИЛ-3,4,5,6,7,8-ГЕКСАГИДРОБЕНЗО[4,5]ТИЕНО-[2,3-*d*]ПИРИМИДИН-7-КАРБОНИТРИЛА

© 2021 г. А. А. Агекян*, Г. Г. Мкрян, Г. А. Паносян, А. С. Григорян, Г. В. Гаспарян

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

*e-mail: aaghekyan@mail.ru

Поступила в редакцию 29.04.2021 г.

После доработки 12.05.2021 г.

Принята к публикации 16.05.2021 г.

Конденсацией этилового эфира 2-амино-6-фенил-6-циан-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты с формамидом получен 4-оксо-7-фенил-3,4,5,6,7,8-гексагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*]-пиримидин-7-карбонитрил, переведенный действием хлорокиси фосфора в 4-хлорпроизводное. Реакцией последнего со вторичными аминами синтезирован ряд 4-аминозамещенных тиенопиримидинов, а взаимодействием с гидразингидратом и последующей циклизацией выделено бензотиенотриазолопиримидиновое производное.

Ключевые слова: 2-амино-6-фенил-6-циан-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновая кислота, гексагидробензотиенопиримидин, бензотиенотриазолопиримидин, перегруппировка Димрота

DOI: 10.31857/S0514749221100116

ВВЕДЕНИЕ

Среди известных гетероциклических систем тиенопиримидины вызывают больший интерес, так как они обладают широким спектром биологического действия, а именно противоопухолевыми, противовирусными, противовоспалительными, анальгетическими, антибактериальными и другими свойствами [1–6].

Поэтому исследования в области синтеза конденсированных производных тиофена, а именно тиенопиримидинов, продолжают оставаться актуальными [7, 8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

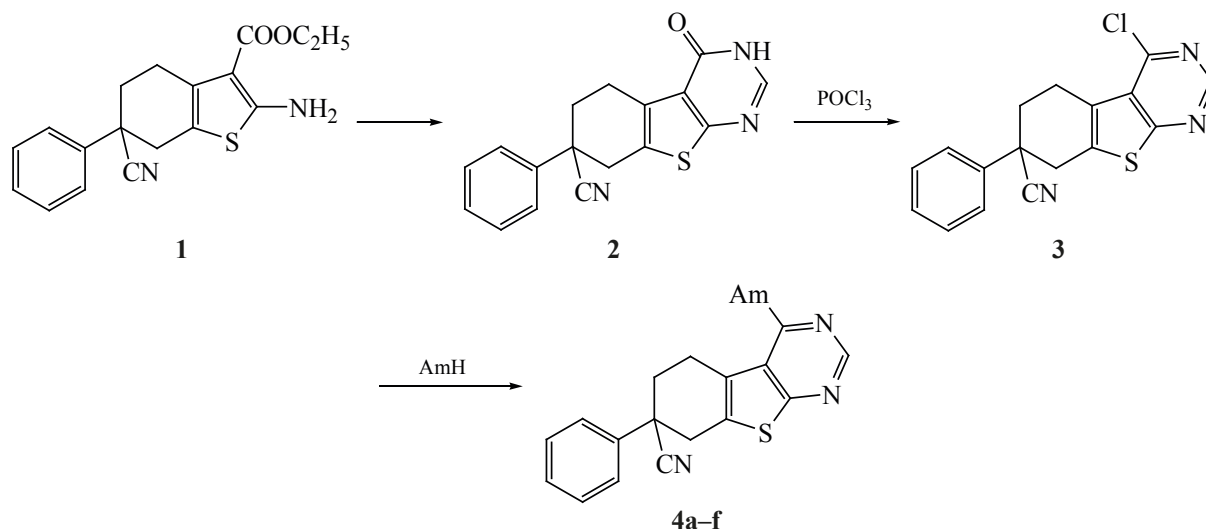
В настоящей работе в качестве исходного субстрата использован синтезированный ранее этил-2-амино-6-циан-6-фенил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат (1) [9]. Конденсацией последнего с формамидом получен 4-оксогексагидротииенопиримидин 2, который дей-

ствием хлорокиси фосфора переведен в 4-хлорпроизводное 3. В ИК спектре соединения 2 установлено поглощение C=O амидной группы в области 1655 см⁻¹, которое исчезает при переходе к соединению 3. Взаимодействием хлорида 3 с аминами (диэтиламином, пирролидином, пиперидином, морфолином, бензилпиперазином, гидразином) синтезирован ряд 4-аминотетрагидробензотиенопиримидинов 4а–f (схема 1).

Полученное реакцией соединения 3 с гидразингидратом гидразинильное производное 4f под действием муравьиной кислоты в результате перегруппировки Димрота переведено в тетрациклическое аннелированное производное гексагидробензотиенотриазолопиримидина 5 (схема 2).

На основании исходного аминоэфира 1 реакцией с бензоилизотиоцианатом синтезировано дизамещенное производное тиомочевины 6, которое под действием КОН в водно-спиртовой среде подвергается внутримолекулярной цикли-

Схема 1



Am = N(C₂H₅)₂ (a), N(CH₂)₄ (b), N(CH₂)₅ (c), N(CH₂CH₂)₂O (d),
N(CH₂CH₂)₂NCH₂C₆H₅ (e), NHNH₂ (f).

зации с образованием 4-оксо-7-фенил-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*]-пиримидин-7-карбонитрила (7) (схема 3). В ИК спектре соединения присутствуют сигналы поглощения NH (3505 см⁻¹), C=O (1670 см⁻¹) и C=S (1260 см⁻¹) групп, а в спектре ЯМР ¹H проявляются сигналы протонов NH-групп при 9.94 и 12.74 м.д.

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

Изучено влияние синтезированных соединений на активность моноаминоксидазы (МАО) мозга крыс в опытах *in vitro* по методике [10]. Опыты проводили в концентрациях 0.5, 1 и 5 мкмоль/мл при температуре 20°C. В качестве контроля использован известный ингибитор МАО – индопан, который достоверно ингибирует деаминацию

серотонина (5-окситриптамина) [11]. Полученные результаты обработаны статистически по методу Стьюдента-Фишера [12].

Исследования показали, что в концентрации 1 мкмоль/мл соединения 1, 2, 4с, 6 и 7 проявили слабую антимонаминоксидазную активность (22–44%), а соединения 4а, 4д, 4е и 5 – умеренную (51–58%). В случае же соединений 4б и 4ф наблюдалось существенное угнетение деаминации серотонина в концентрациях 1 и 5 мкмоль/мл, что составляет 77.84 и 82.91% соответственно. Таким образом, соединения 4б и 4ф могут рассматриваться как потенциальные антидепрессанты, ингибирующие МАО-активность в мозговой ткани организма.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре Nicolet Avatar 330 FT-IR (США) в вазелиновом масле,

Схема 2

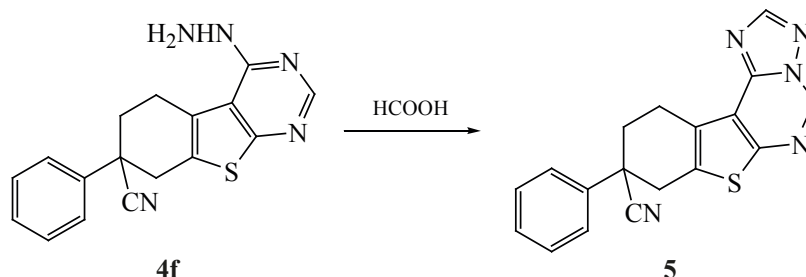
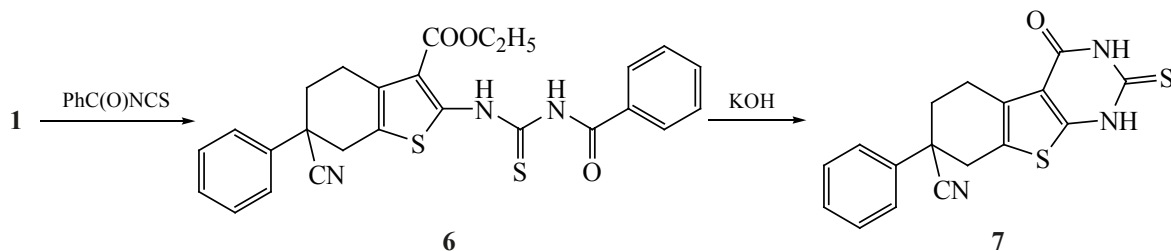


Схема 3



спектры ЯМР ^1H – на Varian Mercury-300 (США) в $\text{DMSO}-d_6$, рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике Voëtius (Германия). ТСХ проведена на пластинах Silufol UV-254, подвижная фаза для соединений **4a–f** – бензол–ацетон, 3:1, проявитель – пары иода.

Этил-2-амино-6-циан-6-фенил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат (**1**) получен по методике [9].

4-Оксо-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-7-карбонитрил (2). Смесь 9.8 г (0.03 моль) соединения **1** и 90 мл формамида кипятили с обратным холодильником 6 ч. После охлаждения образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой, этанолом и перекристаллизовывали из ДМФА. Выход 7.7 г (83%), т.пл. 178–180°C, R_f 0.45 (бензол–ацетон, 4:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3250 (NH), 2232 (CN), 1664 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.34–2.46 м (2H, CH_2), 3.10–3.44 м [4H, $(\text{CH}_2)_2$], 7.31–7.37 м (1H, *n*-Ph), 7.39–7.46 м (2H, *m*-Ph), 7.55–7.60 м (2H, *o*-Ph), 7.86 с (1H, N=CH), 12.22 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 23.4 (CH_2), 32.0 (CH_2), 36.0 (CH_2), 41.1 (CCN), 120.9, 122.3, 125.3 (2C, *o*-Ph), 127.5, 127.6 (*n*-Ph), 128.5 (2C, *m*-Ph), 129.6, 139.1, 144.4 (=CH), 157.4, 163.1. Найдено, %: С 66.23; Н 4.37; N 13.79. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: С 66.43; Н 4.26; N 13.67.

7-Фенил-4-хлор-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-7-карбонитрил (3). Смесь 9.2 г (0.03 моль) соединения **2**, 120 мл хлорокси фосфора и 1.5 мл пиридина кипятили с обратным холодильником 2 ч. Избыток хлорокси фосфора отгоняли, к остатку прибавляли 100 мл ледяной воды и нейтрализовали водным раствором аммиака. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали

из этанола. Выход 8.8 г (90%), т.пл. 202–203°C, R_f 0.50 (бензол–ацетон, 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2236 (CN). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.47–2.53 м (2H, CH_2), 3.27–3.64 м [4H, $(\text{CH}_2)_2$], 7.34–7.40 м (1H, *n*-Ph), 7.42–7.49 м (2H, *m*-Ph), 7.59–7.63 м (2H, *o*-Ph), 8.73 с (1H, N=CH). Найдено, %: С 62.89; Н 3.58; N 12.78. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 62.67; Н 3.71; N 12.90.

Амины 4a–f (общая методика). К раствору 1.6 г (0.005 моль) соединения **3** в 20 мл смеси спирт–диоксан (10:1) прибавляли 0.01 моль амина (диэтиламин, пирролидин, пиперидин, морфолин, бензилпиперазин, гидразин гидрат) и смесь кипятили с обратным холодильником 3 ч. Отгоняли до суха растворители, прибавляли воду, экстрагировали толуолом (3×20 мл), сушили, отгоняли толуол и остаток перекристаллизовывали.

4-(Диэтиламино)-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-7-карбонитрил (4a). Получен из 0.75 г диэтиламина. Выход 1.5 г (83%), т.пл. 115–116°C (гексан), R_f 0.56. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2234 (CN). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.16 т (6H, 2 CH_3 , J 7.0 Гц), 2.30–2.46 м (2H, CH_2), 3.19–3.27 м (2H, CH_2), 3.38 д.к (2H, NCH_2 , J 13.6, 7.0 Гц), 3.43 д.т (1H, CH_2 , J 17.5, 2.0 Гц), 3.52 д.т (1H, CH_2 , J 17.5, 2.0 Гц), 3.56 д.к (2H, NCH_2 , J 13.6, 7.0 Гц), 7.33–7.39 м (1H, *n*-Ph), 7.41–7.48 м (2H, *m*-Ph), 7.57–7.61 м (2H, *o*-Ph), 8.40 с (1H, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.0 (2 CH_3), 23.7 (CH_2), 32.3 (CH_2), 37.1 (CH_2), 41.0 (CCN), 44.5 [$\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 120.6, 120.8, 125.2 (2C, *o*-Ph), 125.7, 127.7 (*n*-Ph), 128.6 (2C, *m*-Ph), 129.7, 139.0, 151.0 (N=C), 161.6, 167.8. Найдено, %: С 69.23; Н 6.28; N 15.59. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 69.58; Н 6.12; N 15.46.

4-(Пирролидин-1-ил)-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-7-карбонитрил (4b). Получен из 0.72 г пирролидина.

Выход 1.3 г (73%), т.пл. 207–208°C (гексан), R_f 0.52. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2235 (CN). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.78–1.94 м (2H) и 1.97–2.10 м (2H, $\beta\text{-CH}_2$), 2.26–2.44 м (2H, CH_2), 3.07 уш.д.т (1H, CH_2 , J 16.4, 3.7 Гц), 3.26–3.48 м (3H), 3.52–3.61 м (2H) и 3.79–3.90 м (2H, CH_2), 7.33–7.39 м (1H, $n\text{-Ph}$), 7.41–7.47 м (2H, $m\text{-Ph}$), 7.57–7.62 м (2H, $o\text{-Ph}$), 8.20 с (1H, $\text{N}=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 24.9 (2CH_2), 26.0 (CH_2), 32.5 (CH_2), 37.3 (CH_2), 41.0 (CCN), 50.4 (2C, NCH_2), 116.4, 121.0, 125.2 (2C, $o\text{-Ph}$), 125.7, 127.5, 127.7 ($n\text{-Ph}$), 128.5 (2C, $m\text{-Ph}$), 139.0, 150.6 ($\text{N}=\text{C}$), 158.2, 167.4. Найдено, %: C 69.68; H 5.71; N 15.69. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 69.97; H 5.59; N 15.54.

4-(Пиперидин-1-ил)-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-7-карбонитрил (4с). Получен из 0.85 г пиперидина. Выход 1.5 г (81%), т.пл. 175–177°C (бензол), R_f 0.56. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2234 (CN). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.64–1.89 м (6H, $\beta,\gamma\text{-CH}_2$), 2.39–2.47 м (2H) и 3.20–3.56 м (8H, CH_2), 7.34–7.40 м (1H, $n\text{-Ph}$), 7.41–7.48 м (2H, $m\text{-Ph}$), 7.57–7.62 м (2H, $o\text{-Ph}$), 8.41 с (1H, $\text{N}=\text{CH}$). Найдено, %: C 70.77; H 5.74; N 14.81. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 70.56; H 5.92; N 14.96.

4-Морфолино-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-7-карбонитрил (4d). Получен из 0.87 г морфолина. Выход 1.4 г (76%), т.пл. 205–207°C (толуол), R_f 0.6. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2236 (CN). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.31–2.48 м (2H), 3.12–3.34 м (4H), 3.41–3.58 м (4H), 3.74–3.81 м (2H) и 3.83–3.90 м (2H, CH_2), 7.34–7.40 м (1H, $n\text{-Ph}$), 7.42–7.48 м (2H, $m\text{-Ph}$), 7.58–7.62 м (2H, $o\text{-Ph}$), 8.46 с (1H, $\text{N}=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 23.8 (CH_2), 32.3 (CH_2), 37.0 (CH_2), 41.0 (CCN), 50.7 (2C, NCH_2), 65.5 (2C, OCH_2), 120.0, 120.8, 125.2 (2C, $o\text{-Ph}$), 125.3, 127.8 ($n\text{-Ph}$), 128.6 (2C, $m\text{-Ph}$), 130.7, 138.9, 151.3 ($\text{N}=\text{C}$), 161.8, 167.9. Найдено, %: C 67.28; H 5.22; N 14.73. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: C 67.00; H 5.35; N 14.88.

4-(4-Бензилпиперазин-1-ил)-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-7-карбонитрил (4е). Получен из 1.76 г бензилпиперазина. Выход 1.4 г (61%), т.пл. 156–158°C (этанол), R_f 0.45. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2234 (CN). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.35–2.43 м (2H) и 2.52–2.70 м (4H, CH_2), 3.17–3.40 м (8H, $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}$), 3.44 с

(1H) и 3.48 с (1H, CH_2Ph), 7.20–7.34 м (5H, C_6H_5), 7.40–7.46 м (1H, $n\text{-Ph}$), 7.48–7.65 м (2H, $m\text{-Ph}$), 7.58–7.62 м (2H, $o\text{-Ph}$), 8.41 с (1H, $\text{N}=\text{CH}$). Найдено, %: C 72.18; H 5.69; N 15.24. $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 72.33; H 5.84; N 15.04.

4-Гидразинил-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-7-карбонитрил (4f). Получен из 5 мл 25% гидразингидрата. Выход 1.2 г (76%), т.пл. 275–277°C (этанол), R_f 0.48 (бензол–ацетон, 2:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3240, 3352 (NH, NH_2), 2234 (CN). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.37–2.50 м (2H), 3.21–3.47 м (2H) и 3.40 м (2H, CH_2), 3.38 уш.с (2H, NH_2), 7.20 уш.с (1H, NH), 7.32–7.38 м (1H, $n\text{-Ph}$), 7.39–7.47 м (2H, $m\text{-Ph}$), 7.56–7.62 м (2H, $o\text{-Ph}$), 8.30 с (1H, $\text{N}=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 23.7 (CH_2), 32.2 (CH_2), 36.5 (CH_2), 40.9 (CCN), 114.4, 120.8, 125.3 (2C, $o\text{-Ph}$), 125.7, 127.2, 127.7 ($n\text{-Ph}$), 128.5 (2C, $m\text{-Ph}$), 139.0, 152.2 ($\text{N}=\text{C}$), 157.9, 164.7. Найдено, %: C 63.79; H 4.57; N 21.61. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 63.53; H 4.70; N 21.79.

9-Фенил-8,9,10,11,11-тетрагидробензо[4,5]тиено[3,2-*e*]1,2,4-триазоло[1,5-*c*]пиримидин-9-карбонитрил (5). Смесь 1.0 г (0.003 моль) соединения **4f** и 5 мл муравьиной кислоты кипятили с обратным холодильником 5 ч. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали спиртом, водой, сушили и перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Выход 0.7 г (67%), т.пл. 217–219°C (изопропиловый спирт), R_f 0.55. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1620, 1580, 1570 ($\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$, $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$), 2236 (CN). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.51–2.59 м (2H), 3.33–3.55 м (2H) и 3.53–3.65 м (2H, CH_2), 7.34–7.40 м (1H, $n\text{-Ph}$), 7.42–7.49 м (2H, $m\text{-Ph}$), 7.60–7.65 м (2H, $o\text{-Ph}$), 8.41 с (1H, $\text{N}=\text{CH}$), 9.44 с (1H, $\text{N}=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 23.0 (CH_2), 32.0 (CH_2), 36.3 (CH_2), 41.2 (CCN), 119.4, 120.7, 125.3 (2C, $o\text{-Ph}$), 127.2, 127.7 ($n\text{-Ph}$), 128.6 (2C, $m\text{-Ph}$), 133.9, 136.5 ($\text{N}=\text{C}$), 138.8, 147.8, 153.1, 154.0 ($\text{N}=\text{C}$). Найдено, %: C 64.59; H 4.68; N 21.17. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 64.84; H 4.53; N 21.01.

Этил-2-(3-бензоилтиоуреидо)-6-фенил-6-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбонилат (6). Смесь 1.6 г (0.005 моль) соединения **1** и 1.0 г (0.006 моль) бензоилизотиоцианата в 30 мл диоксана кипятили с обратным холодильником 3 ч. После охлаждения добавляли воду,

образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой, диэтиловым эфиром и перекристаллизовывали из этанола. Выход 2.1 г (86%), т.пл. 212–214°C, R_f 0.41 (метанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3445, 3300 (NH), 2238 (CN), 1712 (COO), 1676 (CO), 1250 (C=S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.45 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.27–2.42 м (2H, CH_2), 3.03–3.21 м (2H, CH_2), 3.24 д.т (1H, J 16.4, 1.7 Гц), и 3.32 д (1H, CH_2 , J 16.4 Гц), 4.48 к (2H, OCH_2 , J 7.1 Гц), 7.31–7.37 м (1H, n -Ph), 7.39–7.58 м (6H), 7.58–7.63 м (1H) и 8.05–8.10 м (2H, Ar), 11.53 с (1H, NH), 14.82 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.1 (CH_3), 23.9 (CH_2), 32.5 (CH_2), 35.4 (CH_2), 40.9 (CCN), 60.0 (OCH_2), 115.0, 121.0, 122.8, 125.3 (4C, o -Ph), 127.6, 127.7 (2C, n -Ph), 128.5 (4C, m -Ph), 130.2, 131.6, 132.3, 139.3, 146.8, 162.8, 166.2, 174.6. Найдено, %: C 63.59; H 4.87; N 8.71. $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: C 63.78; H 4.73; N 8.58.

4-Оксо-7-фенил-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидробензо[4,5]тиено[2,3- d]пиримидин-7-карбонитрил (7). Смесь 1.0 г (0.002 моль) соединения **6** и 0.03 г (0.0005 моль) КОН в 20 мл 80% этанола кипятили 10 ч. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из воды. Выход 0.5 г (72%), т.пл. 368–370°C, R_f 0.39 (метанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3226, 3108 (NH), 2237 (CN), 1655 (C=O), 1212 (C=S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.28–2.45 м (2H, CH_2), 2.97–3.09 м (1H) и 3.14–3.24 м (1H, CH_2), 3.27 уш.с (2H, CH_2), 7.30–7.36 м (1H, n -Ph), 7.38–7.45 м (2H, m -Ph), 7.54–7.59 м (2H, o -Ph), 12.04 с (1H, NH), 13.19 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 23.0 (CH_2), 31.8 (CH_2), 35.4 (CH_2), 41.2 (CCN), 115.9, 120.8, 123.5, 125.4 (2C, o -Ph), 127.6 (n -Ph), 128.5 (2C, m -Ph), 129.8, 139.0, 150.5, 156.4, 173.1. Найдено, %: C 60.34; H 3.73, N 12.26. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}_2$. Вычислено, %: C 60.15; H 3.86; N 12.38.

ВЫВОДЫ

Разработаны оптимальные условия перехода от этилового эфира 2-амино-6-фенил-6-циан-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновой кислоты к 4-оксо-7-фенил-3,4,5,6,7,8-гексагидробензо[4,5]тиено[2,3- d]пиримидин-7-карбонитрилу, на базе которого синтезированы разнообразные 4-аминозамещенные тиенопиримидины. Использование реакции Димрота позволило из 4-гидразинилзамещенного тиенопиримидина по-

лучить тетрациклическое аннелированное бензотиенотриазолопиримидиновое производное.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Мкрян Геворг Гургенович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9879-9524>

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

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

Гаспарян Грачик Ваграмович, ORCID: <http://orcid.org/0000-00002-8555-3733>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Shah R., Verma P.K. *Chem. Cent. J.* **2018**, *12*, 137. doi 10.1186/s13065-018-0511-5
- Molvi K.I., Vasu K.K., Yerande S.G., Sudarsanam V., Haque N. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 1049–1058. doi 10.1016/j.ejmech.2007.01.007
- Jin. X., Merrett J., Tong Sh., Flower B., Xie J., Yu R., Tian Sh., Gao L., Zhao J., Wang X., Jiang T., Proud Ch.G. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *162*, 735–751. doi 10.1016/j.ejmech.2018.10.070
- Giri S., Thaker H.M., Giordano T., Williams J., Rogers D., Vasu K.K., Sudarsanam V. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2796–2808. doi 10.1016/j.bmc.2010.01.007
- Amawi H., Karthikeyan C., Pathak R., Hussein N., Christman R., Robey R., Ashby Jr. C.R., Trivedi P., Malhotra A., Tiwari A.K. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *138*, 1053–1065. doi 10.1016/j.ejmech.2017.07.028
- Tang J., Huber A.D., Pineda D.L., Boschert K.N., Wolf J.J., Kankanala J., Xie J., Sarafianos S.G., Wang Zh. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *164*, 179–192. doi 10.1016/j.ejmech.2018.12.047
- Jang H.-J., Kim S.M., Rho M.-C., Lee S.W., Song Y.-H. *J. Microbiol. Biotechnol.* **2019**, *29*, 856–862. doi 10.4014/jmb.1811.11046
- Кут М.М., Онисько М.Ю., Суйков С.Ю., Лендел В.Г. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 1527–1533. [Kut M.M., Onysko M.Y., Suikov S.Y., Lendel V.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1711–1715.] doi 10.1134/s1070428020100061
- Агемян А.А., Мкрян Г.Г., Паносян Г.А., Буниатян Ж.М., Мурадян Р.Е. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 435–441.

- [Aghekyan A.A., Mkryan G.G., Panosyan H.A., Buniatyan G.M., Muradyan R.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 440–445.] doi 10.1134/S1070428020030124
10. Горкин В.З. *Методы, основанные на измерении освобожденного аммиака*. М.: Медицина. **1981**.
11. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М.: Новая волна. **2010**.
12. Бельский М.Л. *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*. Л.: Гос. Изд. Мед. Литературы. **1963**.

Synthesis of the 4-Oxo-7-phenyl-3,4,5,6,7,8-hexahydrobenzo-[4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidine-7-carbonitrile and Some of its Transformations

A. A. Aghekyan*, G. G. Mkryan, H. A. Panosyan, A. S. Grigoryan, and H. V. Gasparyan

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

Received April 29, 2021; revised May 12, 2021; accepted May 16, 2021

By interaction of ethyl 2-amino-6-cyano-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]thiophene-3-carboxylate with formamide 4-oxo-7-phenyl-3,4,5,6,7,8-hexahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidine-7-carbonitrile was been obtained, which by the action of phosphoryl chloride was transformed to 4-chloro-7-phenyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidine-7-carbonitrile. Further replacement of the chlorine atom by secondary amines the series of 4-aminosubstituted thienopyrimidines have been synthesized. By interaction above mentioned chlorine with hydrazine hydrate hydrazinyl derivative was obtained, which by the cyclisation and Dimrot rearrangement was converted to 9-phenyl-3,8,9,10,11,11c-hexahydrobenzo[4,5]thieno[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidine-9-carbonitrile.

Keywords: 2-amino-6-cyano-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]thiophene-3-carboxylic acid, hexahydrobenzothienopyrimidine, benzothienotriazolopyrimidine, Dimrot rearrangement

ПРОМОТИРУЕМЫЕ *t*-BuOK РЕАКЦИИ 2,3-ДИБРОМ 2-МЕТИЛПРОПАНАМИДОВ

© 2021 г. А. М. Галеева, З. Р. Валиуллина*, Н. К. Селезнева, М. С. Мифтахов

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение

ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,

Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 69

*e-mail: valiullina.zulya@mail.ru

Поступила в редакцию 13.06.2021 г.

После доработки 27.06.2021 г.

Принята к публикации 28.06.2021 г.

Синтезированные 2,3-дибром-2-метилпропанамиды, отличающиеся нуклеофильностью аминной составляющей, изучены в реакциях с *t*-BuOK в ТГФ. Показано, что в случае анизидиновых амидов 2,3-дибром-*N*-(4-метоксифенил)-2-метилпропанамида и 2,3-дибром-*N*-(2,5-дибром-4-метоксифенил)-2-метилпропанамида использование 1-2 эквивалентов *t*-BuOK позволяет получить с приемлемыми селективностью и выходами соответствующие азетидиноны и α -метилен- β -лактамы. Увеличение количества *t*-BuOK (3–5 экв) приводит к значительному снижению выхода конечных винилбромидов и α -метилен- β -лактамов. Напротив, из этой серии 2,3-дибром-*N*-(*трет*-бутил)-2-метилпропанамида реагирует с *t*-BuOK и с хорошим выходом и селективностью приводит к 3-(*трет*-бутоксиметил)-1-*трет*-бутилазетидин-2-ону.

Ключевые слова: 2,3-дибромпропанамиды, *трет*-бутилат калия, реакция, 2-метилен- β -лактамы, β -бром-метакрилоиламида, азетидин-2-оны

DOI: 10.31857/S0514749221100128

ВВЕДЕНИЕ

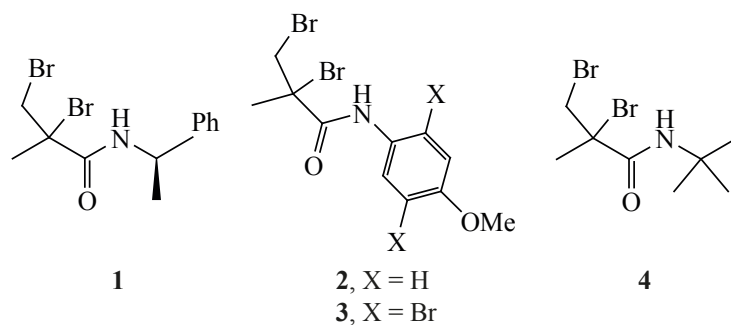
Ранее мы показали [1], что дибромид **1** в зависимости от применяемого основания (*t*-BuOK, NaN, DBU) приводит к синтетически ценным продуктам внутримолекулярных превращений: азетидин-2-онам, α -метилен- β -лактамам и β -бром-метилакрилоиламидам. Моноциклические β -лактамы – это кольцевая часть антибактериальных монобактама и сульбактама [2], ингибитора абсорбции холестерина Эстемиба [3], азетидинонов для карбапенемов [4] и др [5]. Своеобразен и высок синтетический потенциал α -метилен- β -лактамов, с их участием возможно осуществление реакций Михаэля, электрофильного присоединения и циклораскрытия по лактамному кольцу. Далее приводим некоторые публикации по теме: синтеза азетидин-2-онов [4–7], α -метилен- β -лактамов см. [8–14].

β -Бромметакрилоиламида могут быть использованы в реакциях кросс-сочетания Хека [15], альдольной конденсации Нозаки–Хияма–Киши [16], для генерирования винильных радикалов и др.

В данной работе с целью получения новых синтетически и фармакологически перспективных соединений мы изучили реакции с *t*-BuOK дибромидов **2–4**, которые, в отличие от бензиламинного типа заместителя **1**, содержат менее нуклеофильные анизидиновые фрагменты в соединениях **2**, **3** и более нуклеофильный *t*-BuNH заместитель в соединении **4**.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Использованные в работе блоки **2–4** были синтезированы реакцией Br₂ с метакрилоиламидами **5** и **6**, полученными из метакрилоилхлорида, анизида и *трет*-бутиламина соответственно



(схема 1). Отметим, что при бромировании амида **5** с использованием 3 экв Br_2 реакция протекала с замещением атомов водорода в бензольном кольце.

Реакции дибромидов **2–4** с $t\text{-BuOK}$ в ТГФ приведены на схемах 2–4. Так, при одинаковом времени реакции распределение продуктов зависит от соотношения реагентов. При использовании 1 экв $t\text{-BuOK}$ из дибромидов **2** образуются азетидиноны **8**, **9**, при увеличении количества $t\text{-BuOK}$, кроме соединений **8**, **9**, выделили винилбромид **10** и амид **11**. В случае же соединения **3** (схема 3) нуклеофильность аминного фрагмента в амиде существенно ниже, чем в соединении **2**, использование 2 экв $t\text{-BuOK}$ селективно приводит к азетидинону **12**. Однако последующая реакция соединения **12** с 2.5 экв $t\text{-BuOK}$ сопровождается разрушением молекулы, и выход соединения **13**

составляет всего 10%. Низкий выход винилбромида **14** наблюдается также при использовании 5 экв $t\text{-BuOK}$ в реакции с соединением **3**. В отличие от соединений **2** и **3** дибромид **4** при действии 5 экв $t\text{-BuOK}$ селективно с высоким выходом дает азетидинон **15**. Очевидно, блок **15** образуется через соответствующий α -метилена- β -лактамы с последующим присоединением $t\text{-BuO}^-$ по окса-реакции Михаэля. Кипячением **15** в HCOOH получен формат **16**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрофотометре «IR Prestige-21 Shimadzu» (Япония) в пленке или в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре «Bruker AVANCE-500» (Германия) [рабочие частоты 500.13 (^1H) и 125.77 (^{13}C) МГц] в CDCl_3 , $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$. В спектре ЯМР ^{13}C за внутренний стандарт принято

Схема 1

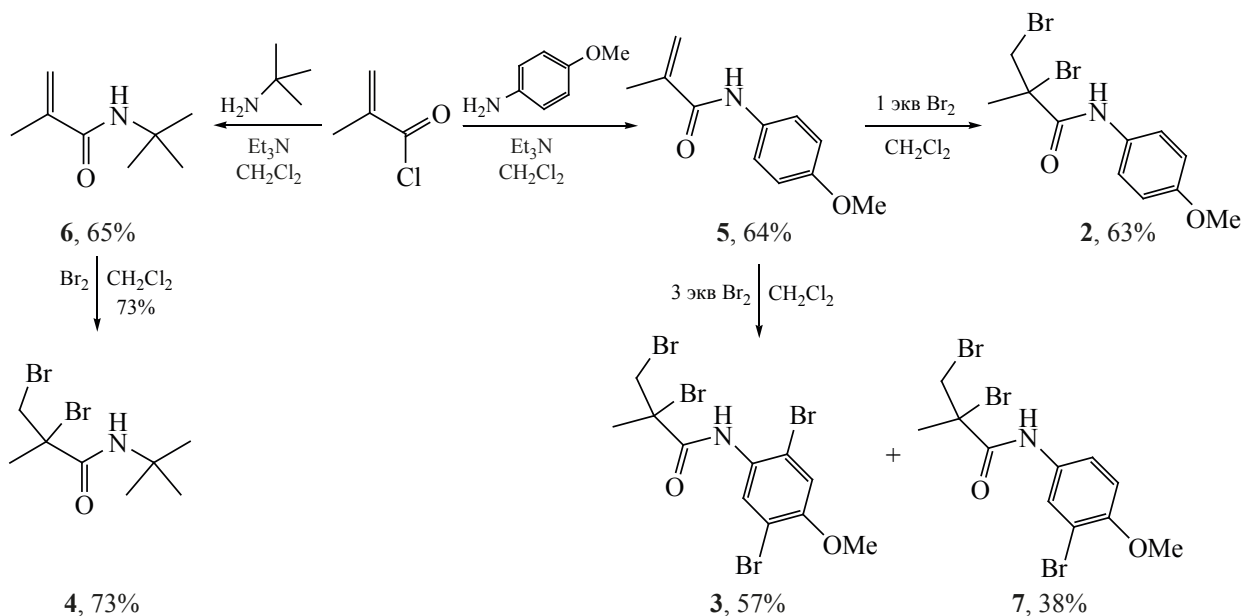
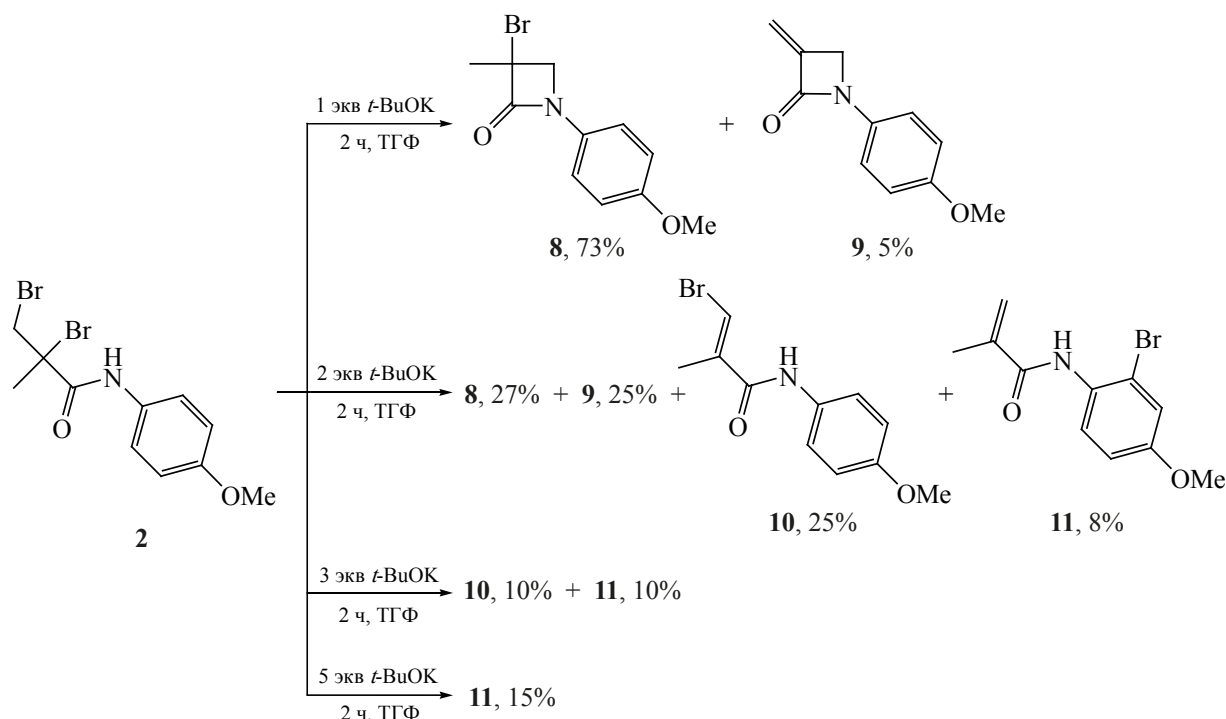


Схема 2



значение сигналов CDCl_3 , $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ (δ_{C} 77.00, 28.83 м.д.), в спектре ЯМР ^1H за внутренний стандарт принято значение сигналов остаточных протонов в CDCl_3 , $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ (δ_{H} 7.27, 2.07 м.д.). Масс-спектры ионизации электрораспылением (ИЭР, ESI [electrospray ionization]) были получены на ВЭЖХ-масс-спектрометре LCMS-2010EV

(Shimadzu, Япония) (шприцевой ввод, раствор образца в хлороформе/ацетонитриле при расходе 0.1 мл/мин, элюент – ацетонитрил–вода, 95:5) в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов при потенциале игольчатого ионизирующего электрода 4.5 и –3.5 кВ соответственно. Температура капилляра интерфейса 250°C,

Схема 3

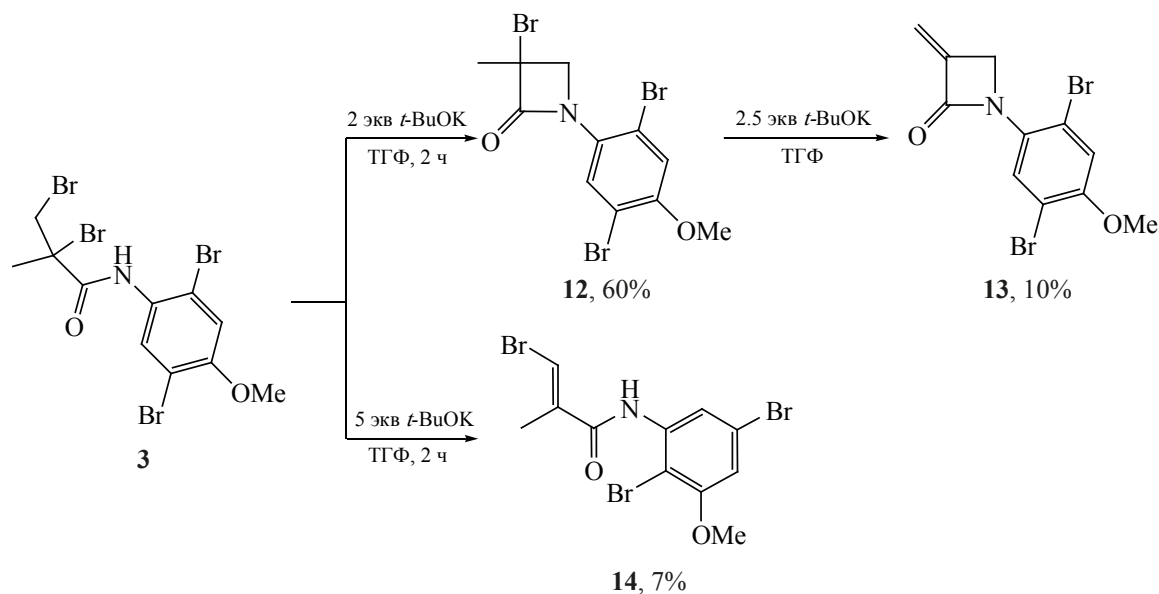
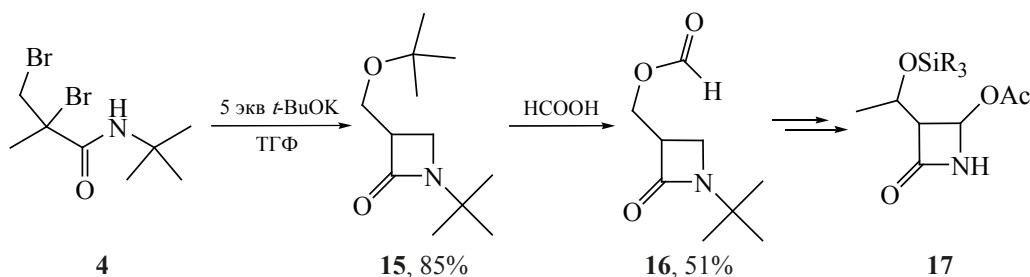


Схема 4



скорость потока небулизирующего (распыляющего) газа (азот) 1.5 л/мин для ХИАД. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе «Euro-EA 3000» (Италия). Ход реакции контролировали методом ТСХ на пластинках «Сорбфил» (Россия) с обнаружением веществ смачиванием пластинок раствором анисового альдегида и серной кислоты в этаноле с последующим нагреванием при 120–150°C. Продукты синтеза выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле фирмы Macherey-Nayel (Германия) (30–60 г адсорбента на 1 г вещества). Очистка растворителей осуществлена по стандартным методикам [17].

N-(4-Метоксифенил)-2-метилакриламид (5). При перемешивании к раствору 3.0 г (28.71 ммоль) метакрилоилхлорида в 30 мл безводного CH_2Cl_2 при 0°C добавляли по каплям 13.21 мл (94.74 ммоль) Et_3N , затем 4.24 г (34.45 ммоль) *n*-анизида. Реакционную массу перемешивали 4 ч, затем разбавляли CH_2Cl_2 , промывали насыщенным раствором $NaCl$ (2×10 мл), органический слой сушили $MgSO_4$. Упаривали растворитель в вакууме и очищали остаток перекристаллизацией (петролейный эфир–этилацетат, 2:1). Выход 2.6 г (64%). Серебристые кристаллы, т.пл. 88–89°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3313, 1665, 1624, 1529, 1515, 1408, 1321, 1249, 1034, 963, 827. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.04 с (3H, CH_3), 3.78 с (3H, OMe), 5.41 с (1H, $=CH^A$), 5.76 с (1H, $=CH^B$), 6.86 д (2H_{аром}, J 8.9 Гц), 7.43 д (2H_{аром}, J 8.9 Гц), 7.55 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 18.79 (Me), 55.48 (OMe), 114.14 ($CH_{аром}$), 119.64 (C^3), 121.95 ($CH_{аром}$), 130.90 ($C_{аром}-NH$), 140.84 (C^2), 156.50 ($C_{аром}-OMe$), 166.54 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 192 (100) [$M + H$]⁺. Найдено, %: C 69.26; H 6.71; N 7.44. $C_{11}H_{13}NO_2$. Вычислено, %: C 69.09; H 6.85; N 7.32.

2,3-Дибром-N-(4-метоксифенил)-2-метилпропанамид (2). К раствору 0.50 г (2.61 ммоль) амида **5** в 20 мл безводного CH_2Cl_2 добавляли 0.41 г (2.61 ммоль) раствора Br_2 в 5 мл CH_2Cl_2 . Реакционную массу перемешивали 3 ч (ТСХ), промывали насыщенными растворами $Na_2S_2O_3$ (2×5 мл), $NaCl$ (2×5 мл), органический слой сушили $MgSO_4$. Очищали остаток колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 6:1). Выход 0.58 г (63%). Белые кристаллы. т.пл. 78–80°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3305, 1653, 1602, 1540, 1510, 1462, 1377, 1237, 1030, 825. Спектр ЯМР 1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 2.14 с (3H, CH_3), 3.77 с (3H, OCH₃), 4.08 д (1H, H^{3A} , J 10.2 Гц), 4.44 д (1H, H^{3B} , J 10.2 Гц), 6.89 д (2H_{аром}, J 10.1 Гц), 7.56 д (2H_{аром}, J 10.1 Гц), 9.08 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ , м.д.: 29.00 (CH_3), 39.49 (C^3), 54.81 (OMe), 59.82 (C^2), 113.76 ($CH_{аром}$), 122.29 ($CH_{аром}$), 131.30 ($C_{аром}-NH$), 156.76 ($C_{аром}-OMe$), 166.01 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 352 (46) [$M + H$]⁺, 313 (40), 270 (80), 233 (33), 192 (100). Найдено, %: C 37.79; H 3.61; Br 45.39; N 3.82. $C_{11}H_{13}Br_2NO_2$. Вычислено, %: C 37.64; H 3.73; Br 45.52; N 3.99.

Реакция бромирования амида 5 с 3 экв брома. К раствору 0.50 г (2.61 ммоль) амида **5** в 20 мл безводного CH_2Cl_2 добавляли 1.26 г (7.84 ммоль) раствора Br_2 в 5 мл CH_2Cl_2 . Реакционную массу перемешивали при 20°C, после расходования амида **5** (ТСХ, 3 ч) реакционную массу промывали насыщенными растворами $Na_2S_2O_3$ (2×10 мл), $NaCl$ (2×10 мл), органический слой сушили $MgSO_4$, отфильтровывали, упаривали растворитель в вакууме. После очистки остатка колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 6:1) выделяли 0.76 г (57%) бромид **3** и 0.42 г (38%) соединения **7**.

2,3-Дибром-*N*-(2,5-дибром-4-метоксифенил)-2-метилпропанамид (3). Белые кристаллы, т.пл. 110–112°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3263, 1665, 1512, 1487, 1377, 1261, 1152, 867, 722. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 2.17 с (3H, CH_3), 3.95 с (3H, OMe), 4.14 д (1H, H^{3A} , J 10.5 Гц), 4.33 д (1H, H^{3B} , J 10.5 Гц), 7.36 с ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.98 с ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.95 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 29.09 (CH_3), 40.68 (C^3), 56.74 (OMe), 63.47 (C^2), 111.25 (CBr), 113.55 (CBr), 115.28 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.42 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.09 ($\text{C}_{\text{аром}}\text{-NH}$), 153.49 ($\text{C}_{\text{аром}}\text{-OMe}$), 166.62 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 509.9 (10) [$M + \text{H}$] $^+$, 391 (50), 130 (100). Найдено, %: C 25.81; H 2.29; Br 62.73; N 2.91. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Br}_4\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 25.97; H 2.18; Br 62.81; N 2.75.

2,3-Дибром-*N*-(3-бром-4-метоксифенил)-2-метилпропанамид (7). Белые кристаллы, т.пл. 92–94°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3333, 1723, 1668, 1591, 1497, 1460, 1266, 1222, 1052, 807, 731. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 2.14 с (3H, Me), 3.87 с (3H, OMe), 4.09 д (1H, H^{3A} , J 10.3 Гц), 4.44 д (1H, H^{3B} , J 10.3 Гц), 7.06 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.9 Гц), 7.61 д.д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 2.6, 8.9 Гц), 7.97 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 2.6 Гц), 9.20 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ , м.д.: 26.52 (CH_3), 39.21 (C^3), 55.90 (OMe), 59.40 (C^2), 110.52 (CBr), 112.19 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 121.06 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 125.52 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.09 ($\text{C}_{\text{аром}}\text{-NH}$), 152.97 ($\text{C}_{\text{аром}}\text{-OMe}$), 166.19 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 430/432 (83) [$M + \text{H}$] $^+$, 130 (100). Найдено, %: C 30.61; H 2.93; Br 55.81; N 3.11. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Br}_3\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 30.73; H 2.81; Br 55.76; N 3.26.

Реакция бромидов 2, 3 с *t*-BuOK (общая методика). К суспензии *t*-BuOK (1–5 экв) (схемы 2, 3) в 10–20 мл ТГФ в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли 0.30 г (0.85 ммоль) дибромида **2** или 0.20 г (0.39 ммоль) соединения **3**, реакционную массу перемешивали 2 ч. К реакционной смеси добавляли 5–10 мл насыщенного раствора NH_4Cl , ТГФ упаривали, остаток экстрагировали CH_2Cl_2 (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO_4 , растворитель упаривали в вакууме. После очистки остатка колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 10:1→2:1) выделяли продукты реакции **8–11** или **12, 14** в зависимости от соотношения реагентов (схемы 2, 3).

3-Бром-1-(4-метоксифенил)-3-метилазетидин-2-он (8). Получен из 0.30 г (0.85 ммоль) соединения **2**. Выход 0.17 г (73%) или 0.062 г (27%) при использовании 0.095 г (0.85 ммоль) или 0.19 г (1.70 ммоль) *t*-BuOK соответственно. Белые кристаллы, т.пл. 91–93°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1751, 1517, 1464, 1396, 1298, 1244, 1164, 1031, 839. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.99 с (3H, CH_3), 3.78 с (3H, OCH $_3$), 3.86 д (1H, H^{4A} , J 6.2 Гц), 4.01 д (1H, H^{4B} , J 6.2 Гц), 6.87 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.9 Гц), 7.28 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 25.21 (CH_3), 55.55 (OMe), 55.11 (C^3), 57.26 (C^4), 114.56 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 118.06 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.06 ($\text{C}_{\text{аром}}\text{-N}$), 156.75 ($\text{C}_{\text{аром}}\text{-OMe}$), 163.02 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 270/272 (37) [$M + \text{H}$] $^+$, 311/313 (100) [$M + \text{MeCN} + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 48.77; H 4.62; Br 29.40; N 5.33. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$. Вычислено, %: C 48.91; H 4.48; Br 29.58; N 5.19.

1-(4-Метоксифенил)-3-метиленазетидин-2-он (9). Получен из 0.30 г (0.85 ммоль) соединения **2**. Выход 8 мг (5%) или 40 мг (25%) при использовании 0.095 г (0.85 ммоль) или 0.19 г (1.70 ммоль) *t*-BuOK соответственно. Белые кристаллы, т.пл. 105–106°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1735, 1513, 1464, 1377, 1302, 1245, 1146, 1031, 934, 822. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.78 с (3H, OMe), 4.10 с (2H , H^4), 5.31 с (1H, $\text{CH}^{\text{A}}\text{=}$), 5.84 с (1H, $\text{CH}^{\text{B}}\text{=}$), 6.91 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.9 Гц), 7.33 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 47.86 (CH_2), 55.54 (OMe), 110.57 (=CH_2), 114.51 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 117.69 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.98 (C^3), 143.55 ($\text{C}_{\text{аром}}\text{-NH}$), 156.31 ($\text{C}_{\text{аром}}\text{-OMe}$), 159.73 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 102 (71), 190 (35) [$M + \text{H}$] $^+$, 231 (100) [$M + \text{CH}_3\text{CN} + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 69.71; H 5.98; N 7.31. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 69.83; H 5.86; N 7.40.

(*E*)-3-Бром-*N*-(4-метоксифенил)-2-метилакриламид (10). Получен из 0.30 г (0.85 ммоль) соединения **2**. Выход 60 мг (25%) или 23 мг (10%) при использовании 0.19 г (1.70 ммоль) или 0.28 г (2.55 ммоль) *t*-BuOK соответственно. Белые кристаллы, т.пл. 107–109°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3302, 1644, 1617, 1526, 1513, 1465, 1373, 1295, 1245, 1033, 826. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 2.04 с (3H, CH_3), 3.66 с (3H, OCH $_3$), 6.88 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 9.0 Гц), 7.26 с (1H, H^3), 7.60 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 9.0 Гц), 9.10 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ , м.д.: 15.77 (CH_3), 54.76 (OMe), 113.71 ($\text{CH}_{\text{аром}}$),

114.61 (C^3), 121.59 ($CH_{\text{аром}}$), 132.05 ($C_{\text{аром}}-NH$), 138.99 (C^2), 156.32 ($C_{\text{аром}}-OMe$), 164.04 ($C=O$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 270/272 (100) [$M + H$] $^+$, 311/313 (22) [$M + MeCN + H$] $^+$. Найдено, %: C 48.78; H 4.31; Br 29.71; N 5.32. $C_{11}H_{12}BrNO_2$. Вычислено, %: C 48.91; H 4.48; Br 29.58; N 5.19.

N-(2-Бром-4-метоксифенил)-2-метилакриламид (11). Получен из 0.30 г (0.85 ммоль) соединения **2**. Выход 18 мг (8%), 23 мг (10%) или 35 мг (15%) при использовании 0.19 г (1.70 ммоль), 0.28 г (2.55 ммоль) или 0.48 г (4.25 ммоль) *t*-BuOK соответственно. Белые кристаллы, т.пл. 65–67°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3294, 1657, 1621, 1527, 1458, 1377, 1282, 1220, 1035, 929, 814. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.12 с (3H, CH_3), 3.79 с (3H, OMe), 5.49 с (1H, $=CH^A$), 5.91 с (1H, $=CH^B$), 6.59 д.д (1H_{аром}, J 9.1, 2.7 Гц), 7.10 д (1H_{аром}, J 2.7 Гц), 7.59 уш.с (1H, NH), 8.30 д (1H_{аром}, J 9.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 18.64 (Me), 55.73 (OMe), 113.87 ($CH_{\text{аром}}$), 114.44 (CBr), 117.58 ($CH_{\text{аром}}$), 120.65 (C^3), 122.86 ($CH_{\text{аром}}$), 129.09 ($C_{\text{аром}}-NH$), 140.40 (C^2), 156.43 ($C_{\text{аром}}-OMe$), 166.93 ($C=O$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 270/272 (100) [$M + H$] $^+$, 311/313 (56) [$M + MeCN + H$] $^+$. Найдено, %: C 48.80; H 4.59; Br 29.39; N 5.03. $C_{11}H_{12}BrNO_2$. Вычислено, %: C 48.91; H 4.48; Br 29.58, N 5.19.

3-Бром-1-(2,5-дибром-4-метоксифенил)-3-метилазетидин-2-он (12). Получен из 0.20 г (0.39 ммоль) соединения **3** и 0.088 г (0.78 ммоль) *t*-BuOK. Выход 0.10 г (60%). Белые кристаллы, т.пл. 132–134°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1749, 1501, 1465, 1385, 1377, 1297, 1244, 1145, 1054, 881. Спектр ЯМР 1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 2.02 с (3H, CH_3), 3.96 с (3H, OCH $_3$), 4.27 д (1H, H^{4A} , J 6.4 Гц), 4.34 д (1H, H^{4B} , J 6.4 Гц), 7.33 с (1H_{аром}), 7.91 с (1H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ , м.д.: 24.20 (CH_3), 56.52 (OMe), 58.72 (C^3), 61.20 (C^4), 110.16 (CBr), 116.44 (CBr), 116.66 ($CH_{\text{аром}}$), 129.06 ($C_{\text{аром}}-N$), 130.31 ($CH_{\text{аром}}$), 155.31 ($C_{\text{аром}}-OMe$), 164.83 ($C=O$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 428/430 (17) [$M + H$] $^+$, 471/473 (100) [$M + MeCN + H$] $^+$. Найдено, %: C 30.69; H 2.49; Br 56.19; N 3.12. $C_{11}H_{10}Br_3NO_2$. Вычислено, %: C 30.87; H 2.36; Br 56.02; N 3.27.

(Е)-3-Бром-N-(2,5-дибром-4-метоксифенил)-2-метилакриламид (14). Получен из 0.20 г (0.39 ммоль) соединения **3** и 0.22 г (1.95 ммоль)

t-BuOK. Выход 12 мг (7%). Белые кристаллы, т.пл. 126–128°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3305, 1649, 1619, 1531, 1504, 1469, 1376, 1281, 1039, 821. Спектр ЯМР 1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 2.05 с (3H, CH_3), 3.91 с (3H, OCH $_3$), 7.34 с (1H_{аром}), 7.43 с (1H, H^3), 8.05 с (1H_{аром}), 8.67 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ , м.д.: 15.59 (CH_3), 56.36 (OMe), 109.78 (CBr), 115.82 ($CH_{\text{аром}}$), 116.35 (C^3), 117.42 (CBr), 129.88 ($C_{\text{аром}}-NH$), 130.09 ($CH_{\text{аром}}$), 138.05 (C^2), 154.20 ($C_{\text{аром}}-OMe$), 164.31 ($C=O$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 428/430 (100) [$M + H$] $^+$, 469/471 (75) [$M + MeCN + H$] $^+$. Найдено, %: C 30.98; H 2.21; Br 56.21; N 3.42. $C_{11}H_{10}Br_3NO_2$. Вычислено, %: C 30.87; H 2.36; Br 56.02; N 3.27.

1-(2,5-Дибром-4-метоксифенил)-3-метиленазетидин-2-он (13). К суспензии 0.12 г (1.06 ммоль) *t*-BuOK в 10 мл ТГФ в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли 0.18 г (0.42 ммоль) бромида **12**, реакционную массу перемешивали 4 ч (TCX). К реакционной смеси добавляли 5 мл NH_4Cl , ТГФ упаривали, остаток экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (1×5 мл), сушили $MgSO_4$, отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме. Очищали остаток колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 9:1). Выход 0.015 г (10%). Белые кристаллы, т.пл. 146–148°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1730, 1546, 1464, 1377, 1280, 954. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 3.88 с (3H, OMe), 4.47 с (2H, H^4), 5.35 с (1H, $CH^A=$), 5.90 с (1H, $CH^B=$), 7.04 с (1H_{аром}), 8.03 с (1H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 52.51 (C^4), 56.72 (OMe), 111.11 (CBr), 111.67 ($=CH_2$), 113.70 (CBr), 116.43 ($CH_{\text{аром}}$), 129.10 ($CH_{\text{аром}}$), 130.32 (C^3), 144.48 ($C_{\text{аром}}-N$), 154.30 ($C_{\text{аром}}-OMe$), 161.88 ($C=O$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 389 (100) [$M + MeCN + H$] $^+$, 348 (25) [$M + H$] $^+$. Найдено, %: C 38.22; H 2.47; Br 46.21; N 3.97. $C_{11}H_9Br_2NO_2$. Вычислено, %: C 38.07; H 2.61; Br 46.05; N 4.04.

N-(трет-Бутил)-2-метилакриламид (6). При перемешивании к раствору 3.0 г (28.71 ммоль) метакрилоилхлорида в 30 мл безводного CH_2Cl_2 при 0°C добавляли по каплям 13.21 мл (94.74 ммоль) Et_3N , затем 3.62 г (34.45 ммоль) трет-бутиламина. Реакционную массу перемешивали 4 ч, затем разбавляли CH_2Cl_2 , промывали насыщенным рас-

твором NaCl (2×10 мл), органический слой сушили MgSO₄. После упаривания растворителя в вакууме остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 8:1). Выход 2.6 г (65%). Белые кристаллы. т.пл. 74–76°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3304, 1656, 1620, 1527, 1461, 1452, 1377, 1362, 1240, 931. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.36 с (9H, CH₃), 1.90 с (3H, CH₃), 5.23 с (1H, H^{3A}), 5.56 с (1H, H^{3B}), 5.62 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 18.74 (CH₃), 28.72 (CH₃), 51.14 [C(CH₃)₃], 118.35 (C³), 141.41 (C²), 169.00 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 142 (100) [$M + H$]⁺, 183 (55) [$M + \text{MeCN} + H$]⁺. Найдено, %: C 67.91; H 10.89; N 9.83. C₈H₁₅NO. Вычислено, %: C 68.04; H 10.71; N 9.92.

2,3-Дибром-*N*-(*трет*-бутил)-2-метилпропанамид (4). К раствору 1.25 г (8.87 ммоль) амина **6** в 20 мл безводного CH₂Cl₂ добавляли раствор 4.26 г (26.60 ммоль) Br₂ в 10 мл CH₂Cl₂ и реакционную массу перемешивали при комнатной температуре, после расходования амида **6** (ТСХ, 2 ч) реакционную массу промывали насыщенными растворами Na₂S₂O₃ (2×5 мл), NaCl (2×10 мл), органический экстракт сушили MgSO₄, отфильтровывали, упаривали в вакууме. Очищали остаток колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 7:1). Выход 1.96 г (73%). Белые кристаллы. т.пл. 89–91°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3343, 1656, 1652, 1538, 1456, 1377, 1363, 1308, 1220, 883. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.37 с (9H, CH₃), 2.01 с (3H, CH₃), 3.83 д (1H, H^{3A}, J 10.7 Гц), 3.92 д (1H, H^{3B}, J 10.7 Гц), 6.43 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 28.33 (CH₃), 29.17 (CH₃), 41.66 (C³), 52.22 [C(CH₃)₃], 64.60 (C²), 167.48 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 300/302/304 (100) [$M + H$]⁺, 142 (50). Найдено, %: C 31.78; H 5.18; Br 52.94; N 4.82. C₈H₁₅Br₂NO. Вычислено, %: C 31.92; H 5.02; Br 53.09; N 4.65.

3-(*трет*-Бутоксиметил)-1-*трет*-бутилазетидин-2-он (15). К суспензии 0.93 г (8.28 ммоль) *t*-BuOK в 20 мл ТГФ в атмосфере аргона добавляли 0.50 г (1.66 ммоль) дибромид **4**, реакционную массу перемешивали 6 ч (ТСХ), затем добавляли 6 мл NH₄Cl, ТГФ упаривали, остаток экстрагировали CH₂Cl₂ (3×15 мл), объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (1×5 мл), сушили MgSO₄, отфильт-

ровывали, растворитель упаривали в вакууме. Очищали остаток колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 5:1). Выход 0.30 г (85%). Светло-жёлтое маслообразное вещество. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1735, 1653, 1558, 1458, 1374, 1157. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.16 с (9H, CH₃), 1.30 с (9H, CH₃), 3.07 д.д (1H, H^{4A}, J 5.0, 2.1 Гц), 3.12 м (1H, H³), 3.22 т (1H, H^{4B}, J 5.0 Гц), 3.52 д.д (1H, OCH^A, J 9.4, 7.1 Гц), 3.63 д.д (1H, OCH^B, J 9.4, 3.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 27.45 (CH₃), 27.69 (CH₃), 40.51 (C⁴), 48.44 (C³), 52.97 [NC(CH₃)₃], 59.16 (OCH₂), 72.90 [OC(CH₃)₃], 167.37 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 214 (27) [$M + H$]⁺, 199 (35), 158 (100). Найдено, %: C 67.71; H 10.99; N 6.40. C₁₂H₂₃NO₂. Вычислено, %: C 67.57; H 10.87; N 6.57.

(1-*трет*-Бутил-2-оксоазетидин-3-ил)метилформиат (16). Раствор 0.09 г (0.44 ммоль) азетидинона **15** в 3 мл HCOOH кипятили 3 ч, разбавляли этилацетатом, реакционную массу промывали H₂O, насыщенным раствором NaCl (2×10 мл), органический экстракт сушили MgSO₄, отфильтровывали, упаривали в вакууме. Очищали остаток колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 3:1). Выход 0.036 г (51%). Бесцветное маслообразное вещество. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1739, 1458, 1386, 1365, 1244, 1186, 1167. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.27 с (9H, CH₃), 3.06 м (1H, H^{4A}), 3.28 м (2H, H^{4B}, H³), 4.38 м (2H, OCH₂), 8.03 с (CHO). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 27.59 (CH₃), 40.05 (C⁴), 46.52 (C³), 53.30 [NC(CH₃)₃], 60.89 (OCH₂), 160.65 (CHO), 165.31 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 186 (100) [$M + H$]⁺, 158 (35). Найдено, %: C 58.21; H 8.31; N 7.41. C₉H₁₅NO₃. Вычислено, %: C 58.36; H 8.16; N 7.56.

ВЫВОДЫ

Предпринятые превращения дибромпропанамидов, прежде всего, направлены на получение новых синтетически и фармакологически перспективных соединений, в частности анизидинамиды рассматриваются нами как базовые структуры для модифицирования, а легкодоступные функционализированные азетидиноны типа **16** – это прекурсоры для практически важных азетидиновых блоков **17** [4].

БЛАГОДАРНОСТИ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме АААА-А20-120012090021-4 госзадания.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Галеева Аделия Маратовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4334-3989>

Валиуллина Зулейха Рахимьяновна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6868-4870>

Селезнева Наталья Казимировна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9917-1912>

Мифтахов Мансур Сагарьярович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0269-7484>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Selezneva N.K., Galeeva A.M., Khalilov L.M., Valiullina Z.R., Miftakhov M.S. *Mendeleev Commun.* **2020**, *30*, 313–314. doi 10.1016/j.mencom.2020.05.017
2. Singh G.S. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2004**, *4*, 69–92. doi 10.2174/1389557043487501
3. Snizek M., Stecko S., Panfil I., Furman B., Chmielewski M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7048–7057. doi 10.1021/jo400807c
4. Berks A.H. *Tetrahedron.* **1996**, *52*, 331–375. doi 10.1016/0040-4020(95)00842-X
5. Brandi A., Cicchi S., Cordero F.M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3988–4035. doi 10.1021/cr800325e
6. Torii S., Okumoto H., Yabuki H. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 517–523. doi 10.1080/00397919308009807
7. Shustov G.V., Rauk A. *Tetrahedron Asymmetry.* **1996**, *7*, 699–708. doi 10.1016/0957-4166(96)00065-1
8. Mori M., Chiba K., Okita M., Kayo I., Ban Y. *Tetrahedron.* **1985**, *41*, 375–385. doi 10.1016/S0040-4020(01)96429-4
9. Betou M., Male L., Steed J.W., Grainger R.S. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 6505–6517. doi 10.1002/chem.201304982
10. Ihara M., Hags Yo, Yonekura M., Ohsawa T., Fukumoto K., Kametani T. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7345–7352. doi 10.1021/ja00363a023
11. Thi H.D., Danneels B., Desmet T., Hecke K.V., Nguen T.V., D'hooghe M. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 1480–1491. doi 10.1002/ajoc.201600387
12. Li W., Liu C., Zhang H., Ye K., Zhang G., Zhang W., Duan Z., You S., Lei A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 2443–2446. doi 10.1002/anie.201309081
13. Tavani C., Bianchi L., Giorgi G., Maccagno M., Petriolo G. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 126–136. doi 10.1002/ejoc.201701467
14. Zhu L., Xiong Y., Li C. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 628–633. doi 10.1021/jo502265a
15. Belestskaya I.P., Cheprakov A.V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066. doi 10.1021/cr9903048
16. Kishi Y. *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 343–350. doi 10.1351/pac199264030343
17. Гордон А., Форд Р. *Спутник химика*. М.: Мир, **1976**.

Promoted by *t*-BuOK Reactions of 2,3-Dibromo 2-Methylpropanamides

A. M. Galeeva, Z. R. Valiullina*, N. K. Selezneva, and M. S. Miftakhov

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

**e-mail: valiullina.zulya@mail.ru*

Received June 13, 2021; revised June 27, 2021; accepted June 28, 2021

The synthesized 2,3-dibromo-2-methyl-propanamides, differing in the nucleophilicity of the amine component, were studied in reactions with *t*-BuOK in THF. It was shown that in the case of anisidine amides 2,3-dibromo-*N*-(4-methoxyphenyl)-2-methylpropanamide and 2,3-dibromo-*N*-(2,5-dibromo-4-methoxyphenyl)-2-methylpropanamide, the use of 1-2 equivalents of *t*-BuOK allows one to obtain the corresponding azetidinones and α -methylene- β -lactams with acceptable selectivity and yields. An increase of the amount of *t*-BuOK (3–5 equiv) leads to a strong decrease in the yield of the final vinyl bromides and α -methylene- β -lactams. In contrast, from this series, 2,3-dibromo-*N*-(*tert*-butyl)-2-methylpropanamide reacts with *t*-BuOK, giving 3- (*tert*-butoxymethyl)-1-*tert*-butylazetidine-2-one.

Keywords: 2,3-dibromopropanamides, potassium *tert*-butylate, reaction, 2-methylene- β -lactams, β -bromo-methacryloylamides, azetidin-2-ones

АННЕЛИРОВАНИЕ ПИРИМИДИНОВОГО, ПИРИДИНОВОГО ЦИКЛА К ЗАМЕЩЕННЫМ 4*H*-ХРОМЕНАМ

© 2021 г. А. В. Никулин, А. А. Мещерякова, А. Е. Скляр, Н. О. Василькова*, В. В. Сорокин, А. П. Кривенько

ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского»,
Институт химии, Россия, 410012 Саратов, ул. Астраханская, 83 к. 1
*e-mail: vasilkovano@mail.ru

Поступила в редакцию 28.04.2021 г.
После доработки 10.05.2021 г.
Принята к публикации 13.05.2021 г.

При взаимодействии 2-аминотетрагидро-4*H*-хромен-3-карбонитрилов с уксусным ангидридом в условиях кислотного катализа получены продукты аннелирования по стороне C²–C³ субстратов – замещенные изомерные гексагидрохромено[2,3-*b*]пиримидин-4-оны с высокими выходами. Подход к гетероаннелированию по стороне C³–C⁴ осуществлен на примере реакции 2-(2-амино-3-циано-4*H*-хроменил)малонитрила с 2-аминопиридином в условиях основного катализа с образованием замещенных хромено[3,4-*c*]пиридинкарбонитрилов в форме смеси amino- и иминотаутомеров. Строение синтезированных веществ, соотношение изомеров и таутомеров установлено методами ЯМР ¹H, ¹³C, двумерных корреляций (HMBC H¹/C¹³, HSQC H¹/C¹³, COSY H¹/H¹).

Ключевые слова: хромены, хроменкарбонитрилы, хроменопиримидиноны, хроменопиридинкарбонитрилы, ЯМР, ИК-спектры, таутомерия, изомерия

DOI: 10.31857/S051474922110013X

ВВЕДЕНИЕ

Гетероциклические соединения, включающие хроменопиримидиновый, хроменопиридиновый скелет, обладают различными видами фармакологической активности (антибактериальной, противовоспалительной, противотуберкулезной, гипотензивной, противогрибковой и др.) и иными практически полезными свойствами (лейкоформа красителей, фотоактивные материалы) [1–8], что обуславливает перспективность синтеза новых соединений указанного типа и поиск к ним новых подходов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

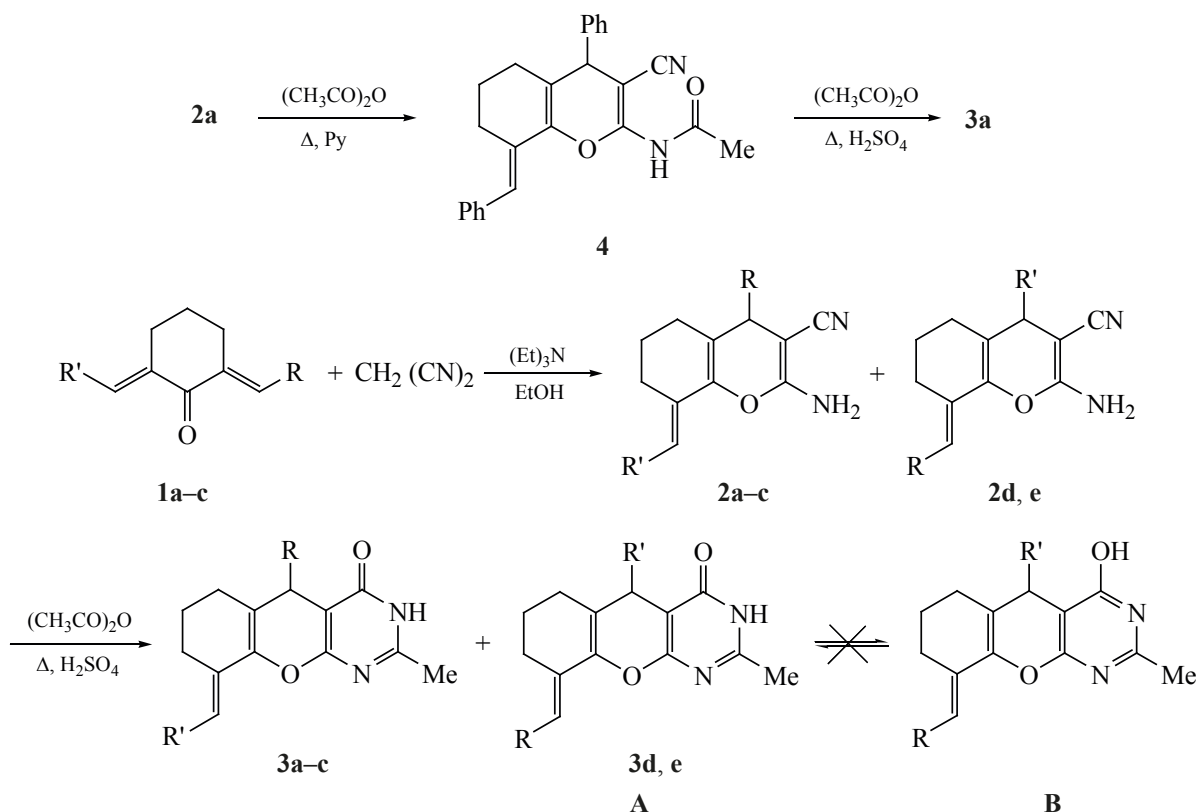
Одним из универсальных способов получения соединений ряда пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-она является реакция замещенных и аннелированных

2-амино-4*H*-пирано-3-карбонитрилов с уксусным ангидридом и серной кислотой [9].

Нами впервые в качестве субстратов в этой реакции использовались 2-амино-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромен-3-карбонитрилы **2a–e**, полученные при конденсации 2,6-добензилиденциклогексана (**1a**), 2-бензилиден-6-(4-метоксифенилметилиден)циклогексана (**1b**) и 2-бензилиден-6-(3-нитрофенилметилиден)циклогексана (**1c**) с малондинитрилом. На основе диенонов **1b**, с несимметричного строения получены изомерные по положению заместителей при атомах углерода C⁴ и C⁸ 2-аминотетрагидро-4*H*-хромен-3-карбонитрилы **2b**, **d**.

При кипячении в течение 10–15 мин аминохроменкарбонитрилов с уксусным ангидридом (циклизирующий реагент и растворитель) в присут-

Схема 1



R = R' = Ph (**1a**, **2a**, **3a**, **4**); R = Ph, R' = C₆H₄-4-OMe (**1b**, **2b**, **3b**, **2d**, **3d**);
R = Ph, R' = C₆H₄-3-NO₂ (**1c**, **2c**, **2e**, **3c**, **3e**).

ствии каталитических количеств серной кислоты были выделены соответствующие продукты гетероциклизации с участием вицинальных амино- и цианогрупп – замещенные гексагидрохромено[2,3-*d*]пиримидин-4-оны **3a–e** с высокими выходами (89–95%) (схема 1).

Состав и строение вновь синтезированных соединений **2** и **3** установлены на основе элементного анализа, ИК, ЯМР ¹H, ¹³C спектров, двумерных корреляций HSQC, HMBC.

В ИК спектрах соединений **3a–e** в отличие от соединений **2a–e** отсутствует полоса поглощения цианогруппы (2200 см⁻¹) и наблюдается интенсивная полоса NH (3435 см⁻¹) и C=O групп (1672 см⁻¹) пиримидинового фрагмента.

В спектрах ЯМР ¹H появляется синглет протонов метильной группы (2.29–2.32 м.д.), сигнал NH-протона в виде уширенного синглета в области 12.94–13.03 м.д., наблюдается смещение H⁵-протона в слабopольную область (4.35–4.40 м.д.)

из-за акцепторного влияния пиримидинового фрагмента. Удвоение сигнала H⁵-протона для соединений **3b**, **d** и **3c**, **e** подтверждает существование их в виде 2 изомеров в соотношении **3b:3e** = 1.5:1 и **3c:3e** = 3:1 (по интегральной интенсивности), что соответствует соотношению исходных хроменокarbonитрилов (**2b:2d** = 1.5:1, **2c:2e** = 3:1).

В спектре ЯМР ¹³C присутствуют сигналы, характерные для атомов углерода метильной (20.99–21.21 м.д.), карбонильной групп (165.2–165.3 м.д.), наряду с сигналами атомов углерода алицикла, ароматического кольца.

В двумерном спектре HSQC ¹H/¹³C ключевыми являются корреляции метиновых протонов пиранового цикла с *sp*³-гибридным атомом углерода H⁵/C⁵ и метильной группы CH₃/C_{CH₃} (рис. 1).

Отличительной чертой HMBC ¹H/¹³C спектра (на примере соединения **3a**) является корреляция метинового протона H⁵ с сигналом атома углерода карбонильной группы (4.40 м.д./165.17 м.д.).

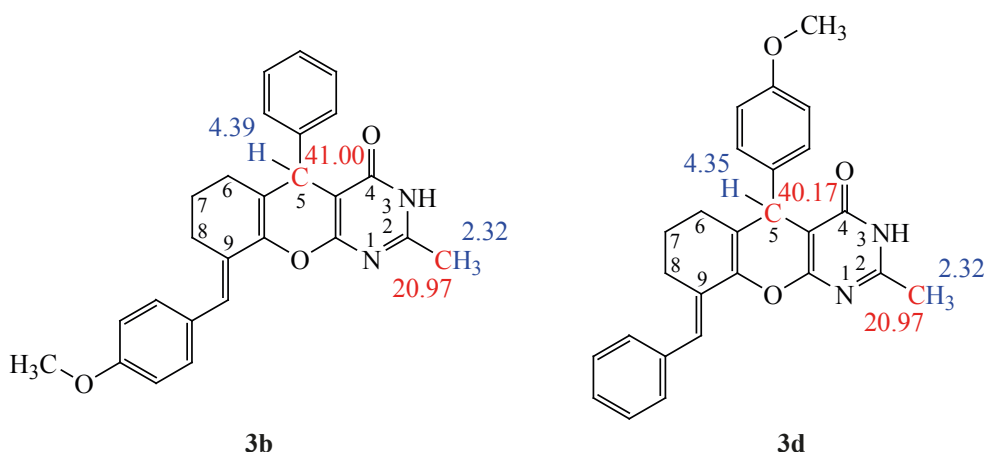


Рис. 1. Ключевые сигналы в спектре ЯМР HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ 9-(4-метоксибензильден)-2-метил-5-фенил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-3H-хромено[2,3-d]пиримидин-4-она (**3b**) и 9-бензильден-2-метил-5-(4-метоксифенил)-3,5,6,7,8,9-гексагидро-3H-хромено[2,3-d]пиримидин-4-она (**3d**) (δ, м.д.)

Спектральные данные убедительно подтверждают лактамное строение соединений **3**, хотя можно было предположить возможность их существования в форме таутомеров **A**, **B** (лактим-лактамная таутомерия), чему могли способствовать проведение реакций в условиях кислотного катализа и формирование ароматического пиримидинового цикла. Лактамная форма **A** подтверждается наличием в спектре ЯМР ^1H сигнала NH-протона (12.94–13.03 м.д.), а в спектре ЯМР ^{13}C сигнала карбонильного атома углерода C=O (165.2–165.3 м.д.).

Образование хроменопиримидинов можно представить согласно схеме, предложенной для аналогично построенных систем [10], которая включает первоначальное *N*-ацетилирование исходного аминокроменкарбонитрила с последующей tandemной внутримолекулярной перегруппировкой Пиннера–Димрота.

В подтверждение этой схемы нами при взаимодействии хроменкарбонитрила **2a** с уксусным ангидридом в присутствии в качестве катализатора пиридина получен продукт ацетилирования 2-ацетиламино-8-бензильден-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрил (**4**), который далее в условиях кислотного катализа $[(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}, \text{H}^+]$ преобразовывался в ожидаемый хроменопиримидин **3a**.

Подход к синтезу гетероаннелированных по связи C³–C⁴ 4H-хроменкарбонитрилов осуществ-

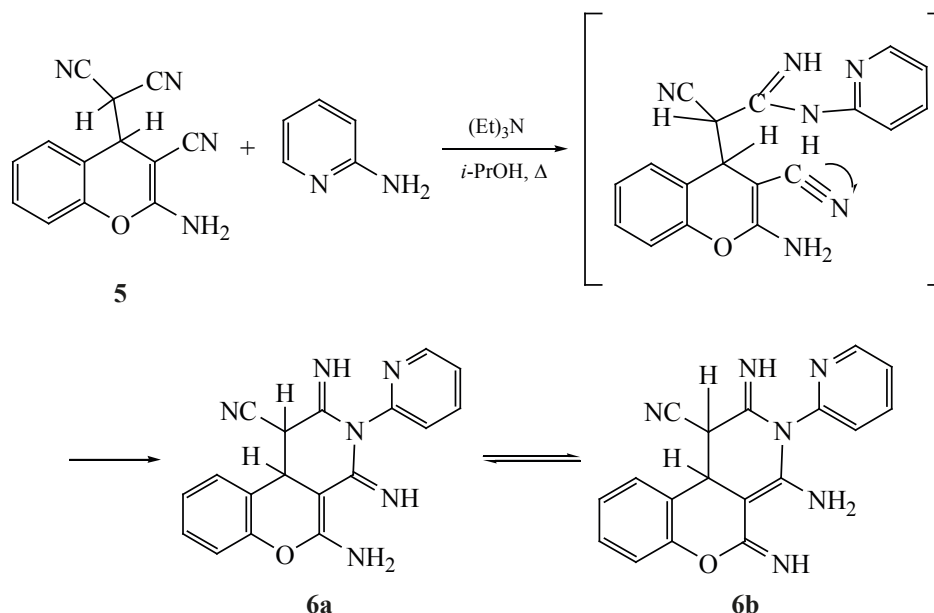
влен нами на примере использования в качестве субстрата 2-(2-амино-3-циано-4H-хроменил)малонитрила (**5**) [11] и 2-аминопиридина в качестве циклизующего реагента. Реакция протекает при кипячении эквимольного соотношения реагентов в изопропиловом спирте в условиях основного катализа с образованием продуктов гетероциклизации в виде смеси таутомеров 5-амино-2,4-диимино-3-(пиридин-2-ил)-2,3,4,10b-тетрагидро-1H-хромено[3,4-с]пиридин-1-карбонитрила (**6a**) и 4-амино-2,5-диимино-3-(пиридин-2-ил)-2,3,5,10b-тетрагидро-1H-хромено[3,4-с]пиридин-1-карбонитрила (**6b**) при соотношении amino- и иминотаутомеров 1:1 с суммарным выходом 70% (схема 2).

С помощью спектра ЯМР ^1H и двумерных корреляций (HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ и HMBC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$) установлено, что из возможных таутомерных форм реализуются соединения **6a** и **6b**. В спектре ЯМР ^1H для последних характерными являются синглеты протонов аминогрупп 6.64 м.д. (для соединения **6a**) и 6.17 м.д. (для соединения **6b**), а также дублеты вицинальных протонов H^{10b}, H¹ (5.07, 4.81 м.д.).

В двумерном спектре COSY $^1\text{H}/^1\text{H}$ обнаружены кросс-пики вицинальных протонов H^{10b}/H¹ (5.07/4.81 м.д.), которые коррелируют в спектре HSQC с sp^3 -гибридизованными атомами углерода C^{10b} (5.07/35.77 м.д.) и C¹ (4.81/29.98 м.д.).

В спектре HMBC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) (рис. 2) отмечена корреляция протона H¹/C^{10b}, H¹/CN и H^{10b}/C¹, H^{10b}/

Схема 2



C^{4a} , H^{10b}/C^{10a} , H^{10b}/C^{10} , H^{10b}/C^2 , H^{10b}/C^{6a} , H^{10b}/C^5 , H^{10b}/CN .

По интегральной интенсивности синглетов первичных аминогрупп в спектре ЯМР 1H установлено соотношение таутомеров **6a**:**6b** = 1:1.

В ИК спектре обнаружены характерные полосы колебаний связей N–H (3483 , 3387 см^{-1}), $-C-O-C-$ (1234 , 1070 см^{-1}), цианогруппы (2200 см^{-1}).

Маршрут образования хроменопиридинов **6** можно представить как взаимодействие амини-

рующей группы аминирующего реагента с наиболее активной цианогруппой дицианометильного заместителя субстрата с последующей азоциклизацией с сохранением аминной функции.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на Фурье-спектрометре ФСМ 1201 (Россия) в таблетках KBr. Спектры ЯМР 1H , ^{13}C , HSQC $^1H/^{13}C$, COSY $^1H/^1H$, HMBC $^1H/^{13}C$ записывали на спектрометре Varian (США) 400 МГц ($400\text{ МГц} - ^1H$) в $CDCl_3$, C_3D_6O , внутренний стан-

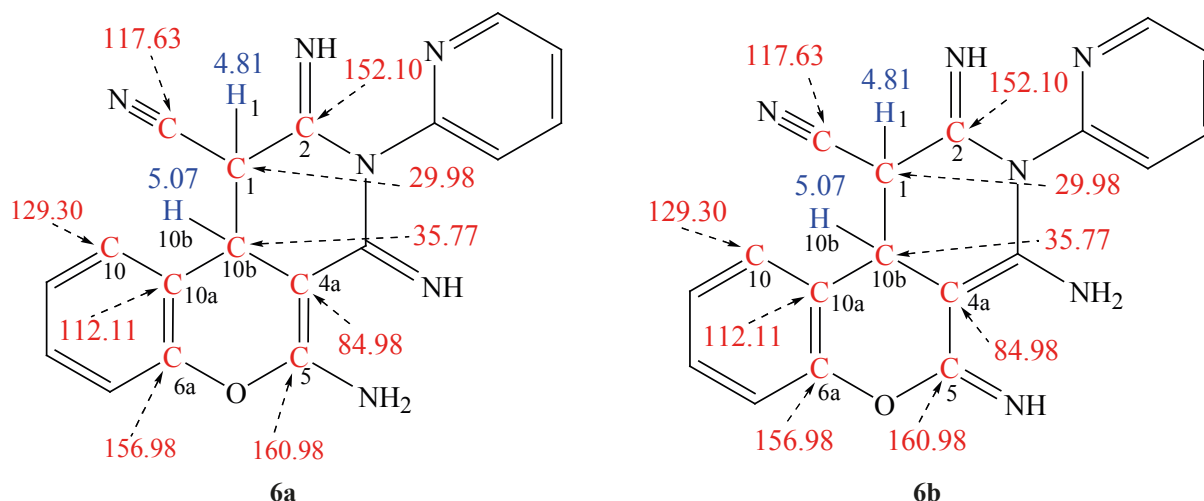


Рис. 2. Корреляции в спектре ЯМР HMBC ($^1H/^{13}C$) таутомеров: 5-амино-2,4-диимино-3-(пиридин-2-ил)-2,3,4,10b-тетрагидро-1H-хромено[3,4-с]пиридин-1-карбонитрила (**6a**), 4-амино-2,5-диимино-3-(пиридин-2-ил)-2,3,5,10b-тетрагидро-1H-хромено[3,4-с]пиридин-1-карбонитрила (**6b**)

дарт ТМС. Элементный анализ выполняли на автоматическом CHNS-анализаторе VarioMICROcube (Германия). Температуры плавления определяли в открытом капилляре. Мониторинг реакций осуществляли по ТСХ; пластины FlukaSilicagel/TLC-cards 254 нм, проявляли в УФ-свете и парах йода; элюент гексан–этилацетат–хлороформ, 2:2:1.

2-Амино-8-бензилиден-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромен-3-карбонитрил (**2a**) получали по методике [12], 2-(2-амино-3-циано-4*H*-хромен-4-ил)малонитрил (**5**) – по методике [11].

2-Амино-4-фенил-8-(4-метоксифенилметилиден)-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромен-3-карбонитрил (2b), 2-амино-4-(4-метоксифенил)-8-фенилметилиден-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромен-3-карбонитрил (2d). Диенон **1b** (0.69 г, 2.27 ммоль), малонитрил (0.15 г, 2.27 ммоль), 15 мл этанола и каталитические количества триэтиламина (3 капли) кипятили 8 ч. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, сушили на воздухе. Выход 0.35 г (42%), т.пл. 198–199°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3466, 3365 (NH₂), 2918–2835 (CH₂), 2187 (CN), 1668–1631 (C=C_{сопр}), 1251 (C–O–C). Спектр ЯМР ¹H (C₃D₆O), δ , м.д.: 1.56–1.66 м (2H, H⁵), 1.85–1.95 м (2H, H⁷), 2.56–2.72 м (2H, H⁶), 3.78 с, 3.80 с (3H, OCH₃), 3.93 с, 3.97 с (1H, H⁴), 6.11 с, 6.14 с (2H, NH₂), 6.95 с, 7.00 с (1H, =CH), 6.90–7.39 м (9H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (C₃D₆O), δ , м.д.: 113.9 (CN). Спектр ЯМР HSQC ¹H/¹³C, м.д./м.д.: 1.61/22.70 (H⁵/C⁵); 1.91/28.62 (H⁷/C⁷); 2.65/26.97 (H⁶/C⁶); 3.78/54.54, 3.80/54.54 (OCH₃/OCH₃); 3.93/42.79, 3.97/43.32 (H⁴/C⁴); 6.95/113.6, 7.00/122.8 (HC=HC=). Найдено, %: C 77.37; H 5.51; N 8.03. C₂₃H₁₉N₃O₃. Вычислено, %: C 77.84; H 5.95; N 7.57.

2-Амино-4-(3-нитрофенил)-8-бензилиден-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромен-3-карбонитрил (2c), 2-амино-4-фенил-8-(3-нитрофенилметилиден)-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромен-3-карбонитрил (2e). Диенон **1c** (0.72 г, 2.27 ммоль), малонитрил (0.15 г, 2.27 ммоль), 15 мл ДМФА и каталитические количества пиперидина (3 капли) кипятили 6 ч. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, сушили на воздухе. Выход 0.75 г (86%), т.пл. 221–224°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3431, 3331 (NH₂), 2932–2833 (CH₂), 2190 (CN), 1672–1635 (C=C_{сопр}), 1525 ($\nu_{\text{ас}}$ NO₂), 1350 ($\nu_{\text{с}}$ NO₂), 1257

(C–O–C). Спектр ЯМР ¹H (C₃D₆O), δ , м.д.: 1.60–1.74 м (2H, H⁵), 1.86–1.98 м (2H, H⁷), 2.54–2.79 м (2H, H⁶), 4.02 с, 4.27 с (1H, H⁴), 6.06 с, 6.21 с (2H, NH₂), 7.06 с, 7.11 с (1H, =CH), 7.25–8.18 м (9H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (C₃D₆O), δ , м.д.: 111.0 (CN). Спектр ЯМР HSQC ¹H/¹³C (C₃D₆O), δ , м.д./м.д.: 1.67/22.16 (H⁵/C⁵); 1.92/28.87 (H⁷/C⁷); 2.66/26.66 (H⁶/C⁶); 4.02/43.70, 4.27/43.30 (H⁴/C⁴); 7.06/123.1, 7.11/120.1 (=CH=/CH). Найдено, %: C 77.37; H 5.51; N 8.03. C₂₃H₁₉N₃O₃. Вычислено, %: C 77.84; H 5.95; N 7.57.

2-Ацетиламино-4-фенил-8-бензилиден-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромен-3-карбонитрил (4). Хроменкарбонитрил **2a** (0.34 г, 1 ммоль), уксусный ангидрид (2.16 г, 21.2 ммоль) и пиридин (0.25 мл, 3.1 ммоль) кипятили 2 ч. Реакционную массу заливали водой, выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили на воздухе. Выход 0.18 г (50%), т.пл. 141–142°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3483–3417, 1593 (CONH), 2219 (CN), 1682 (CONH), 1645, 1494, 1455 (C=C_{сопр}), 1244 (C–O–C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (CDCl₃): 1.60–1.71 м (2H, H⁵), 1.95–2.09 м (2H, H⁷), 2.48 с [3H, C(=O)CH₃], 2.57–2.77 м (2H, H⁶), 4.20 с (1H, H⁴), 6.83 с (1H, =CH), 6.99 с (1H, NHC=O), 7.25–7.43 м (10H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 22.01 (C⁵), 25.18 (C=OCH₃), 25.19 (C⁶), 26.84 (C⁷), 45.43 (C⁴), 113.87 (CN), 123.81 (=CH), 127.2, 128.2, 129.1, 129.3 (C_{аром}), 170.5 (C=O). Спектр ЯМР HSQC ¹H/¹³C, δ , м.д./м.д.: 1.65/21.72 (H⁵/C⁵), 2.02/26.84 (H⁷/C⁷), 2.48/25.18 [C(=O)CH₃/C(=O)CH₃], 2.67/25.19 (H⁶/C⁶), 4.20/45.43 (H⁴/C⁴), 6.83/123.7 (=CH=/CH). Спектр ЯМР HMBC ¹H/¹³C, δ , м.д./м.д.: 4.20/26.93 (H⁴/C⁶), 4.20/113.9 (H⁴/CN), 6.83/27.01 (=CH/C⁷), 6.83/27.01 (=CH/C⁷), 6.83/142.9 (=CH/C⁸). Найдено, %: C 78.03; H 5.64; N 7.59. C₂₅H₂₂N₂O₂. Вычислено, %: C 78.53; H 5.46; N 7.33.

Соединения 3a–e (общая методика). а. Аминохроменкарбонитрил **2a–e** (1 ммоль), уксусный ангидрид (10 ммоль), каталитические количества серной кислоты (0.1 ммоль) кипятили 10 мин и выдерживали 24 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, этиловым спиртом и сушили на воздухе.

5-Фенил-9-бензилиден-2-метил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-3*H*-хромено[2,3-*d*]пиримидин-4-он (3a). Выход 0.18 г (50%), т.пл. 262–265°C. ИК

спектр, ν , см^{-1} : 3435, 1592 (NH), 1606, 1488, 1449 ($\text{C}=\text{C}_{\text{сопр}}$), 1682 ($\text{C}=\text{O}$), 1254 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.60–1.70 м (2H, H^6), 2.02–2.12 м (2H, H^8), 2.29 с (3H, CH_3), 2.59–2.77 м (2H, H^7), 4.40 с (1H, H^5), 7.18 с (1H, $=\text{CH}$), 7.20–7.35 м (10H_{аром}), 12.94 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 20.99 (CH_3), 22.53 (C^6), 27.39 (C^8), 26.98 (C^7), 41.20 (C^5), 123.1 ($=\text{CH}$), 128.1, 128.2, 128.6, 129.4 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 165.2 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, δ , м.д./м.д.: 1.65/22.53 (H^6/C^6), 2.07/27.39 (H^8/C^8), 2.29/20.99 (CH_3/C^3), 2.67/26.98 (H^7/C^7), 4.40/41.20 (H^5/C^5), 7.18/123.1 ($=\text{CH}/=\text{CH}$). Спектр ЯМР HMBC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, δ , м.д./м.д.: 4.40/27.64 (H^5/C^6), 4.19/57.54 (H^5/C^5), 4.40/142.9 (H^5/C^9), 4.40/165.2 ($\text{H}^5/\text{C}=\text{O}$), 7.19/27.08 ($=\text{CH}/\text{C}^7$), 7.19/142.8 ($=\text{CH}/\text{C}^9$). Найдено, %: C 78.72; H 5.24; N 6.97. $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 78.53; H 5.46; N 7.33.

б. 2-Ацетиламино-4-фенил-8-бензилиден-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрил (4) (0.05 г, 0.1 ммоль, уксусный ангидрид (0.27 г, 2.7 ммоль), каталитические количества серной кислоты (0.27 ммоль) кипятили 10 мин и выдерживали 24 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, этиловым спиртом и сушили на воздухе. Выход 0.02 г (40%), т.пл. 262–265°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3435, 1592 (NH), 1606, 1488, 1449 ($\text{C}=\text{C}_{\text{сопр}}$), 1682 ($\text{C}=\text{O}$), 1254 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.60–1.70 м (2H, H^6), 2.02–2.12 м (2H, H^8), 2.29 с (3H, CH_3), 2.59–2.77 м (2H, H^7), 4.40 с (1H, H^5), 7.18 с (1H, $=\text{CH}$), 7.20–7.35 м (10H_{аром}), 12.94 с (1H, NH).

9-(4-Метоксифенилметилен)-2-метил-5-фенил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-3H-хромено[2,3-d]-пиридин-4-он (3b) и 9-бензилиден-2-метил-5-(4-метоксифенил)-3,5,6,7,8,9-гексагидро-3H-хромено[2,3-d]-пиридин-4-он (3d). Выход 0.39 г (95%), т.пл. 233–235°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3430, 1598 (NH), 1642, 1410 ($\text{C}=\text{C}$), 1671 ($\text{C}=\text{O}$), 1266 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.60–1.70 м (2H, H^6), 2.06–2.10 м (2H, H^8), 2.32 с (3H, CH_3), 2.60–2.76 м (2H, H^7), 3.75 с, 3.81 с (3H, OCH_3), 4.35 с, 4.39 с (1H, H^5), 7.13 с, 7.18 с (1H, $=\text{CH}$), 7.12–7.39 м (9H_{аром}), 13.03 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.21 (CH_3), 27.21 (C^8), 22.18 (C^6), 26.76 (C^7), 40.41, 41.33, (C^5), 55.21, 55.25 (OCH_3), 122.8, 123.1 ($=\text{CH}$), 128.1, 128.2,

128.6, 129.4, 129.5, 129.9, 130.7 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 165.3 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, δ , м.д./м.д.: 1.65/22.18 (H^6/C^6), 2.05/27.21 (H^8/C^8), 2.32/20.97 (CH_3/C^3), 2.68/26.76 (H^7/C^7), 3.75/54.95, 3.81/54.99 ($\text{OCH}_3/\text{OCH}_3$), 4.35/40.17, 4.39/41.00 (H^5/C^5), 7.18/123.1, 7.13/122.8 ($=\text{CH}/=\text{CH}$). Спектр ЯМР HMBC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, δ , м.д./м.д.: 4.35/26.76 (H^5/C^7), 4.35/142.5 (H^5/C^9), 4.35/165.3 ($\text{H}^5/\text{C}=\text{O}$), 7.18/26.76 ($=\text{CH}/\text{C}^7$), 7.18/41.00 ($=\text{CH}/\text{C}^5$), 7.18/142.5 ($=\text{CH}/\text{C}^9$). Найдено, %: C 75.23; H 5.54; N 7.23. $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 75.71; H 5.86; N 7.01.

9-Бензилиден-2-метил-5-(3-нитрофенил)-3,5,6,7,8,9-гексагидро-3H-хромено[2,3-d]-пиридин-4-он (3с) и 9-(3-нитрофенилметилен)-2-метил-5-фенил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-3H-хромено[2,3-d]-пиридин-4-он (3е). Выход 0.33 г (77%), т.пл. 268–271°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3414, 1599 (NH), 1644, 1453 ($\text{C}=\text{C}$), 1662 ($\text{C}=\text{O}$), 1526 ($\nu_{\text{as}}\text{NO}_2$), 1348 ($\nu_{\text{s}}\text{NO}_2$), 1260 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.60–1.74 м (2H, H^6), 1.99–2.15 м (2H, H^8), 2.33 с, 2.37 с (3H, CH_3), 2.62–2.82 м (2H, H^7), 4.41 с, 4.56 с (1H, H^5), 7.19 с, 7.40 с (1H, $=\text{CH}$), 7.21–8.25 м (9H_{аром}), 12.88 с, 13.05 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.32, 21.36 (CH_3), 22.26 (C^6), 26.59 (C^7), 27.23 (C^8), 41.29, 41.38, (C^5), 122.50, 120.84 ($=\text{CH}$), 126.3, 127.1, 127.6, 128.1, 128.3, 128.5, 129.4, 129.7, 135.3, 135.6 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 165.08, 165.14 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, δ , м.д./м.д.: 1.66/22.26 (H^6/C^6), 2.10/27.23 (H^8/C^8), 2.33/21.26, 2.37/21.39 (CH_3/C^3), 2.71/26.77 (H^7/C^7), 4.42/41.48, 4.56/41.34 (H^5/C^5), 7.40/122.35, 7.19/120.89 ($=\text{CH}/=\text{CH}$). Спектр ЯМР HMBC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, δ , м.д./м.д.: 4.42/27.43 (H^5/C^8), 4.42/142.38 (H^5/C^9), 4.42/165.08 ($\text{H}^5/\text{C}=\text{O}$), 7.40/26.60 ($=\text{CH}/\text{C}^7$), 7.18/41.49 ($=\text{CH}/\text{C}^5$), 7.40/142.47 ($=\text{CH}/\text{C}^9$). Найдено, %: C 69.71; H 4.54; N 9.66. $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 70.25; H 4.95; N 9.83.

5-Амино-2,4-диимино-3-(пиридин-2-ил)-2,3,4,10b-тетрагидро-1H-хромено[3,4-c]пиридин-1-карбонитрил (6a), 4-амино-2,5-диимино-3-(пиридин-2-ил)-2,3,5,10b-тетрагидро-1H-хромено[3,4-c]пиридин-1-карбонитрил (6b). 2-(2-Амино-3-циано-4H-хромен-4-ил)малонитрил (5) (0.35 г, 1.8 ммоль), 2-аминопиридин (0.17 г, 1.8 ммоль) и каталитические количества триэтиламина (3 капли) кипятили в изопропиловом спирте 4 ч. Выпавшие кристаллы промывали водой и су-

шили на воздухе. Выход 0.42 г (70%), т.пл. 295–296°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3483, 1643.35 (NH); 2200 (CN); 3182.55; 1598.99; 1566.20; 1490.97 (Ar); 1234 (C–O–C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.88 с, 3.30 с (1H, NH), 5.07 д (1H, H^{10b} , J 3.6 Гц), 4.81 д (1H, H^1 , J 3.6 Гц), 6.64 с, 6.17 с (2H, NH_2), 7.23–8.30 м ($8\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР COSY $^1\text{H}/^1\text{H}$, δ , м.д./м.д.: 5.07/4.81 ($\text{H}^{10b}/\text{H}^1$). Спектр ЯМР HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, δ , м.д./м.д.: 4.81/29.98 (H^1/C^1), 5.07/35.77 ($\text{H}^{10b}/\text{C}^{10b}$). Спектр ЯМР HMBC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, δ , м.д./м.д.: 4.81/35.77 ($\text{H}^1/\text{C}^{10b}$), 4.81/117.63 (H^1/CN), 5.07/29.98 ($\text{H}^{10b}/\text{C}^1$), 5.07/84.98 ($\text{H}^{10b}/\text{C}^{4a}$), 5.07/112.11 ($\text{H}^{10b}/\text{C}^{10a}$), 5.07/129.30 ($\text{H}^{10b}/\text{C}^{10}$), 5.07/152.10 ($\text{H}^{10b}/\text{C}^2$), 5.07/156.98 ($\text{H}^{10b}/\text{C}^{6a}$), 5.07/160.98 ($\text{H}^{10b}/\text{C}^5$), 5.07/117.63 (H^{10b}/CN). Найдено, %: C 64.87; H 3.11; N 26.43; $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: C 65.44; H 4.27; N 25.54.

ВЫВОДЫ

Нами получены новые примеры азогетероаннелирования к 4H-хроменам по стороне $\text{C}^2\text{--C}^3$ или по стороне $\text{C}^3\text{--C}^4$ с образованием хроменопири-мидинонов, хроменопиридинов линейного и углового строения, содержащих замещающие группы, перспективных для дальнейшей модификации.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Никулин Александр Владиславович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2123-4960>

Мещерякова Анна Аркадьевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8039-1106>

Скляр Анна Евгеньевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7272-4575>

Василькова Наталья Олеговна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9437-0704>

Сорокин Виталий Викторович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5861-3307>

Кривенько Аделя Павловна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3277-4556>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bedair A.H., Emam H.A., El-Hady N.A. *Farmaco.* **2001**, 56, 965–973. doi 10.1016/S0014-827X(01)01168-5
2. Khafagy M.M., Abd El-Wahab A.H.F., Eid F.A. *Farmaco.* **2002**, 57, 715–722. doi 10.1016/S0014-827X(02)01263-6
3. Mobinikhaledia A., Foroughifar N., Mosleha T., Hamta A. *Iran. J. Pharm. Res.* **2014**, 13, 873–879.
4. Núñez-Vergara L.J., Squella J.A., Navarrete-Encina P.A., Vicente-García E., Preciado S., Lavilla R. *Curr. Med. Chem.* **2011**, 18, 4761–4785. doi 10.2174/092986711797535272
5. Fouad S.A., Hessein S.A., Abbas S.Y., Farrag A.M., Ammar Y.A. *Croat. Chem. Acta.* **2018**, 91, 99–108. doi 10.5562/cca3266
6. Oliveira-Pinto S., Pontes O., Lopes D., Sampaio-Marques B., Costa M.D., Carvalho L., Costa M. *Bioorg. Chem.* **2020**, 100, 103942. doi 10.1016/j.bioorg.2020.103942
7. Mohareb R.M., Megally Abdo N.Y., Gamaan M.S. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, 57, 2512–2527. doi 10.1002/jhet.3966
8. Magar T.B.T., Seo S.H., Kadayat T.M., Jo H., Shrestha A., Bist G., Katila P., Kwon Y., Lee E.-S. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, 26, 1909–1919. doi 10.1016/j.bmc.2018.02.035
9. Litvinov Yu.M., Shestopalov A.M. *Russ. Chem. Bull.* **2008**, 57, 2223–2226. doi 10.1007/s11172-008-0308-0
10. Karimi N., Davoodnia A. *Heterocycl. Commun.* **2018**, 24, 1–5. doi 10.1515/hs-2017-0228
11. Yadav S., Srivastava M., Rai P., Singh J., Prasad Tiwari K., Singh J. *New J. Chem.* **2015**, 39, 4556–4561. doi 10.1039/c5nj00002e
12. Jin T.S., Zhao L.B., Li T.S. *Synth. Commun.* **2005**, 35, 1859–1863. doi 10.1081/SCC-200064898

Annellation of the Pyrimidine and Pyridine Cycle to Substituted 4*H*-Chromenes

A. V. Nikulin, A. A. Meshcheryakova, A. E. Sklyar, N. O. Vasilkova*,
V. V. Sorokin, and A. P. Krivenko

*Saratov National Research State University named after N.G. Chernyshevsky (SSU),
Institute of Chemistry, ul. Astrakhanskaya, 83/1, Saratov, 410012 Russia
e-mail: vasilkovano@mail.ru

Received April 28, 2021; revised May 10, 2021; accepted May 13, 2021

The reaction of 2-amino-tetrahydro-4*H*-chromene-3-carbonitriles with acetic anhydride under conditions of acid catalysis yielded annellation products on the C²–C³ side of the substrates – substituted isomeric hexahydrochromeno [2,3-*b*]pyrimidin-4-ones in high yields. The approach to heteroannulation on the C³–C⁴ side was carried out by the example of the reaction of 2-(2-amino-3-cyano-4*H*-chromenyl) malononitrile with 2-aminopyridine under basic catalysis conditions to form substituted chromeno[3,4-*c*]pyridinecarbonitriles in the form mixtures of amino and iminotautomers. The structure of the synthesized substances, the ratio of isomers and tautomers was established using ¹H, ¹³C NMR methods, two-dimensional correlations (HMBC H¹/C¹³, HSQC H¹/C¹³, COSY H¹/H¹).

Keywords: chromene, chromenecarbonitriles, chromeneopyrimidinones, chromenepyridinecarbonitriles, NMR, IR spectra, tautomerism, isomerism

АНИОТРОПНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 1-(2-НИТРОФЕНИЛ)-3-БРОМПРОПАНОЛОВ И ИХ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ ВО ФТОРСУЛЬФОНОВОЙ КИСЛОТЕ

© 2021 г. С. Г. Бандаев*, Т. Ё. Гулов, Д. С. Муродов

Таджикский государственный педагогический университет им. С. Айни,
Таджикистан, 734003 Душанбе, просп. Рудаки, 121

*e-mail: s.bandaev@mail.ru

Поступила в редакцию 21.05.2021 г.

После доработки 14.06.2021 г.

Принята к публикации 16.06.2021 г.

При взаимодействии 1-(2-нитрофенил)-3-бромпропанолов и их сложных эфиров с FSO_3H на кинетически контролируемой стадии в преобладающем количестве образуются фторсульфонаты *N*-оксо-3-(β-бромэтил)-бенз[2,1]изоксазолиния и *N*-оксо-6-бром-3-(β-бромэтил)-бенз[2,1]изоксазолиния, соответственно. По мере выдерживания этих ионов в FSO_3H при 20°C наблюдается аниотропные превращения последних и, как следствие, возникновение циклических фторсульфонатов 3,4-дигидро-*N*-оксо-3-бромметил[2,1]бензоксазиния, 3,4-дигидро-*N*-оксо-4-бром-3-метил[2,1]бензоксазиния и *N*-оксо-5-бром[2,1]бензоксазепиния. Полное аниотропное превращение фторсульфонатов осуществляется за 84 ч с момента растворения 1-(2-нитрофенил)- и 1-(4-бром-2-нитрофенил)-3-бромпропанолов, или их сложных эфиров во фторсульфоновой кислоте.

Ключевые слова: 1-(2-нитрофенил)-3-бромпропанолы и их сложные эфиры, ионы *N*-оксобенз[2,1]изоксазолиния, аниотропные превращения, изомерный переход, фторсульфонаты *N*-оксобенз[2,1]изоксазолиния, 3,4-дигидро-*N*-оксобенз[2,1]оксазиния и *N*-оксобенз[2,1]оксазепиния

DOI: 10.31857/S0514749221100141

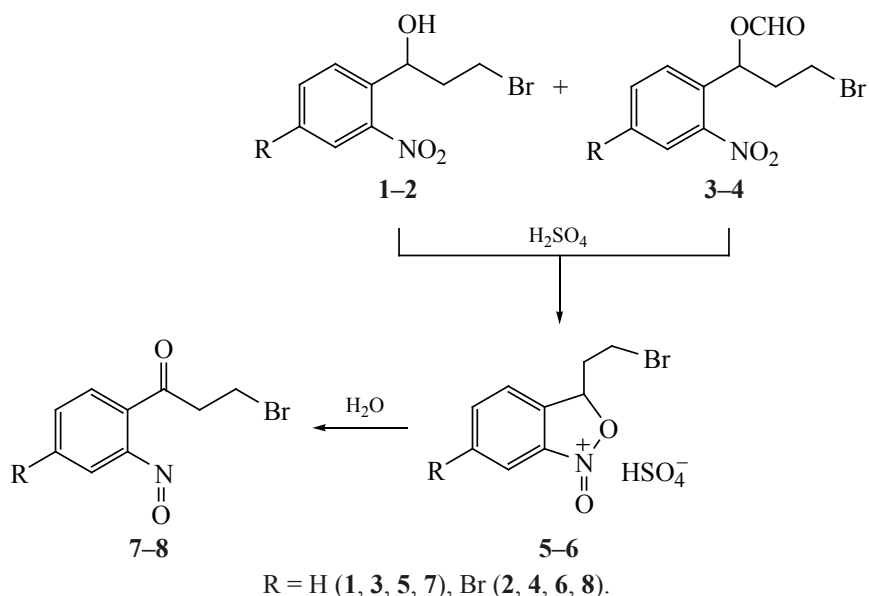
ВВЕДЕНИЕ

Известно, что проблема синтеза *орто*-нитрозоацилбензолов, весьма важных полупродуктов для тонкого органического синтеза, связана, по существу, с проблемой создания двух электроноакцепторных группировок в соседних положениях бензольного кольца. Определенные перспективы в этом плане открывают внутримолекулярные реакции *орто*-замещенных нитробензолов, способных в процессе, превращения генерировать карбениевые ионы бензильного типа [1–2].

Однако, если использовать для синтеза соответствующих нитрозоацилбензолов 2-нитрофенилциклопропана – наиболее доступные исходные

вещества из приведенных выше, то оказывается, что генерировать циклический интермедиат, отвечающий за формирование 2-нитрозоацилбензолов, из 2-нитрофенилциклопропанов, содержащих в малом цикле электроноакцепторные заместители, под действием концентрированной серной кислоты не удастся. Например [3], 1-бром- или 1-хлор-2-(*о*-нитрофенил)циклопропаны не перегруппировываются в соответствующие β-галоген-2-нитрозопропиофеноны под действием концентрированной серной кислоты даже при 30°C. Мы предположили, что 1-(2-нитрофенил)- и 1-(4-бром-2-нитрофенил)-3-бромпропанолы **1**, **2**, или их сложные эфиры **3**, **4** могут быть использованы в синтезе указанных β-галогеннитрозопропиофенонов.

Схема 1



Действительно, нам удалось показать, что под действием 96%-ной серной кислоты в интервале температур 0–10°C из 1-(2-нитрофенил)- (1) и 1-(4-бром-2-нитрофенил)-3-бромпропанолов (2), или их сложных эфиров 3–4 образуются сернокислотные растворы соответствующих циклических ионов 5–6, которые при последующей обработке ледяной водой, превращаются в β-бромзамещенные-2-нитропропиофеноны 7–8, выходы составляют 59 и 37%, соответственно (схема 1).

Прямые доказательства генерации циклических интермедиатов (типа 5–6) методами ЯМР ^1H и ^{13}C были получены только для ртути содержащих ионов, которые относительно медленно протодемеркурировались в использовавшихся сильных кислотах [4, 5]. В связи с этим получение новых данных о возможностях образования из 1-(2-нитрофенил)- (1) и 1-(4-бром-2-нитрофенил)-3-бромпропанолов (2), или их сложных эфиров 3–4 циклических ионов 5–6 и об их стабильности в растворах сильных кислот, о возможностях изомерных превращений этих ионов, а также их трансформации имеют важное значение как с практической, так и теоретической точки зрения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

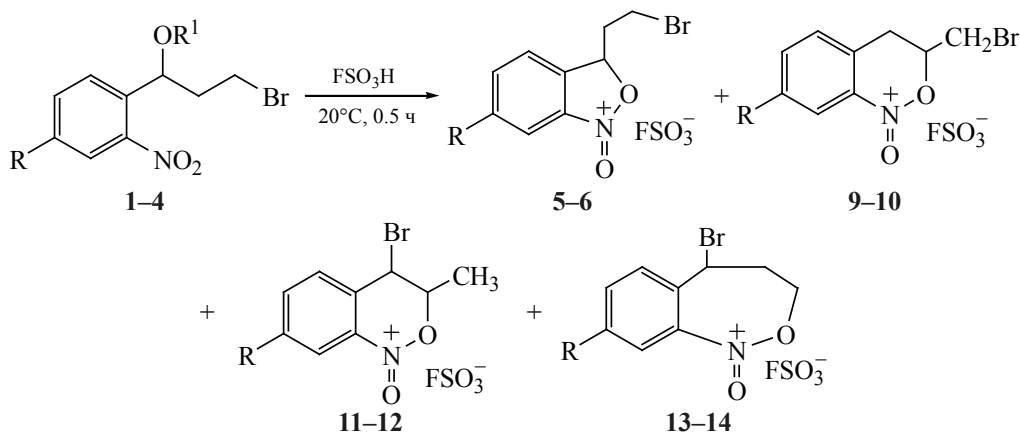
В настоящей работе мы синтезировали 1-(2-нитрофенил)- (1) и 1-(4-бром-2-нитрофенил)-3-бромпропанолов (2), или их сложных эфиров

3–4 и изучили их поведение во фторсульфоновой кислоте.

Так, было показано, что под действием фторсульфоновой кислоты в интервале температуре 0–10°C из 1-(2-нитрофенил)- (1) и 1-(4-бром-2-нитрофенил)-3-бромпропанолов (2), или их сложных эфиров (3–4) образуются растворы соответствующих циклических ионов 5–6, которые через определенное время в каждом случае образуются равновесные смеси пяти- и шестизвенных ионов 9–14 (схема 2), соотношение которых определяет термодинамика изомерных переходов указанных ионов (схема 2) [5, 6], которые осуществляются через промежуточно образующиеся *орто*-нитроалкенилбензолы 15–16 и 17–18 (схема 3).

Пятизвенные гетероциклические ионы 5, 6, отличающиеся от ионов [1, 5] только наличием атома брома в алкильном заместителе, образуются и из соответствующих *орто*-нитрофенилсодержащих галогенопроизводных 1–4 (схема 1), при растворении их во фторсульфоновой кислоте. При этом уже на кинетически контролируемой стадии происходит образование циклических фторсульфонатов 5, 6, наблюдаются аниотропные превращения последних и, как следствие, возникновение циклических фторсульфонатов 9–14 (схемы 2 и 3).

Схема 2



R = R¹ = H (1), R = Br, R¹ = H (2); R = H, R¹ = CHO (3);
R = Br, R¹ = CHO (4); R = H (5, 9, 11, 13), Br (6, 10, 12, 14).

Анионотропия очень распространена для аллильных соединений, содержащих заместители, способные к миграции в виде стабильных анионов, такие, как хлор-, бром-, гидроксил. Одна из причин этого связана с тем, что аллильный карбониевый ион относительно стабилен. Образующаяся при анионотропии катионная форма сильно стабилизирована мезомерией, что делает заполнение электронного секстета переходного состояния энергетически выгодным [9]. С другой стороны, некоторые заместители, а именно окси- и галоген- группы, которые могут уходить в виде стабильных гидроксил- или галогенан ионов, проявляют тенденцию к миграции, если образующийся при этом карбониевый ион может быть стабилизирован наличием подходящих структурных фрагментов. В данном случае бромид ион способен к миграции так как при этом карбониевый ион

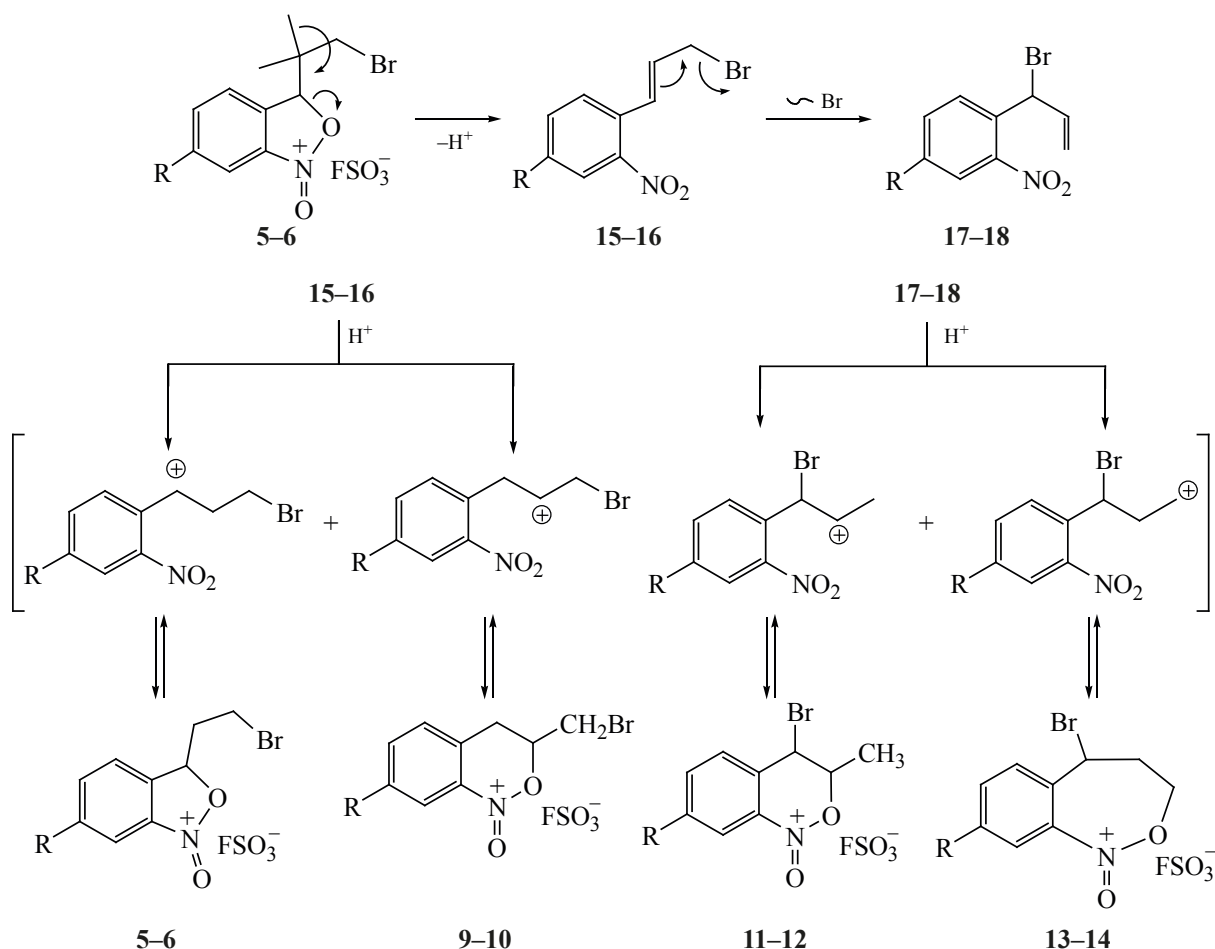
может быть стабилизирован бензольным кольцом.

Как видно из таблицы, уже через 0.5 ч после растворения 1-(2-нитрофенил)-3-бромпропанолов и их формиатов **1–4** в FSO₃H в реакционной смеси содержится только 45 и 34% галогенфторсульфонатов **5, 6**, а их содержание после 4 ч выдерживания при 20°C уменьшается до 33 и 31% соответственно, при одновременном увеличении количества ионов бенз[2,1]оксазиний фторсульфонатов **9–14** [5]. Важно отметить, что в превращении бромфторсульфонатов **5–6** наблюдается их *изомерный переход* в галогенированные ионы **9–14** (схема 3) по схеме, что не характерно для превращений металлизированных циклических ионов, образующихся из сольваддуктов *орто*-нитрофенилциклопропанов во фторсульфоновую кислоту [3, 7].

Зависимость состава фторсульфонатов циклических ионов, полученных взаимодействием 1-(2-нитрофенил)-3-бромпропанолов и их формиатов **1–4** с FSO₃H от времени реакции и природы заместителя в ароматическом ядре

Исходный аддукт	R	Время реакции, ч	Фторсульфонаты, содержание в %			
			5, 6	9, 10	11, 12	13, 14
1, 3	H	0.5	5(45)	9(17)	11(18)	13(20)
2, 4	Br	0.5	6(43)	10(17)	12(26)	14(14)
1, 3	H	4	5(33)	9(14)	11(39)	13(12)
2, 4	Br	4	6(31)	10(16)	12(42)	14(11)
1, 3	H	48	5(24)	9(15)	11(51)	13(10)
2, 4	Br	48	6(21)	10(11)	12(63)	14(5)

Схема 3



Различие в поведении металлированных [3, 7] и неметаллированных **5-6**, **9-14** (схема 3) циклических ионов во фторсульфоновой кислоте, по всей вероятности, связано с различной реакционной способностью образующихся на промежуточной стадии изомерных превращений *орто*-итроалкенилбензолов **15-18** (схема 3). Если единственный путь превращения неопределенных соединений **17-18** это аниотропные превращения последних и, как следствие, образование соответствующих фторсульфонатов **11-14** (схема 3), то нитроалкен, содержащий в аллильном положении меркурхлоридную группу, в принятых условиях легко протодемеркурируется [3, 5, 7].

Далее было показано, что в реакционных смесях, выдержанных при 20°C в течение 48 ч, содержание пятичленных фторсульфонатов **5-6** уменьшается $\sim$ в 2 раза по сравнению с их количеством, установленным в случае первоначального анализа

методом ЯМР ^1H (см. таблицу). В то же время количество шестичленных фторсульфонатов **11-12** значительно возрастает, при том, что через указанный промежуток времени (48 ч) в спектрах ЯМР ^1H реакционных смесей уже практически не идентифицируются фторсульфонаты циклических ионов **9-10** и **13-14**.

Строение циклических ионов **5-6** подтвердилось данными спектров ЯМР ^1H и ^{13}C (см. экспериментальную часть) и сопоставлением характеристических химических сдвигов сигналов ^1H и ^{13}C этих ионов с соответствующими параметрами металлированного фторсульфоната *N*-оксо-3-(β -хлормеркурэтил)бенз[2,1]изоксазолина и его неметаллированного аналога, строение которых было строго доказано в работе [7].

Главный вопрос, на который необходимо было ответить, анализируя данные спектров

ЯМР ^1H и ^{13}C в циклической или открытой форме существуют фторсульфонаты ионов, образовавшиеся из галогенпропанолов **1**, **2** и их сложных эфиров **3**, **4** во фторсульфоновой кислоте. В экспериментальной части приведены характеристические химические сдвиги алифатических протонов для фторсульфонатов **5**, **6** и **9–14** образовавшихся из галогенпропанолов **1**, **2** и их сложных эфиров **3**, **4**.

Сопоставление химических сдвигов протонов H^7 , H^8 и H^9 металлизированных ионов [3, 7] и фторсульфонатов **5**, **6** позволяет сделать вывод об однотипности структур ионов и, следовательно, о том, что ионы **5**, **6** являются фторсульфонатами *N*-оксо-3-(β -бромэтил)-бенз[2,1]изоксазолиния (**5**) и *N*-оксо-6-бром-3-(β -бромэтил)-бенз[2,1]изоксазолиния (**6**), соответственно.

Дополнительные подтверждения циклического характера ионов **5**, **6** и о том, что эти ионы содержат пятизвенную структуру аннелированного гетероцикла были получены сопоставлением химических сдвигов атомов C^7 , C^8 , C^9 металлизированных ионов [3, 7] и фторсульфонатов **5**, **6** в спектрах ЯМР ^{13}C (см. экспериментальную часть).

Как можно видеть из экспериментальной части, химические сдвиги для бензильных атомов C^7 металлизированных ионов [3, 7] и фторсульфонатов *N*-оксо-3-(β -бромэтил)-бенз[2,1]изоксазолиния (**5**) и *N*-оксо-6-бром-3-(β -бромэтил)-бенз[2,1]изоксазолиния (**6**) имеют близкие значения (94.61, 96.82, и 97.10, 97.90 м.д., соответственно), что свидетельствует об идентичности приведенных структур. В свою очередь значения химических сдвигов атомов C^7 указывает на циклический характер ионов, поскольку соответствующие химические сдвиги бензильных атомов в ионах открытой структуры должны были бы находиться в значительно более слабом поле. Экспериментально установлено, например, что сигнал бензильного атома углерода в фенилдиметилкарбениевом ионе проявляется при 225 м.д. [7].

Что касается других галогенированных фторсульфонатов **9–14**, возникающих в реакционной среде сразу после растворения галогенпропанолов **1**, **2** и их сложных эфиров **3**, **4**, то их образование в результате *изомерного перехода* галогенирован-

ных ионов **5**, **6** может быть представлено следующей схемой (схема 3).

Идентификация других галогенированных фторсульфонатов **9–14**, осуществлялась сравнением их спектральных характеристик (см. экспериментальную часть) с параметрами, полученными для этих ионов в работах [3, 5, 7], а строение семизвенных циклических ионов **13**, **14** подтверждено данными спектров ЯМР ^1H .

Из сопоставления состава фторсульфонатов, образовавшихся на кинетически-контролируемом этапе реакции галогенпропанолов **1**, **2** и их сложных эфиров **3**, **4** с фторсульфоновой кислотой (см. таблицу, 0.5 ч) и состава фторсульфонатов на равновесной (термодинамической) стадии (см. таблицу, 84 ч) можно сделать вывод о преобладающей термодинамической стабильности фторсульфонатов **11**, **12** многократно превосходящую стабильность фторсульфонатов **9**, **10** и **13**, **14**.

Интересно отметить, что образующиеся сразу после смешения галогенпропанолов **1**, **2** и их сложных эфиров **3**, **4** с фторсульфоновой кислотой ионы *N*-оксо-5-бром-бенз[2,1]оксазепиния **13**, **14** за время достижения термодинамического равновесия (84 ч, см. таблицу) полностью трансформируются в отвечающие им изомеры **11**, **12** (см. таблицу). Относительно низкая стабильность подобных семизвенных ионов была ранее установлена для фторсульфонатов *N*-оксо-3-метилбенз[2,1]оксазепиния, которые настолько быстро трансформировались во фторсульфонаты *N*-оксо-3-этилбензоксазепиния, что их не удалось идентифицировать спектрами ЯМР при 20°C [7]. В этом плане стабильность фторсульфонатов **11**, **12** оказалась несколько выше, что позволило идентифицировать их методом ЯМР ^1H (см. экспериментальную часть).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре «Varian VXR-400» (400.13 и 100.61 МГц, соответственно) в $\text{DMSO}-d_6$ (для нейтральных соединений и в FSO_3H для растворов циклических ионов) внешние стандарты – ТМС, CDCl_3 . ИК спектры записывали на спектрометре UR-20 в вазелиновом масле. Для хроматогра-

фирования использовали водную кремневую кислоту, элюент – CCl_4 . Чистоту продуктов реакции контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol, элюенты – CHCl_3 или CCl_4 . Элементный анализ выполняли на рентгенофлуоресцентном спектрометре VRA-30 (Carl Zeiss, Германия). Температуры плавления измеряли в открытом капилляре на приборе SMP-10.

Исходные соединения **1–4** получали по методике [8, 10].

3-Бром-1-(2-нитрофенил)-1-пропанол (1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3280 (ОН), т.пл. 28–29°C (29–30°C [10]). Найдено, %: С 41.38; Н 3.69; N 5.20. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrO}_3$. Вычислено, %: С 41.53; Н 3.84; N 5.38.

3-Бром-1-(4-бром-2-нитрофенил)-1-пропанол (2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3260 (ОН), масло (масло [8]). Найдено, %: С 31.67; Н 2.57. $\text{C}_9\text{H}_9\text{Br}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 31.80; Н 2.68.

3-Бром-1-(2-нитрофенил)-1-пропилформиат (3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1700 (C=O), 1185 (C–O–CO), т.кип. 95–97°C (2 мм. рт.ст.) {94–96°C (2 мм. рт.ст.) [10]}. Найдено, %: С 42.59; Н 3.43. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrO}_4$. Вычислено, %: С 41.70; Н 3.50.

3-Бром-1-(4-бром-2-нитрофенил)-1-пропилформиат (4). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1720 (C=O), 1185 (C–O–CO), т.пл. 71–73°C из гексана (72°C [8]). Найдено, %: С 32.70; Н 2.33. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{Br}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 32.73; Н 2.47.

Внутримолекулярные превращения соединений 1–4 в серной кислоте (общая методика). Приготовление сульфатных растворов осуществлялось по стандартной методике [10]: к 9.5 мл концентрированной H_2SO_4 при –20°C постепенно добавляли 2 г (8 ммоль) 3-бром-1-(2-нитрофенил)-1-пропанола (**1**), повышали температуру до 5°C и 1 ч перемешивали смесь. Выливали реакционную массу в 400 г смеси воды и льда, выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодной водой до нейтральной реакции, спиртом и эфиром. Получали 1.6 г (88%) 3-бром-1-(2-нитрозофенил)-пропан-1-он (**7**), т.пл. 103–104°C из ацетона (103°C [10]). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1700 (C=O). УФ-спектр, λ , нм: 754 (N=O). Найдено, %: С 44.29; Н 3.12. $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrNO}_2$. Вычислено, %: С 44.66; Н 3.34.

Аналогичным образом из 2.9 г (8 ммоль) 3-бром-1-(4-бром-2-нитрофенил)-1-пропанола (**2**)

получено 2.3 г (90%) 1-(4-бром-2-нитрозофенил)-3-бромпропан-1-он (**8**), т.пл. 132°C из ацетона. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1695 (C=O). УФ-спектр, λ , нм: 760 (N=O). Найдено, %: С 33.24; Н 2.27. $\text{C}_9\text{H}_7\text{Br}_2\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 33.64; Н 2.15.

Внутримолекулярные превращения соединений 1–4 во фторсульфоновой кислоте (общая методика). Приготовление растворов фторсульфонатов осуществлялось по стандартной методике [5]: к 2 мл фторсульфоновой кислоты, охлажденной до –15°C, при перемешивании постепенно добавляли 0.0012 моль соединения **1–4**. Температуру повышали до 20°C и проводили спектральные исследования. Соотношение ионов **5**, **6** и **9–14** определяли по интегральной интенсивности сигналов в спектрах ПМР.

N-Оксо-3-(β-бромэтил)-бенз[2,1]изоксазолиний фторсульфонат (5). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.75–3.15 м (2H, CH_2Br), 3.68–4.10 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 7.20–7.35 м (1H, $\text{CHON}=\text{O}$), 8.25 д (1H, H^5 , J 8.0 Гц), 8.38 т (1H, H^7 , J 8.1 Гц), 8.48 т (1H, H^6 , J 8.0 Гц), 8.55 д (1H, H^8 , J 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 26.68 (CH_2Br), 30.15 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 98.15 ($\text{CHON}=\text{O}$), 128.30, 149.33, 135.95, 124.65, 139.65, 154.39 (Ar).

6-Бром-N-оксо-3-(β-бромэтил)-бенз[2,1]изоксазолиний фторсульфонат (6). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.75–3.10 м (2H, CH_2Br), 3.76–4.15 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 7.15–7.30 м (1H, $\text{CHON}=\text{O}$), 8.05 д (1H, H^5 , J 8.0 Гц), 8.62 д.д (1H, H^6 , J 8.2, 1.3 Гц), 8.68 д (1H, H^8 , J 1.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 26.44 (CH_2Br), 30.35 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 97.90 ($\text{CHON}=\text{O}$), 128.22, 151.28, 129.24, 125.28, 141.33, 153.88 (Ar).

3,4-Дигидро-N-оксо-3-бромметил[2,1]бензоксазиний фторсульфонат (9). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.42 д (2H, CH_2Br , J 8.2 Гц), 3.70–4.05 м (2H, CH_2Ar), 7.10–7.25 м (1H, $\text{CHON}=\text{O}$), 7.74 д (1H, H^5 , J 8.0 Гц), 7.74 т (1H, H^7 , J 8.0 Гц), 8.20 т (1H, H^6 , J 8.1 Гц), 8.28 д (1H, H^8 , J 8.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.64 (CH_2Br), 30.05 (CH_2Ar), 97.10 ($\text{CON}=\text{O}$), 130.46, 132.64, 133.70, 140.49, 142.38, 149.23 (Ar).

3,4-Дигидро-N-оксо-7-бром-3-бромметил[2,1]бензоксазиний фторсульфонат (10). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.45 д (2H, CH_2Br , J 8.2 Гц), 3.75–4.00 м (2H, CH_2Ar), 7.15–7.30 м (1H, $\text{CHON}=\text{O}$), 7.62 д (1H, H^5 , J 8.0 Гц), 8.48 д.д (1H, H^6 , J 8.2,

1.4 Гц), 8.64 д (1H, H⁸, *J* 1.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 25.28 (CH₂Br), 28.72 (CH₂Ar), 102.31 (CON=O), 122.54, 130.24, 130.17, 139.12, 141.22, 149.17 (Ar).

3,4-Дигидро-*N*-оксо-4-бром-3-метил[2,1]-бензоксазиний фторсульфонат (11). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.98 д (3H, CH₃, *J* 8.1 Гц), 4.35–4.70 м (1H, CHAr), 6.15–6.30 м (1H, CHON=O), 7.75 д (1H, H⁵, *J* 8.0 Гц), 7.75 т (1H, H⁷, *J* 8.2 Гц), 8.30 т (1H, H⁶, *J* 8.2 Гц), 8.30 д (1H, H⁸, *J* 8.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 16.07 (CH₂Br), 48.15 (CH₂Ar), 97.40 (CON=O), 130.55, 132.57, 133.87, 140.64, 142.72, 149.44 (Ar).

3,4-Дигидро-*N*-оксо-4,7-дибром-3-метил[2,1]-бензоксазиний фторсульфонат (12). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.05 д (3H, CH₃, *J* 8.1 Гц), 4.55–4.75 м (1H, CHAr), 6.18–6.35 м (1H, CHON=O), 7.83 д (1H, H⁵, *J* 8.1 Гц), 8.42 д.д (1H, H⁶, *J* 8.0, 1.5 Гц), 8.60 д (1H, H⁸, *J* 1.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 17.10 (CH₃), 49.05 (CHAr), 97.70 (CON=O), 143.28, 149.24, 124.85, 130.94, 141.05, 138.08 (Ar).

***N*-Оксо-5-бром[2,1]бензоксазепиний фторсульфонат (13).** Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.32–3.52 м (2H, CH₂), 4.15–4.30 м (1H, CHAr), 6.55–6.78 м (2H, CH₂ON=O), 8.29 д (1H, H⁵, *J* 8.1 Гц), 8.34 т (1H, H⁷, *J* 8.2 Гц), 8.50 т (1H, H⁶, *J* 8.2 Гц), 8.64 д (1H, H⁸, *J* 8.2 Гц).

8-Бром-*N*-оксо-5-бромбенз[2,1]оксазепиний фторсульфонат (14). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.20–3.45 м (2H, CH₂), 4.30–4.50 м (1H, CHAr), 6.55–6.75 м (2H, CH₂ON=O), 8.21 д (1H, H⁶, *J* 8.1 Гц), 8.74 д.д (1H, H⁷, *J* 8.1, 1.4 Гц), 8.73 д (1H, H⁹, *J* 1.4 Гц).

ВЫВОДЫ

Под действием фторсульфоновой кислоты в интервале температуре 0–10°C из 1-(2-нитрофенил)- и 1-(4-бром-2-нитрофенил)-3-бромпропанолов, или их сложных эфиров через определенное время в каждом случае образуются растворы циклических ионов, наблюдаются аниотропные превращения последних и, как следствие, возникновение смеси пяти- и шестизвенных циклических фторсульфонатов, соотношение которых определяет термодинамика изомерных переходов указанных ионов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Минэкономики и торговли Республики Таджикистан (проект ГР № 0117TJ00801).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Газаева Р.А., Федотов А.Н., Трофимова Е.В., Попова О.А., Мочалов С.С., Трофимова Е.В., Зефилов Н.С. *ЖОрХ*. **2006**, 42, 94–106. [Gazzaeva R.A., Fedotov A.N., Trofimova E.V., Popova O.A., Mochalov S.S., Zefirov N.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, 42, 87–99.] doi 10.1134/S1070428006010143
2. Мочалов С.С., Федотов А.Н., Трофимова Е.В., Зефилов Н.С. *ЖОрХ*. **2018**, 54, 399–408. [Mochalov S.S., Fedotov A.N., Trofimova E.V., Zefirov N.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 403–413.] doi 10.1134/S1070428018030065
3. Мочалов С.С., Бандаев С.Г., Шабаров Ю.С., Зефилов Н.С. *Металлорг. Химия (МОХ)*. **1993**, 6, 47–54.
4. Трофимова Е.В., Гулов Т.Е., Федотов А.Н., Бандаев С.Г., Мочалов С.С. *Вестн. МГУ*. **2012**, 67, 181–185. [Trofimova E.V., Gulov T.E., Fedotov A.N., Bandaev S.G., Mochalov S.S. *Moscow University Chem. Bull.* **2012**, 67, 122–126.] doi 10.3103/S0027131412030091
5. Федотов А.Н., Трофимова Е.В., Гулов Т.Е., Бандаев С.Г., Мочалов С.С., Зефилов Н.С. *ЖОрХ*. **2013**, 49, 1554–1562. [Fedotov A.N., Trofimova E.V., Gulov T.E., Bandaev S.G., Mochalov S.S., Zefirov N.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, 49, 1534–1541.] doi 10.1134/S1070428013100217
6. Трофимова Е.В., Арчegov Б.П., Федотов А.Н., Газзаева Р.А., Мочалов С.С., Зефилов Н.С. *ХГС*. **2009**, 45, 1368–1379. [Trofimova E.V., Archegov B.P., Fedotov A.N., Gazzaeva R.A., Mochalov S.S., Zefirov N.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, 45, 1095–1104.] doi 10.1007/s10593-009-0400-x
7. Мочалов С.С., Бандаев С.Г., Шабаров Ю.С., Зефилов Н.С. *Докл. АН СССР*. **1991**, 321, 988–992. [Mochalov S.S., Bandyayev S.G., Shabarov Y.S., Zefirov N.S. *Doklady Akad. Nauk SSSR*. **1991**, 321, 988–992.]
8. Бандаев С.Г., Эшназаров Ю.Х., Мочалов С.С., Шабаров Ю.С., Зефилов Н.С. *Металлорг. Химия (МОХ)*. **1992**, 5, 690–697.

9. Bottoni A., Lombardo M., Neri A., Trombini C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3397–3405. doi 10.1021/jo026733e
10. Бандаев С.Г., Эшназаров Ю.Х., Насыров И.М., Мочалов С.С., Шабаров Ю.С., Зефилов Н.С. *Металлорг. Химия (МОХ)*. **1989**, 2, 1323–1327.

Anionotropic Transformations 1-(2-Nitrophenyl)-3-bromopropanols and their Esters in Fluorosulphonic Acid

S. G. Bandaev*, T. Y. Gulov, and D. S. Murodov

Tajik State Pedagogical University named after S. Aini, prosp. Rudaki, 121, Dushanbe, 734003 Tajikistan

**e-mail: s.bandaev@mail.ru*

Received May 21, 2021; revised June 14, 2021; accepted June 16, 2021

During the interaction of 1-(2-nitrophenyl)-3-bromopropanols and their esters with FSO_3H , is formed fluorosulfonates *N*-oxo-3-(β -bromoethyl)-benz[2,1]isoxazolinium and *N*-oxo-6-bromo-3-(β -bromoethyl)-benz[2,1]isoxazolinium, respectively. As these ions are kept in FSO_3H at 20°C, anionotropic transformations of the latter are observed and, as a consequence, the formation of cyclic fluorosulfonates of 3,4-dihydro-*N*-oxo-3-bromomethyl[2,1]benzoxazinium, 3,4-dihydro-*N*-oxo-4-bromo-3-methyl[2,1]benzoxazinium and *N*-oxo-5-bromo[2,1]benzoxazepinium. The complete anionotropic transformation of fluorosulfonates is carried out within 84 hours from the moment of dissolution of 1-(2-nitrophenyl)- and 1-(4-bromo-2-nitrophenyl)-3-bromopropanols, or their esters in fluorosulfonic acid.

Keywords: 1-(2-nitrophenyl)-3-bromopropanols and their esters, *N*-oxobenz[2,1]isoxazolinium ions, anionotropic transformations, isomeric transition, *N*-oxobenz[2,1]isoxazolinium fluorosulfonates, 3,4-dihydro-*N*-oxobenz[2,1]oxazinium and *N*-oxobenz[2,1]oxazepinium

СИНТЕЗ ПОЛИДЕНТАТНЫХ ХАЛЬКОГЕНСОДЕРЖАЩИХ ЛИГАНДОВ НА ОСНОВЕ БИС(2-БРОМЭТИЛ)СУЛЬФИДА

© 2021 г. В. А. Безбородов^а, И. А. Бабенко^{а, *}, Г. В. Ратовский^а,
И. А. Ушаков^б, А. И. Вильмс^а

^а ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», Россия, 664003 Иркутск, ул. К. Маркса, 1
*e-mail: legatt112@yandex.ru

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

Поступила в редакцию 14.05.2021 г.

После доработки 26.05.2021 г.

Принята к публикации 27.05.2021 г.

Представлены данные о синтезе производных бис(2-бромэтил)сульфида, соответствующих общей формуле $(RSC_2H_5)_2S$, где R = Me, Et, Pr, *i*-Pr, Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, C₆H₁₃, Cy, Ph и Bn. Все полученные соединения охарактеризованы методами ИК- и ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии. Синтезированные соединения являются потенциальными электронодонорными полидентатными лигандами и будут применены в дальнейшем в качестве лигандов при синтезе комплексных соединений, а также как компоненты каталитических систем в реакциях каталитического превращения этилена.

Ключевые слова: органические сульфиды и дисульфиды, бис(2-бромэтил)сульфид, полидентатные лиганды, тиолы

DOI: 10.31857/S0514749221100153

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время электронодонорные органические лиганды нашли широкое применение в различных областях химии. Они применяются в аналитической и неорганической химии, гомо- и гетерогенном катализе и т.д. В частности, халькогенсодержащие органические соединения нашли применение при синтезе новых координационных соединений различных переходных металлов с целью моделирования активных центров различных ферментов [1–3], создания новых комплексов [4, 5], некоторые из которых в дальнейшем используются в качестве катализаторов каталитического превращения этилена [6–9].

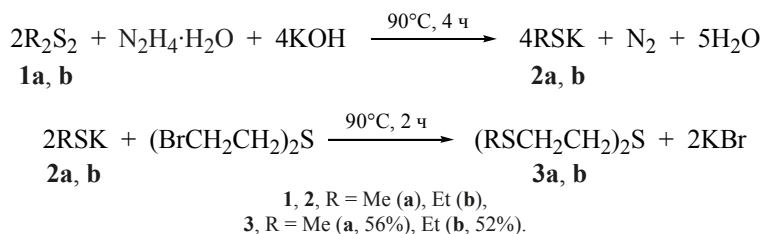
В настоящей работе синтезирован ряд полидентатных халькогенсодержащих лигандов SSS-типа, имеющих структуру, схожую с ранее

синтезированными соединениями SOS-типа [10], которые были успешно применены нами в катализе и синтезе координационных соединений хрома(III) [9]. Синтез новых лигандов SSS-типа обусловлен стремлением к получению новых комплексных соединений переходных металлов и разработке с их использованием новых каталитических систем, которые потенциально могут стать эффективными в области олиго- и полимеризации этилена [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При получении полидентатных халькогенсодержащих лигандов SSS-типа использовались два подхода, основанные на взаимодействии бис(2-бромэтил)сульфида с соответствующими тиолятами. Основное отличие в используемых подходах к получению конечных продуктов заключается в способе генерации тиолятов.

Схема 1



В первом случае при синтезе лигандов с метильным и этильным заместителями использовали подход с генерацией тиолят-ионов за счет расщепления связи S–S у соответствующих диорганилдисульфидов в основно-восстановительной среде, описанный ранее (схема 1) [10, 12, 13].

Способ получения соединений **3a, b** восстановлением диорганилдисульфидов в системе гидразингидрат–KOH выбран в связи с низкой температурой кипения и высокой токсичностью и летучестью соответствующих тиолов, что затрудняет работу с ними. К недостаткам данного способа можно отнести невысокие выходы конечных продуктов (52–56%), а также длительное время осуществления синтеза.

Получение остальных производных осуществляли непосредственным взаимодействием бис(2-бромэтил)сульфида с соответствующими тиолятами, генерацию которых осуществляли *in situ* в спиртовой или водно-спиртовой среде из советующего меркаптана в одну стадию по схеме 2.

Преимущество получения соединений **5a–i** с использованием классической схемы для синтеза производных бис(2-бромэтил)сульфида заключается в возможности осуществления процесса в одну стадию без выделения полупродуктов (тиолятов) и в значительном сокращении затрачиваемого времени на проведение процесса, а также в увеличении выходов конечного про-

дукта (73–92%). Стоит отметить, что скорость протекания реакции по схеме 2 в большей степени зависит от природы используемого бинуклеофила, реакционная способность которого возрастает в ряду Cl < Br < I.

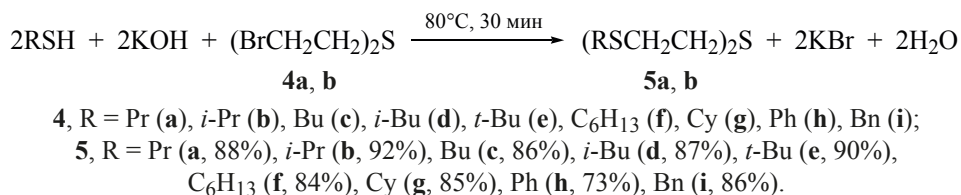
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Simex Infracum FT 801 (Россия). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C снимали при комнатной температуре на спектрометре Bruker DPX-400 (Германия) с рабочими частотами 400.13 (^1H) и 100.61 (^{13}C) МГц, растворитель – CDCl_3 . Диалкилдисульфиды, тиолы, гидразин гидрат и тиодигликоль производства Sigma Aldrich. Трехбромистый фосфор производства Acros Organics, 99%. Щелочь отечественного производства квалификации «ХЧ». Бис(2-бромэтил)сульфид получен по известной методике [14].

Бис(2-бромэтил)сульфид получен бромированием тиодигликоля трехбромистым фосфором. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.45 т ($\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, J 8.8 Гц), 2.95 т ($\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, J 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 33.96 ($\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 30.17 ($\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{S}$).

1-(Метилсульфанил)-2-{[2-(метилсульфанил)этил]сульфанил}этан (3a). В круглодонную трёхгорбую колбу, снабжённую обратным холодильником, термометром и магнитной мешалкой, помещали 20%-ный раствор гидроксида калия/натрия (KOH/NaOH) в гидразин-гидрате ($\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$) и добавляли диалкилдисульфид

Схема 2



(R_2S_2) в соотношении $KOH/NaOH-R_2S_2$, 5:1. Полученную смесь нагревали в течение 4 ч при $90^\circ C$. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и по каплям прибавляли эквимольное количество бис(2-бромэтил)сульфида. После его внесения реакцию смесь снова нагревали до $90^\circ C$ в течение 2 ч. После охлаждения смеси до комнатной температуры продукт реакции экстрагировали диэтиловым эфиром. Экстракт сушили при помощи безводного хлорида кальция и удаляли растворитель. Остаток сушили в вакууме и перегоняли в глубоком вакууме. Выход 10.19 г (56%). Бесцветная маслянистая жидкость, т.кип $83-84^\circ C$ (1 мм рт.ст.). ИК спектр, ν , cm^{-1} (жидкость, KBr стекла): $2964 \nu_{as}(C-H \text{ от } S-CH_3)$; $2913 \nu_s(C-H \text{ от } S-CH_3)$ и $\nu_{as}(C-H \text{ от } S-CH_2)$; $2832 \nu_s(C-H \text{ от } S-CH_2)$; $1427 \delta_{as}(HCH \text{ от } S-CH_3)$ и $\delta(HCH \text{ от } S-CH_2-CH_2-S, \text{ ножничные})$; $1319 \delta_s(HCH \text{ от } S-CH_3)$; $1266 \delta(CCH \text{ от } S-CH_2-CH_2, \text{ веерные})$; $1202, 1134 \delta(CCH \text{ от } S-CH_2-CH_2, \text{ крутильные})$; $1022, 988, 958, 920 \delta(C-H \text{ от } S-CH_3, \text{ маятниковые})$; $845 \delta(C-H \text{ от } S-CH_3, \text{ маятниковые})$ и скелетные колебания; $731 \delta(C-H \text{ от } CH_2, \text{ маятниковые})$; $683 \nu_{as}(C-S-C)$; $654 \nu_s(C-S-C)$. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.74–2.78 м (SCH_2CH_2S), 2.67–2.71 м (SCH_2CH_2S), 2.12 с (SCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 31.64 (SCH_2CH_2S), 34.14 (SCH_2CH_2S), 15.52 (SCH_3). Найдено, %: С 39.45; Н 7.67; S 52.47. $C_6H_{14}S_3$. Вычислено, %: С 39.52; Н 7.74; S 52.75.

1-(Этилсульфанил)-2-{[2-(этилсульфанил)-этил]сульфанил}этан (3b). Получен аналогично соединению **3a**. Выход 10.92 г (52%). Бесцветная маслянистая жидкость, т.кип. $95-97^\circ C$ (0.8 мм рт.ст.). ИК спектр, ν , cm^{-1} (жидкость, KBr стекла): $2964 \nu_{as}(C-H \text{ от } C-CH_3)$; $2924 \nu_s(C-H \text{ от } C-CH_3)$ и $\nu_{as}(C-H \text{ от } S-CH_2)$; $2869 \nu_s(C-H \text{ от } S-CH_2)$; $1450 \delta_{as}(HCH \text{ от } C-CH_3)$; $1424 \delta(HCH \text{ от } S-CH_2, \text{ ножничные})$; $1374 \delta_s(HCH \text{ от } C-CH_3)$; $1260 \delta(CCH \text{ от } S-CH_2-CH_3, \text{ веерные})$; $1199, 1131 \delta(CCH \text{ от } S-CH_2-CH_2, \text{ крутильные})$; $1053, 970 \delta(C-H \text{ от } C-CH_3, \text{ маятниковые})$; $861 \delta(C-H \text{ от } C-CH_3, \text{ маятниковые})$, $\nu(C-C \text{ от } CH_2-CH_3)$ и $\nu(C-S \text{ от } S-CH_2)$; $782, 760, 720 \delta(C-H \text{ от } CH_2\text{-групп, маятниковые})$; $693 \nu_{as}(C-S-C)$; $652 \nu_s(C-S-C)$. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.68–2.76 м (SCH_2CH_2S), 2.68–2.76 м (SCH_2CH_2), 2.55 к (SCH_2CH_3 , J 7.4 Гц), 1.24 т (SCH_2CH_3 , J 7.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 32.36 (SCH_2CH_2S), 31.83 (SCH_2CH_2S),

26.15 (SCH_2CH_3), 14.87 (SCH_2CH_3). Найдено, %: С 45.53; Н 8.57; S 45.35. $C_8H_{18}S_3$. Вычислено, %: С 45.66; Н 8.62; S 45.71.

1,1'-[Сульфандиилбис(этан-2,1-диилсульфандиил)]дипропан (5a). В круглодонную трёхгорбую колбу объемом 250 мл, снабжённую обратным холодильником, термометром и магнитной мешалкой, помещали раствор меркаптана (RSH) и гидроксида калия (KOH) в соотношении $KOH-RSH$, 1.1:1 в 95% этиловом спирте (~ 30%-ный раствор). Далее с помощью капельной воронки в течение 30 мин медленно прибавляли эквимольное количество бис(2-бромэтил)сульфида, после чего реакцию смесь нагревали и перемешивали в течение 30 мин при температуре $80^\circ C$. После охлаждения смесь нейтрализовали серной кислотой до pH 7.0, затем этиловый спирт, избыток меркаптана и часть воды удаляли в вакууме. Продукт реакции экстрагировали диэтиловым эфиром (2 порции по 50 мл), экстракт сушили при помощи безводного хлорида кальция и удаляли растворитель. Остаток сушили в вакууме и перегоняли в глубоком вакууме. Выход 20.94 г (88%). Бесцветная маслянистая жидкость, т.кип. $108-110^\circ C$ (1 мм рт.ст.). ИК спектр, ν , cm^{-1} (KBr, таблетка): $2970 \nu_{as}(C-H \text{ от } C-CH_3)$; $2944 \nu_{as}(C-H \text{ от } CH_2\text{-групп})$; $2908 \nu_s(C-H \text{ от } C-CH_3)$ и $\nu_{as}(C-H \text{ от } CH_2\text{-групп})$; $2870 \nu_s(C-H \text{ от } CH_2\text{-групп})$; $1457 \delta_{as}(HCH \text{ от } C-CH_3)$; $1424 \delta(HCH \text{ от } S-CH_2, \text{ ножничные})$; $1374 \delta_s(HCH \text{ от } C-CH_3)$; $1336 \delta(HCH \text{ от } S-CH_2, \text{ ножничные})$; $1295 \delta(CCH \text{ от } S-CH_2, \text{ веерные})$; $1268 \delta(CCH \text{ от } S-CH_2-CH_2, \text{ веерные})$ и $\delta(CCH \text{ от } CH_2-CH_2-CH_3, \text{ веерные})$; $1241 \delta(CCH \text{ от } S-CH_2-CH_2, \text{ веерные})$ и $\delta(CCH \text{ от } CH_2-CH_2-CH_3, \text{ крутильные})$; $1195, 1138 \delta(CCH \text{ от } S-CH_2-CH_2, \text{ крутильные})$ и $\delta(CCH \text{ от } CH_2-CH_2-CH_3, \text{ крутильные})$; $1090 \nu(C-C \text{ от } CH_2-CH_2-CH_3)$; $1061 \delta(C-H \text{ от } C-CH_3, \text{ маятниковые})$; $959 \nu(C-C-S \text{ от } S-CH_2-CH_2-CH_3)$ и $\delta(C-H \text{ от } C-CH_3, \text{ маятниковые})$; $895 \nu(C-C-S \text{ от } CH_2-CH_2-CH_3)$; 831 скелетные колебания; $785, 735, 721 \delta(C-H \text{ от } CH_2\text{-групп, маятниковые})$; $681 \nu_{as}(C-S-C)$; $643 \nu_s(C-S-C)$. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.66–2.76 м (SCH_2CH_2S), 2.66–2.76 м (SCH_2CH_2S), 2.50 т ($SCH_2CH_2CH_3$, J 7.5 Гц), 1.54–1.65 м ($SCH_2CH_2CH_3$), 0.96 т ($SCH_2CH_2CH_3$, J 7.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 32.26 (SCH_2CH_2S), 34.41 (SCH_2CH_2S), 32.41 ($SCH_2CH_2CH_3$),

23.08 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 13.51 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). Найдено, %: С 50.19; Н 9.22; S 40.03. $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{S}_3$. Вычислено, %: С 50.37; Н 9.30; S 40.34.

2,2'-[Сульфандиилбис(этан-2,1-диилсульфандиил)]дипропан (5b). Получен аналогично соединению **5a**. Выход 21.89 г (92%). Бесцветная маслянистая жидкость, т.кип. 123–125°C (1 мм рт.ст.). ИК спектр, ν , см^{-1} (жидкость, KBr стекла): 2959 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H от C-CH}_3)$; 2924 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H от C-CH}_3)$ и $\nu_{\text{as}}(\text{C-H от CH}_2\text{-групп})$; 2865 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H от CH}_2\text{-групп})$; 1452 $\delta_{\text{as}}(\text{HCH от C-CH}_3)$; 1424 $\delta(\text{HCH от S-CH}_2, \text{ножничные})$; 1381, 1365 $\delta_{\text{s}}[\text{HCH от CH-(CH}_3)_2, \text{дублет}]$; 1263, 1242 $\delta(\text{CCH от S-CH}_2, \text{веерные})$; 1199 $\delta(\text{CCH от S-CH}_2, \text{крутильные})$; 1154, 1132 $\delta[\text{C-H от CH-(CH}_3)_2, \text{маятниковые}]$ и скелетные от $\text{CH-(CH}_3)_2$; 1053 $\delta(\text{C-H от C-CH}_3, \text{маятниковые})$; 1024 $\delta[\text{C-C от CH-(CH}_3)_2]$; 952 $\nu[\text{C-C-S от S-CH-(CH}_3)_2]$; 926 $\delta(\text{C-H от C-CH}_3, \text{маятниковые})$; 882 $\nu[\text{C-C-C от CH-(CH}_3)_2]$; 853 $\delta(\text{C-H от C-CH}_3, \text{маятниковые})$; 720 $\delta(\text{C-H от S-CH}_2, \text{маятниковые})$; 690 $\nu_{\text{as}}(\text{C-S-C})$; 632 $\nu_{\text{s}}(\text{C-S-C})$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.66–2.81 м ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.66–2.81 м ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.86–2.92 м [$\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$], 1.20 д [$\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$, J 6.8 Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 30.74 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 32.55 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 35.11 [$\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$], 23.50 [$\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$]. Найдено, %: С 50.18; Н 9.18; S 39.99. $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{S}_3$. Вычислено, %: С 50.37; Н 9.30; S 40.34.

1,1'-[Сульфандиилбис(этан-2,1-диилсульфандиил)]дибутан (5c). Получен аналогично соединению **5a**. Выход 22.87 г (86%). Белое, легкоплавкое кристаллическое вещество, т.кип. 132–134°C (1.2 мм рт.ст.). ИК спектр, ν , см^{-1} (жидкость, KBr стекла): 2955 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H от C-CH}_3)$; 2927 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H от CH}_2\text{-групп})$; 2870, 2860 (пл.) $\nu_{\text{s}}(\text{C-H от CH}_2\text{-групп})$ и $\nu_{\text{s}}(\text{C-H от C-CH}_3)$; 1461 $\delta_{\text{as}}(\text{HCH от C-CH}_3)$; 1424 $\delta(\text{HCH от S-CH}_2, \text{ножничные})$; 1377 $\delta_{\text{s}}(\text{C-H от C-CH}_3)$; 1352, 1340 $\delta(\text{HCH от C-CH}_2, \text{ножничные})$ и $\delta(\text{HCH от S-CH}_2, \text{ножничные})$; 1269 $\delta(\text{CCH от CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3, \text{веерные})$ и $\delta(\text{CCH от S-CH}_2\text{-CH}_2, \text{веерные})$; 1225 $\delta(\text{CCH от CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3, \text{крутильные})$ и $\delta(\text{CCH от S-CH}_2\text{-CH}_2, \text{веерные})$; 1198, 1130 $\delta(\text{CCH от CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3, \text{крутильные})$ и $\delta(\text{CCH от S-CH}_2\text{-CH}_2, \text{крутильные})$; 1098 $\nu(\text{C-C от CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3)$; 1072, 1051 $\delta(\text{CH от C-CH}_3, \text{маятниковые})$; 967 $\delta(\text{C-C-S от S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3)$; 915, 875 $\nu(\text{C-C-C от CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3)$; 851 $\delta(\text{CH от C-CH}_3, \text{маятниковые})$; 786, 742, 722 $\delta(\text{CH от CH}_2\text{-групп, маятниковые})$; 688 $\nu_{\text{as}}(\text{C-S-C})$; 648 $\nu_{\text{s}}(\text{C-S-C})$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.61–2.73 м ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.61–2.73 м ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.50 т ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7.2 Гц), 1.49–1.59 м ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.33–1.44 м ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.90 т ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 32.12 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 32.08 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 31.84 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 31.62 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 21.88 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 13.69 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). Найдено, %: С 53.97; Н 9.74; S 35.85. $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{S}_3$. Вычислено, %: С 54.08; Н 9.83; S 36.09.

1,1'-[Сульфандиилбис(этан-2,1-диилсульфандиил)]бис(2-метилпропан) (5d). Получен аналогично соединению **5a**. Выход 23.14 г (87%). Белое, легкоплавкое кристаллическое вещество, т.кип. 127–128°C (1.5 мм рт.ст.). ИК спектр, ν , см^{-1} (KBr, таблетка): 2955 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H от C-CH}_3)$; 2928, 2905 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H от CH}_2\text{-групп})$ и $\nu_{\text{s}}(\text{C-H от C-CH}_3)$; 2867 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H от CH}_2\text{-групп})$; 1463 $\delta_{\text{as}}(\text{HCH от C-CH}_3)$; 1424 $\delta(\text{HCH от S-CH}_2, \text{ножничные})$; 1377, 1363 $\delta_{\text{s}}[\text{CH от C-(CH}_3)_2, \text{дублет}]$; 1335, 1319 $\delta(\text{HCH от CH в } i\text{-Bu})$; 1288, 1271 $\delta[\text{CCH от CH}_2\text{-CH-(CH}_3)_2, \text{веерные}]$ и $\delta(\text{CCH от S-CH}_2\text{-CH}_2, \text{веерные})$; 1251 $\delta[\text{CCH от CH}_2\text{-CH-(CH}_3)_2, \text{крутильные}]$ и $\delta(\text{CCH от S-CH}_2\text{-CH}_2, \text{веерные})$; 1192 $\delta[\text{CCH от CH}_2\text{-CH-(CH}_3)_2, \text{крутильные}]$ и $\delta(\text{CCH от S-CH}_2\text{-CH}_2, \text{крутильные})$; 1168, 1135 $\delta[\text{CH от CH-(CH}_3)_2, \text{маятниковые}]$ и скелетные от $\text{CH-(CH}_3)_2$; 1107, 1079, 1024 $\delta(\text{CH от CH}_2\text{-групп, веерные})$; 941 $\nu[\text{C-C-S от S-CH}_2\text{-CH-(CH}_3)_2]$; 921 $\nu(\text{C-H от C-CH}_3, \text{маятниковые})$; 847 $\nu[\text{C-C-C от CH}_2\text{-CH-(CH}_3)_2]$; 802, 734 $\delta(\text{CH от CH}_2\text{-групп, маятниковые})$; 711 $\nu_{\text{as}}(\text{C-S-C})$; 680 $\nu_{\text{s}}(\text{C-S-C})$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.41 т ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, J 7.0 Гц), 2.69 т ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, J 6.8 Гц), 1.26 д [$\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 5.8 Гц], 1.74–1.86 м [$\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.00 д [$\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 6.2 Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 32.19 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 32.73 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 41.52 [$\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 28.60 [$\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 22.07 [$\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]. Найдено, %: С 53.98; Н 9.75; S 35.81. $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{S}_3$. Вычислено, %: С 54.08; Н 9.83; S 36.09.

2,2'-[Сульфандиилбис(этан-2,1-диилсульфандиил)]бис(2-метилпропан) (5e). В круг-

лодонную трёхгорбую колбу объемом 250 мл, снабжённую обратным холодильником, термометром и магнитной мешалкой, помещали раствор меркаптана (RSH) и эквимольное количество бис(2-бромэтил)сульфида в виде 10%-ного раствора в 95% этиловом спирте. Далее к полученному раствору прибавляли гидроксид калия (KOH) в соотношении KOH-RSH, 1.1:1 в 95% этиловом спирте (~ 30% раствор), после чего реакцию смесь нагревали и перемешивали в течение 30 мин при температуре 80°C. После охлаждения смесь нейтрализовали серной кислотой до pH 7.0, затем этиловый спирт, избыток меркаптана и часть воды удаляли в вакууме. Продукт реакции экстрагировали диэтиловым эфиром (2 порции по 50 мл), экстракт сушили при помощи безводного хлорида кальция и удаляли растворитель. Остаток сушили в вакууме и перегоняли в глубоком вакууме. Выход 23.94 г (90%). Бесцветная маслянистая жидкость, т.кип. 117–119°C (2 мм рт.ст.). ИК спектр, ν , см^{-1} (жидкость, KBr стекла): 2960, 2940(пл.) $\nu_{\text{as}}(\text{C-H от C-CH}_3)$; 2928 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H от CH}_2\text{-групп})$; 2898 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H от C-CH}_3)$; 2863 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H от CH}_2\text{-групп})$; 1469 (пл.), 1459 $\delta_{\text{as}}(\text{HCH от C-CH}_3)$; 1424 $\delta(\text{HCH от S-CH}_2\text{, ножничные})$; 1390, 1363 $\delta_{\text{s}}[\text{HCH от C-(CH}_3)_3]$; 1265 $\delta(\text{CCH от S-CH}_2\text{-CH}_2\text{, веерные})$; 1190, 1161 $\delta(\text{CCH от S-CH}_2\text{-CH}_2\text{, крутильные})$; 1126, 1025 $\delta(\text{CH от C-CH}_3\text{, маятниковые})$ и $\nu[\text{C-C от C-(CH}_3)_3]$; 933 $\nu[\text{C-C-S от S-CH}_2\text{-CH}_2]$ и $\delta(\text{CH от C-CH}_3\text{, маятниковые})$; 850, 813 $\delta(\text{CH от C-CH}_3\text{, маятниковые})$; 721 $\delta(\text{CH от CH}_2\text{-групп, маятниковые})$; 690 $\nu_{\text{as}}(\text{C-S-C})$; 648 $\nu_{\text{s}}(\text{C-S-C})$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.65–2.69 м ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.65–2.69 м ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.24 с [$\text{SC}(\text{CH}_3)_3$]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 28.52 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 32.42 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 42.51 [$\text{SC}(\text{CH}_3)_3$], 30.93 [$\text{SC}(\text{CH}_3)_3$]. Найдено, %: С 53.94; Н 9.77; S 35.74. $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{S}_3$. Вычислено, %: С 54.08; Н 9.83; S 36.09.

1,1'-[Сульфандиилбис(этан-2,1-диилсульфандиил)]дигексан (5f). Получен аналогично соединению **5a**. Выход 27.05 г (84%). Белое, легкоплавкое кристаллическое вещество. ИК спектр, ν , см^{-1} (KBr, таблетка): 2955 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H от C-CH}_3)$; 2942, 2925 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H от CH}_2\text{-групп})$; 2870 (пл.), 2855 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H от C-CH}_3)$ и $\nu_{\text{s}}(\text{C-H от CH}_2\text{-групп})$; 1496, 1459 $\delta_{\text{as}}(\text{HCH от C-CH}_3)$ и $\delta(\text{HCH от S-CH}_2\text{-(CH}_2)_4\text{-CH}_3\text{, ножничные})$; 1436, 1423

$\delta(\text{HCH от S-CH}_2\text{, ножничные})$; 1377 $\delta_{\text{s}}(\text{HCH от C-CH}_3)$; 1342, 1315 $\delta(\text{HCH от C-CH}_2\text{, ножничные})$ и $\delta(\text{HCH от S-CH}_2\text{, ножничные})$; 1285, 1261 $\delta(\text{CCH от CH}_2\text{-(CH}_2)_4\text{-CH}_3\text{, веерные})$ и $\delta(\text{CCH от S-CH}_2\text{-CH}_2\text{, веерные})$; 1242 $\delta[\text{CCH от CH}_2\text{-(CH}_2)_4\text{-CH}_3\text{, крутильные}]$ и $\delta(\text{CCH от S-CH}_2\text{-CH}_2\text{, веерные})$; 1190, 1135 $\delta[\text{CCH от CH}_2\text{-(CH}_2)_4\text{-CH}_3\text{, крутильные}]$ и $\delta(\text{CCH от S-CH}_2\text{-CH}_2\text{, крутильные})$; 1112 $\nu[\text{CCCCC от CH}_2\text{-(CH}_2)_4\text{-CH}_3]$; 1080, 1043, 1021, 1000 $\delta(\text{CH от CH}_2\text{-групп, маятниковые})$; 979 $\nu[\text{C-C-S от S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_3]$ и $\delta(\text{CH от C-CH}_3\text{, маятниковые})$; 912, 888, 863 $\nu[\text{C-C-C от CH}_2\text{-(CH}_2)_4\text{-CH}_3]$; 780, 755, 739, 718 $\delta(\text{CH от CH}_2\text{-групп, маятниковые})$; 682 $\nu_{\text{as}}(\text{C-S-C})$; 619 $\nu_{\text{s}}(\text{C-S-C})$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.68–2.80 м ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.68–2.80 м ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.57 т [$\text{SCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, J 6.2 Гц], 1.55–1.67 м [$\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$], 1.36–1.49 м [$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$], 1.27–1.35 м [$\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$], 1.25–1.34 м [$\text{S}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{CH}_3$], 0.95 т [$\text{S}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$, J 4.8 Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 32.34 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 32.20 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 32.16 [$\text{SCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$], 31.44 [$\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$], 29.59 [$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$], 28.55 [$\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$], 22.57 [$\text{S}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{CH}_3$], 14.11 [$\text{S}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$]. Найдено, %: С 59.07; Н 10.54; S 29.27. $\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{S}_3$. Вычислено, %: С 59.56; Н 10.62; S 29.81.

1,1'-[Сульфандиилбис(этан-2,1-диилсульфандиил)]дициклогексан (5g). Получен аналогично соединению **5a**. Выход 27.03 г (85%). Белое, легкоплавкое кристаллическое вещество. ИК спектр, ν , см^{-1} (KBr, таблетка): 2926 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H от CH}_2\text{-групп})$; 2848 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H от CH}_2\text{-групп})$; 1442, 1337 $\delta(\text{HCH от C-CH}_2\text{-групп})$; 1424 $\delta(\text{HCH от S-CH}_2\text{, ножничные})$; 1296, 1261 $\delta(\text{CCH от S-CH}_2\text{, веерные})$ и $\delta(\text{CCH от Cy, веерные})$; 1193, 1181, 1137 $\delta(\text{CCH от S-CH}_2\text{, крутильные})$, $\delta(\text{CCH от Cy, крутильные})$ и $\nu(\text{CCCCC от Cy})$; 1028, 999 $\nu(\text{C-C-S от S-CH}_2\text{-CH}_2)$; 914, 886, 853 $\nu(\text{C-C-C от Cy})$ и $\nu(\text{C-C-S от S-CH}_2\text{-CH}_2)$; 818, 740, 719 $\delta(\text{CH от CH}_2\text{-групп, маятниковые})$; 683 $\nu_{\text{as}}(\text{C-S-C})$; 640 $\nu_{\text{s}}(\text{C-S-C})$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.70–2.80 м ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.70–2.80 м ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.06, 1.90, 1.74, 1.41 м (Cy). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 32.62 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 22.65 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 43.6, 30.30, 26.08, 25.96 (Cy). Найдено, %: С 60.05; Н 9.43; S 29.98. $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{S}_3$. Вычислено, %: С 60.32; Н 9.49; S 30.19.

1,1'-[Сульфандиилбис(этан-2,1-диилсульфандиил)]дипбензол (5h). Получен аналогично соединению **5a**. Выход 22.34 г (73%). Белое, легкоплавкое кристаллическое вещество. ИК спектр, ν , см^{-1} (KBr, таблетка): 3075, 3054, 3020, 3001, 2987 $\nu(\text{C-H от Ph})$; 2932, 2925 (пл.) $\nu_{\text{as}}(\text{C-H от } \text{CH}_2\text{-групп})$; 2870 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H от } \text{CH}_2\text{-групп})$; 1937, 1854, 1791, 1724 обертоны и составные частоты монозамещенного бензольного кольца; 1581, 1479 $\nu(\text{CC от Ph})$; 1434, 1427, 1374 $\delta(\text{HCH от } \text{S-CH}_2\text{, ножничные})$; 1330, 1306 $\delta(\text{CCH от Ph, плоскостные})$; 1285, 1270, 1233 $\delta(\text{CCH от } \text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{, веерные})$; 1198, 1185 $\delta(\text{CCH от } \text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{, крутильные})$; 1153, 1136, 1087, 1071 $\delta(\text{CCH от Ph, плоскостные})$; 1022 $\nu_{\text{as}}(\text{C-C-S от } \text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{})$; 996, 960 $\nu_{\text{s}}(\text{CC от Ph})$ и $\nu(\text{C}_{\text{Ar}}\text{-S-C})$; 894 $\nu(\text{C-C-S от } \text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{})$; 838 $\nu(\text{C}_{\text{Ar}}\text{-S-C})$; 734, 688 $\delta(\text{CCH от Ph, внеплоскостные})$; 680 (пл.) $\nu_{\text{as}}(\text{C-S-C})$; 615, 567, 556 деформационные колебания CC-связей бензольного кольца, внеплоскостные. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.53 т ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, J 6.7 Гц), 2.85 т ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, J 7.4 Гц), 6.98–7.15 м (Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 31.19 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 33.64 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 135.01, 129.57, 128.89, 126.29 (Ph). Найдено, %: С 62.39; Н 5.87; S 31.09. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{S}_3$. Вычислено, %: С 62.70; Н 5.92; S 31.38.

1,1'-[Сульфандиилбис(этан-2,1-диилсульфандиилметандиил)]дипбензол (5i). Получен аналогично соединению **5a**. Выход 28.72 г (86%). Белое, легкоплавкое кристаллическое вещество. ИК спектр, ν , см^{-1} (KBr, таблетка): 3102 (пл.), 3083, 3060, 3027, 3005 (пл.) $\nu(\text{C-H от Ph})$; 2962 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H от } \text{S-CH}_2\text{-Ph})$; 2939 (пл.) $\nu_{\text{as}}(\text{C-H от } \text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{})$; 2919 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H от } \text{S-CH}_2\text{-Ph})$; 2843 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H от } \text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{})$; 1948, 1880, 1807, 1759 обертоны и составные частоты монозамещенного бензольного кольца; 1601, 1583, 1493 $\nu(\text{CC от Ph})$; 1453 $\delta(\text{HCH от } \text{S-CH}_2\text{-Ph, ножничные})$; 1434 (пл.), 1422 $\delta(\text{HCH от } \text{S-CH}_2\text{, ножничные})$; 1367, 1334, 1322 $\delta(\text{HCH от } \text{S-CH}_2\text{, ножничные})$ и $\delta(\text{CCH от } \text{S-CH}_2\text{-Ph, веерные})$; 1291, 1267 $\delta(\text{CCH от } \text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{, веерные})$; 1243 $\delta(\text{CCH от } \text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{, веерные})$ и $\delta(\text{CCH от } \text{S-CH}_2\text{-Ph, крутильные})$; 1192 $\delta(\text{CCH от } \text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{, крутильные})$; 1159, 1132, 1069 $\delta(\text{CCH от Ph, плоскостные})$; 1026 $\nu(\text{C-C-S от } \text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{})$; 1002, 967 $\nu(\text{CC от Ph})$ и $\nu(\text{C}_{\text{Ar}}\text{-C-S})$; 914, 885, 845 $\nu(\text{C-C-S})$ и скелетные колебания; 806 $\delta(\text{CH от } \text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{, маятниковые})$; 771, 699

$\delta(\text{CCH от Ph, внеплоскостные})$; 717 $\delta(\text{C-H от } \text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{, маятниковые})$; 683 $\nu_{\text{as}}(\text{C-S-C})$; 617, 594, 564 деформационные колебания CC-связей бензольного кольца, внеплоскостные. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.67–2.73 м ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.67–2.73 м ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 3.53 с (SCH_2Ph), 7.24–7.29 м (Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 31.75 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 31.23 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 36.28 (PhCH_2S), 129.34, 128.76, 128.51, 127.07 (Ph). Найдено, %: С 64.44; Н 6.50; S 28.57. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{S}_3$. Вычислено, %: С 64.62; Н 6.63; S 28.75.

ВЫВОДЫ

Получен ряд серосодержащих соединений, которые являются потенциальными электронодонорными полидентатными лигандами и будут использованы в дальнейшем при синтезе комплексных соединений и в реакции каталитического превращения этилена.

Соединения **5b**, **d–i** получены впервые. Строение соединений **3a**, **b** и **5a–i** подтверждено методами ЯМР- и ИК-спектроскопии, состав подтвержден данными элементного анализа.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследование выполнено с использованием оборудования Центра коллективного пользования аналитическим оборудованием ИГУ (<http://ckpr-rf.ru/ckpr/3264/>), а также материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН. Авторы выражают благодарность с.н.с. НИИНУС, канд. хим. наук Быкову М.В. за съемку ИК спектров.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено в рамках базовой части государственного задания в сфере научной деятельности Минобрнауки России (Соглашение № 075-03-2020-176/3; код проекта в Парусе 8: FZZE-2020-0022).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Безбородов Виктор Александрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8363-5698>

Бабенко Илья Аркадьевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8754-1357>

Ратовский Геннадий Вульфович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4921-112X>

Ушаков Игорь Алексеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0176-1699>

Вильмс Алексей Иванович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1698-1160>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Baker P.K., Clark A.I., Coles S.J., Hursthouse M.B., Richards R.L. *J. Org. Chem.* **1996**, *518*, 235–237. doi 10.1016/0022-328X(96)06164-5
2. Baker P.K., Clark A.I., Drew M.G.B., Durrant M.C., Richards R.L. *Polyhedron*. **1998**, *17*, 1407–1413. doi 10.1016/S0277-5387(97)00423-3
3. Baker P.K., Clark A.I., Coles S.J., Drew M.G.B., Durrant M.C., Hursthouse M.B., Richards R.L. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 1281–1287. doi 10.1039/a708648b
4. Connolly J., Genge A.R.J., Levason W., Orchard S.D., Popem S.J.A., Reid G. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 2343–2352. doi 10.1039/A902820J
5. Cho S.-Y., Mochida T. *Inorg. Chem.* **2020**, *59*, 847–853. doi 10.1021/acs.inorgchem.9b03108
6. McGuinness D.S., Wassercaheid P., Keim W., Morgan D., Dixon J.T., Bollmann A., Maumela H., Hess F., Englert U. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5272–5273. doi 10.1021/ja034752f
7. Mohamadnia Z., Ahmadi E., Haghighi M.N., Salehi-Mobarakeh H. *Catal. Lett.* **2011**, *141*, 474–480. doi 10.1007/s10562-010-0492-z
8. Беспалова Н.Б., Чередилин Д.Н., Козлова Г.А., Дудин А.В., Афанасьев В.В. Пат. 2470707 С1 (2011). РФ. Б.И. **2012**, № 36.
9. Bezborodov V., Babenko I., Rozentsveig I., Korchevin N., Levanova E., Smirnov V., Borodina T., Saraev V., Vilms A. *Polyhedron*. **2018**, *151*, 287–291. doi 10.1016/j.poly.2018.05.053
10. Леванова Е.П., Вильмс А.И., Безбородов В.А., Бабенко И.А., Сосновская Н.Г., Истомина Н.В., Албанов А.И., Руссавская Н.В., Розенцвейг И.Б. *ЖОХ*. **2017**, *87*, 387–392. [Levanova E.P., Vilms A.I., Bezborodov V.A., Babenko I.A., Sosnovskaya N.G., Istomina N.V., Albanov A.I., Russavskaya N.V., Rozentsveig I.B. *Russ. J. Gen. Chem.* **2017**, *87*, 396–401.] doi 10.1134/S1070363217030069
11. Moulin J.O., Evans J., McGuinness D.S., Reid G., Rucklidge A.J., Tooze R.P., Tromp M. *Dalton Trans.* **2008**, 1177–1185. doi 10.1039/b716078j
12. Вшивцев В.Ю., Леванова Е.П., Грабельных В.А., Клыба Л.В., Жанчипова К.Р., Сухомазова Э.Н., Татарина А.А., Албанов А.М., Руссавская П.В., Корчевина Н.А. *ЖОХ*. **2008**, *44*, 50–58. [Vshivtsev V.Yu., Levanova E.P., Grabel'nykh V.A., Klyba L.V., Zhanchipova E.R., Sukhomazova E.N., Tatarinova A.A., Albanov A.I., Russavskaya N.V., Korchevin N.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 43–51.] doi 10.1007/s11178-008-1005-z
13. Леванова Е.П., Вахрина В.С., Грабельных В.А., Розенцвейг И.Б., Руссавская Н.В., Албанов А.И., Корчевин Н.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **2014**, *63*, 1722–1727. [Levanova E.P., Vakhrina V.S., Grabel'nykh V.A., Rozentsveig I.B., Russavskaya N.V., Albanov A.I., Korchevin N.A. *Russ. Chem. Bull.* **2014**, *63*, 1722–1727.] doi 10.1007/s11172-014-0659-7
14. Франке З. *Химия отравляющих веществ*. Т. 1. М.: Химия, **1973**.

Synthesis of Polydentate Chalcogen-Containing Ligands Based on Bis(2-bromomethyl) Sulfide

V. A. Bezborodov^a, I. A. Babenko^a*, G. V. Ratovskii^a, I. A. Ushakov^b, and A. I. Vilms^a

^a Irkutsk State University, ul. Karla Marksa, 1, Irkutsk, 664003 Russia

*e-mail: legatt112@yandex.ru

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

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

The paper presents data on the preparation of two series of derivatives of bis(2-bromoethyl) sulfide, corresponding to the general formula $(RCH_2CH_2)_2S$, where R = Me, Et, Pr, *i*-Pr, Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, C₆H₁₃, Cy, Ph and Bn. All the compounds obtained were characterized by IR and NMR ¹H and ¹³C spectroscopy. The synthesized compounds are potential electron-donating polydentate ligands and will be used in the future as ligands in the synthesis of complexes, as well as catalytic systems components.

Keywords: organic sulfides and disulfides, bis(2-bromoethyl) sulfide, polydentate ligands, thiols

УДК 547.735:547.83:547.853

ОДНОРЕАКТОРНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА 3-ОКСОЦИКЛОАЛКА[с]ПИРИДИНОВ

© 2021 г. С. Н. Сиракян^а, *, А. Героникаки^б, **, В. Г. Карцев^с, ***,
Э. К.Акопян^а, А. А. Овакимян^а

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

*e-mail: shnnr@mail.ru

^б Aristotle University of Thessaloniki, School of Pharmacy, Greece, 54124 Thessaloniki

**e-mail: geronik@pharm.auth.gr

^с InterBioScreen, Россия, 119019 Москва, а/я 218

***e-mail: screen@ibscreen.chg.ru

Поступила в редакцию 10.05.2021 г.

После доработки 23.05.2021 г.

Принята к публикации 25.05.2021 г.

Разработан новый эффективный одnoreакторный метод получения 3-оксоциклоалка[с]пиридинов. Преимуществом данного метода является сокращение времени синтеза и уменьшение количества растворителей и реагентов.

Ключевые слова: одnoreакторный метод, 3-оксоциклоалка[с]пиридины, енамин, дикетон, циклизация

DOI: 10.31857/S0514749221100165

Многие производные 3-оксоциклоалка[с]пиридинов проявляют высокую биологическую активность. В частности, бициклические пиперазинпроизводные обладают антибактериальными [1–7], трициклические производные фуру(тиено)-[2,3-*b*]пиридинов противовирусными [8–13], производные конденсированных тетрациклических тиено(фуру)[2,3-*d*]пиримидинов антибактериальными [14–18] и противоопухолевыми [19–22], а пентациклические производные – нейротропными [23] свойствами. В связи с этим нами разработан более эффективный метод синтеза этих исходных соединений.

Ранее были синтезированы 3-оксоциклоалка[с]пиридины **2** в 3 стадии: получение енаминов в толуоле, ацилирование енаминов в бензоле и циклизация дикетонов в этаноле [24–26]. В настоящей работе разработан синтез целевых продуктов

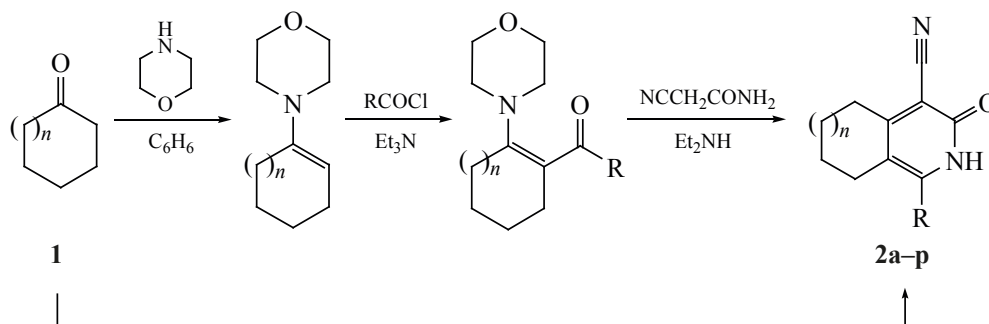
одnoreакторным методом, в котором вместо 3 растворителей использован только бензол и реагенты взяты в эквимольных количествах (схема 1).

Общий выход конечных продуктов, полученных этим методом, сравним с выходами полученных соединений трехстадийным методом. Преимущество этого метода состоит в том, что он позволяет избежать некоторых трудоемких работ (отгонка растворителей и перегонка промежуточных продуктов), почти в 2 раза сокращает время синтеза целевых продуктов и значительно уменьшает количество токсичных растворителей и реагентов.

Строение полученных соединений доказано с помощью физико-химических методов (¹H и ¹³C ЯМР, ИК-спектроскопия, элементный анализ).

1-Алкил(арил)-3-оксо-3,5,6,7-тетрагидро-2H-циклопента[с]пиридин-4-карбонитрилы

Схема 1



2a–p, X = CH₂, n = 0, R = H (**a–h**), R = Et (**a**), R = Pr (**b**), R = *i*-Pr (**c**), R = Bu (**d**), R = *i*-Bu (**i**), R = R = C₆H₁₁ (**f**), Ph, (**g**), R = 2-фурил (**h**); X = CH₂, n = 1, R = H (**i–p**), R = Me (**i**), R = Et (**j**), R = Pr (**k**), R = *i*-Pr (**l**), R = Bu (**m**), R = *i*-Bu (**n**), R = Ph (**o**), R = 2-фурил (**p**).

2a–h и 1-алкил(арил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро-4-изохинолинкарбонитрил-ы **2i–p** (общая методика). При перемешивании раствор кетона **1** (0.1 моль), морфолина (8.7 г, 0.1 моль) и каталитического количества TsOH в безводном бензоле (100 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. После добавления триэтиламина (10.1 г, 0.1 моль) по каплям добавляли соответствующий ацилхлорид (0.1 моль), поддерживая температуру реакции при 35–40°C в течение 6 ч. Затем добавляли цианацетамид (8.4 г, 0.1 моль) и диэтиламин (7.3 г, 0.1 моль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 10 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из ДМФА. Затем отгоняли маточный бензольный раствор досуха, добавляли диэтиловый эфир и через некоторое время снова отфильтровывали выпавшие кристаллы и перекристаллизовывали из ДМФА.

2-Этил-3-оксо-3,5,6,7-тетрагидро-2H-циклопента[с]пиридин-4-карбонитрил (2a). Получен из 9.25 г пропионил хлорида. Выход 6.96 г (37%), т.пл. 311–313°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1639 (C=O), 2226 (C≡N), 3141 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.18 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.3 Гц), 2.01–2.15 м (2H, 6-CH₂), 2.43–2.54 м (2H, CH₂CH₃), 2.69 т (2H, 7-CH₂, *J* 7.3 Гц), 2.92 т (2H, 5-CH₂, *J* 7.5 Гц), 12.13 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 12.18, 21.03, 24.31, 27.56, 32.77, 95.59, 115.07, 118.29, 150.05, 160.82, 167.20. Найдено, %: C 70.53; H 6.61; N 15.13. C₁₁H₁₂N₂O. Вычислено, %: C 70.19; H 6.43; N 14.88.

1-Пропил-3-оксо-3,5,6,7-тетрагидро-2H-циклопента[с]пиридин-4-карбонитрил (2b). Получен из 10.7 г бутурил хлорида. Выход 7.88 г (39%), т.пл. 249–251°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1641 (C=O), 2223 (C≡N), 3139 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 0.94 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.3 Гц), 1.52–1.69 м (2H, CH₂C₂H₅), 2.00–2.15 м (2H, 6-CH₂), 2.38–2.51 м (2H, CH₂C₃H₇), 2.68 т (2H, 7-CH₂, *J* 7.3 Гц), 2.92 т (2H, 5-CH₂, *J* 7.6 Гц), 12.02 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 13.20, 21.05, 24.08, 27.86, 32.67, 32.81, 95.72, 114.98, 118.83, 148.68, 160.80, 166.92. Найдено, %: C 71.63; H 7.21; N 14.09. C₁₂H₁₄N₂O. Вычислено, %: C 71.26; H 6.98; N 13.85.

1-Изопропил-3-оксо-3,5,6,7-тетрагидро-2H-циклопента[с]пиридин-4-карбонитрил (2c). Получен из 10.7 г изобутурил хлорида. Выход 7.07 г (35%), т.пл. 330–332°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1636 (C=O), 2225 (C≡N), 3142 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.25 д [6H, CH(CH₃)₂, *J* 7.0 Гц], 2.03–2.14 м (2H, 6-CH₂), 2.73 т (2H, 7-CH₂, *J* 7.3 Гц), 2.88 септет [1H, CH(CH₃)₂, *J* 7.0 Гц], 2.92 т (2H, 5-CH₂, *J* 7.5 Гц), 11.83 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 19.33, 23.99, 28.04, 30.80, 32.75, 95.93, 114.90, 117.32, 153.24, 161.04, 167.30. Найдено, %: C 71.58; H 7.17; N 14.07. C₁₂H₁₄N₂O. Вычислено, %: C 71.26; H 6.98; N 13.85.

1-Бутил-3-оксо-3,5,6,7-тетрагидро-2H-циклопента[с]пиридин-4-карбонитрил (2d). Получен из 12.1 г валерил хлорида. Выход 6.7 г (31%), т.пл. 240–241°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1647 (C=O), 2228 (C≡N), 3137 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 0.93 т (3H, CH₂CH₃,

J 7.3 Гц), 1.28–1.41 м (2H, CH_2CH_3), 1.49–1.61 м (2H, $\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$), 2.03–2.14 м (2H, 6- CH_2), 2.43–2.49 м (2H, $\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_7$), 2.68 т (2H, 7- CH_2 , J 7.3 Гц), 2.92 т (2H, 5- CH_2 , J 7.6 Гц), 12.05 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6\text{-CCl}_4$, 1:3), δ , м.д.: 13.31, 21.67, 24.06, 27.82, 29.74, 30.63, 32.79, 95.64, 114.96, 118.64, 148.93, 160.79, 166.90. Найдено, %: C 72.54; H 7.67; N 13.22. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 72.19; H 7.46; N 12.95.

1-Изобутил-3-оксо-3,5,6,7-тетрагидро-2H-циклопента[с]пиридин-4-карбонитрил (2e). Получен из 12.1 г изовалерил хлорида. Выход 7.13 г (33%), т.пл. 230–231°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1645 (C=O), 2221 (C $\equiv$ N), 3133 (NH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6\text{-CCl}_4$, 1:3), δ , м.д.: 0.99 д [6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 6.6 Гц], 1.92–2.04 м [1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.02–2.13 м (2H, 6- CH_2), 2.35 д (2H, CHCH_2 , J 7.4 Гц), 2.68 т (2H, 7- CH_2 , J 7.3 Гц), 2.93 т (2H, 5- CH_2 , J 7.6 Гц), 12.02 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6\text{-CCl}_4$, 1:3), δ , м.д.: 21.79, 24.12, 27.86, 28.21, 32.83, 39.57, 95.80, 114.94, 119.27, 148.04, 160.71, 166.75. Найдено, %: C 72.50; H 7.63; N 13.17. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 72.19; H 7.46; N 12.95.

1-Циклогексил-3-оксо-3,5,6,7-тетрагидро-2H-циклопента[с]пиридин-4-карбонитрил (2f). Получен из 14.7 г циклогексанкарбонилхлорида. Выход 8.72 г (36%), т.пл. 326–328°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1643 (C=O), 2220 (C $\equiv$ N), 3141 (NH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6\text{-CCl}_4$, 1:3), δ , м.д.: 1.20–1.28 м (3H, C_6H_{11}), 1.59–1.95 м (7H, C_6H_{11}), 2.01–2.17 м (2H, 6- CH_2), 2.41–2.53 м (1H, CH , C_6H_{11}), 2.74 т (2H, 7- CH_2 , J 7.4 Гц), 2.93 т (2H, 5- CH_2 , J 7.6 Гц), 11.84 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6\text{-CCl}_4$, 1:3), δ , м.д.: 23.97, 24.59, 25.68, 28.21, 28.85, 32.80, 41.13, 95.96, 114.89, 117.68, 152.40, 161.09, 167.17. Найдено, %: C 74.67; H 7.71; N 11.82. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 74.35; H 7.49; N 11.56.

1-Фенил-3-оксо-3,5,6,7-тетрагидро-2H-циклопента[с]пиридин-4-карбонитрил (2g). Получен из 14.1 г бензоилхлорида. Выход 9.68 г (41%), т.пл. 308–310°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1646 (C=O), 2223 (C $\equiv$ N), 3138 (NH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6\text{-CCl}_4$, 1:3), δ , м.д.: 2.01–2.12 м (2H, 6- CH_2), 2.84 т (2H, 7- CH_2 , J 7.2 Гц), 3.01 т (2H, 5- CH_2 , J 7.5 Гц), 7.43–2.59 м (5H, CH , C_6H_5), 12.17 уш.с (1H, NH). Найдено, %: C 76.58; H 5.29; N 12.10. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 76.25; H 5.12; N 11.86.

1-(2-Фурил)-3-оксо-3,5,6,7-тетрагидро-2H-циклопента[с]пиридин-4-карбонитрил (2h). Получен из 13.0 г 2-фууроил хлорида. Выход 8.59 г (38%), т.пл. 356–358°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1630 (C=O), 2220 (C $\equiv$ N), 3117 (NH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6\text{-CCl}_4$, 1:3), δ , м.д.: 2.10–2.21 м (2H, 6- CH_2), 2.98 т (2H, 7- CH_2 , J 7.7 Гц), 3.09 т (2H, 5- CH_2 , J 7.4 Гц), 6.61 д.д (1H, $\text{C}_{\text{фур}}^4$, J 3.6, 1.7 Гц), 7.50 д.д (1H, $\text{C}_{\text{фур}}^3$, J 3.6 Гц), 7.75 д.д (1H, $\text{C}_{\text{фур}}^5$, J 1.7 Гц), 12.01 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6\text{-CCl}_4$, 1:3), δ , м.д.: 24.11, 30.40, 32.81, 95.82, 112.81, 114.64, 115.79, 118.38, 134.73, 145.87, 146.57, 160.46, 168.92. Найдено, %: C 69.34; H 4.66; N 12.63. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 69.02; H 4.46; N 12.38.

1-Метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрил (2i). Получен из 7.85 г ацетил хлорида. Выход 7.53 г (40%), т.пл. > 360°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1635 (C=O), 2224 (C $\equiv$ N), 3129 (NH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6\text{-CCl}_4$, 1:3), δ , м.д.: 1.61–1.79 м (4H, 6,7- CH_2), 2.28 с (3H, CH_3), 2.41–2.58 м (2H, 8- CH_2), 2.73–2.81 м (2H, 5- CH_2), 12.32 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6\text{-CCl}_4$, 1:3), δ , м.д.: 16.49, 20.94, 21.45, 23.35, 28.76, 98.44, 112.23, 115.30, 148.85, 158.88, 159.62. Найдено, %: C 70.56; H 6.56; N 15.15. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 70.19; H 6.43; N 14.88.

1-Этил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрил (2j). Получен из 9.25 г пропионил хлорида. Выход 6.87 г (34%), т.пл. > 360°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1641 (C=O), 2222 (C $\equiv$ N), 3137 (NH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6\text{-CCl}_4$, 1:3), δ , м.д.: 1.23 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.4 Гц), 1.72–1.78 м (4H, 6,7- CH_2), 2.43–2.60 м (2H, 8,5- CH_2), 2.81–2.93 м (2H, CH_2CH_3 , J 7.4 Гц), 12.17 уш.с (1H, NH). Найдено, %: C 71.60; H 7.19; N 14.09. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 71.26; H 6.98; N 13.85.

1-Пропил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрил (2k). Получен из 10.7 г бутурил хлорида. Выход 8.43 г (39%), т.пл. 256–258°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1646 (C=O), 2221 (C $\equiv$ N), 3135 (NH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6\text{-CCl}_4$, 1:3), δ , м.д.: 0.94 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.4 Гц), 1.45–1.62 м (2H, CH_2CH_3 , J 7.4 Гц), 1.64–1.81 м (4H, 6,7- CH_2), 2.41–2.58 м (4H, 8- CH_2 , $\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$), 2.75–2.81 м (2H, 5- CH_2), 12.21 уш.с (1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO}-d_6\text{-CCl}_4$, 1:3), δ , м.д.: 13.36, 21.00, 21.13, 22.00, 23.05, 28.81,

31.57, 99.27, 111.52, 114.96, 151.93, 159.01, 159.63. Найдено, %: С 72.50; Н 7.63; N 13.17. $C_{13}H_{16}N_2O$. Вычислено, %: С 72.19; Н 7.46; N 12.95.

1-Изопропил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрил (2l). Получен из 10.7 г изобутирил хлорида. Выход 8.00 г (37%), т.пл. > 360°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1634 (C=O), 2220 (C≡N), 3142 (NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.24 д [6H, $CH(CH_3)_2$, J 6.9 Гц], 1.72–1.78 м (4H, 6,7- CH_2), 2.76–2.82 м (2H, 8- CH_2), 2.92–2.98 м (2H, 5- CH_2), 3.11 септет [1H, $CH(CH_3)_2$, J 7.0 Гц], 11.82 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 72.52; Н 7.65; N 13.20. $C_{13}H_{16}N_2O$. Вычислено, %: С 72.19; Н 7.46; N 12.95.

1-Бутил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрил (2m). Получен из 12.1 г валерил хлорида. Выход 6.91 г (30%), т.пл. 241–243°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3355, 3120 (NH), 2222 (C≡N), 1645 (C=O). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 0.97 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.4 Гц), 1.31–1.57 м (4H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.68–1.74 м (4H, 6,7- CH_2), 2.35–2.51 м (4H, 8- CH_2 , $CH_2C_3H_7$), 2.72–2.80 м (2H, 5- CH_2), 12.21 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 73.39; Н 8.11; N 12.43. $C_{14}H_{18}N_2O$. Вычислено, %: 73.01; Н 7.88; N 12.16.

1-Изобутил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрил (2n). Получен из 12.1 г изовалерил хлорида. Выход 7.60 г (33%), т.пл. 248–250°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1651 (C=O), 2215 (C≡N), 3138 (NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 0.94 д [6H, $CH(CH_3)_2$, J 6.7 Гц], 1.67–1.81 м (4H, 6,7- CH_2), 1.89–2.04 м [1H, $CH(CH_3)_2$], 2.41 д (2H, $CHCH_2$, J 7.4 Гц), 2.42–2.48 м (2H, 8- CH_2), 2.76–2.82 м (2H, 5- CH_2), 12.19 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 20.98, 21.79, 21.91, 23.44, 27.74, 28.81, 38.21, 99.35, 112.20, 114.94, 151.23, 158.97, 159.59. Найдено, %: С 73.30; Н 8.03; N 12.38. $C_{14}H_{18}N_2O$. Вычислено, %: 73.01; Н 7.88; N 12.16.

1-(2-Фенил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрил (2o). Получен из 14.1 г бензоилхлорида. Выход 9.76 г (39%), т.пл. > 360°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1643 (C=O), 2226 (C≡N), 3129 (NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.59–1.81 м (4H, 6,7- CH_2), 2.82–2.93 м (4H, 5,8- CH_2), 7.41–2.57 м (5H, CH , C_6H_5), 12.22 уш.с (1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- CCl_4 ,

1:3), δ , м.д.: 20.90, 21.93, 25.00, 28.77, 100.39, 113.16, 115.13, 127.99, 127.98, 128.40, 129.26, 132.62, 149.56, 159.52. Найдено, %: С 77.15; Н 5.86; N 11.45. $C_{16}H_{14}N_2O$. Вычислено, %: 76.78; Н 5.64; N 11.19.

1-(2-Фурил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрил (2p). Получен из 13.0 г 2-фуриил хлорида. Выход 8.41 г (35%), т.пл. 330–332°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1647 (C=O), 2222 (C≡N), 3135 (NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.71–1.85 м (4H, 6,7- CH_2), 2.70–2.94 м (4H, 5,8- CH_2), 6.61 д.д (1H, $C_{фур}^4$, J 3.5, 1.8 Гц), 7.22 д.д (1H, $C_{фур}^3$, J 3.5, 0.8 Гц), 7.74 д.д (1H, $C_{фур}^5$, J 1.8, 0.8 Гц), 11.95 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 20.59, 21.75, 25.16, 29.19, 112.49, 115.66, 116.02, 145.84, 159.59. Найдено, %: С 70.31; Н 5.21; N 11.89. $C_{14}H_{12}N_2O_2$. Вычислено, %: 69.99; Н 5.03; N 11.66.

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C сняты на приборе Varian Mercury 300 VX (США) с частотой 300 и 75 МГц, соответственно, внутренний стандарт – ТМС. ИК спектры записаны на спектрометре Nicolet Avatar 330-FT-IR (США) в вазелиновом масле. Элементный анализ выполнен на приборе Коршуна–Климовой (С и Н) и методом Дюма–Прегля (N). Температуру плавления определяли на микронагревательном столике Boëtius. Реактивы были приобретены у компании Sigma-Aldrich и использованы без очистки.

ВЫВОДЫ

Предложенный способ – весьма эффективный и практичный метод для синтеза 3-оксоциклоалка[с]пиридинов 2.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Государственного комитета по науке МОН РА в рамках научного проекта № 20TTWS-1D009.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сиракян Самвел Наполеонович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6056-1446>

Героникаки Афина, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9894-7777>

Акопян Эльмира Карапетовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9276-4889>

Овакимян Ануш Ашотовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3342-4331>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sirakanyan S.N., Kartsev V.G., Spinelli D., Geronikaki A., Petrou A., Ivanov M., Glamoclija J., Sokovic M., Hakobyan E.K., Hovakimyan A.A. *Arch. Pharm.* **2021**, *354*, 1–15. doi 10.1002/ardp.202000208
2. Ozdemir S.B., Cebeci Y.U., Bayrak H., Mermer A., Ceylan S., Demirbas A., Karaoglu S.A., Demirbas N. *Heterocycl. Commun.* **2017**, *23*, 43–54. doi 10.1515/hc-2016-0125
3. Nwuche Ch.O., Ujam O.T., Ibezim A., Ujam I.B. *PLoS One* **2017**, *12*, 1–11. doi 10.1371/journal.pone.0170150
4. Obniska J., Gora M., Rapacz A., Safat K., Rybka S., Abram M., Jakubiec M., Kamniski K. *Arch. Pharm.* **2020**, *354*, 1–12. doi 10.1002/ardp.202000225
5. Amani A.M. *Drug Res. (Stuttg.)*. **2015**, *65*, 5–8. doi 10.1055/s-0033-1364001
6. Patel R.V., Park S.W., *Mini Rev. Med. Chem.* **2013**, *13*, 1579. doi 10.2174/13895575113139990073
7. Chaudhary P., Kumar R., Verma A.K., Singh D., Yadav V., Chhillar A.K., Sharmab G.L., Chandra R. *Med. Chem.* **2006**, *14*, 1819. doi 10.1016/j.bmc.2005.10.032
8. Sirakanyan S., Arabyan E., Hakobyan A., Hakobyan T., Chilingaryan G., Sahakyan H., Sargsyan A., Arakelov G., Nazaryan K., Izmailyan R., Abroyan L., Karalyan Z., Arakelova E., Hakobyan E., Hovakimyan A., Serobian A., Neves M., Ferreira J., Ferreira F., Zakaryan H. *Emerg. Microbes Infect.* **2021**, *10*, 783–796. doi 10.1080/22221751.2021.1902751
9. Schnute M.E., Anderson D.J., Brideau R.J., Ciske F.L., Collier S.A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3349–3353. doi 10.1016/j.bmcl.2007.03.102
10. Pinheiro L.S., Borges J.C., Oliveira C.D., Ferreira V.F., Romeiro G.A., Marques I.P., Abreu P.A., Frugulheti I.C., Rodrigues C.R., Albuquerque M.G., Castro H.C., Bernardino A.M. *Arkivoc.* **2008**, *17*, 77–87. doi 10.3998/ark.5550190.0009.e09
11. Shuck-Lee D., Chen F.F., Willard R., Raman S., Ptak R. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, *52*, 3169–3179. doi 10.1128/AAC.00274-08
12. Hassan A.Y., Sarg M.T., Said M.M., El-Sebaey S.A. *Univers. Org. Chem.* **2013**, *1*, 1–15. doi 10.7243/2053-7670-1-2
13. Amorim R., de Meneses M.D.F., Borges J.C., Pinheiro L.S.d.S., Caldas L.A., Cirne-Santos C.C., de Mello M.V., de Souza A.M.T., Castro H.C., de Palmer Paixão I.C.N., de Mendonça Campos R., Bergmann E.I., Malirat V., Bernardino A.M.R., Rebello M.A., Ferreira D.F. *Arch. Virol.* **2017**, *162*, 1577–1587. doi 10.1007/s00705-017-3261-0
14. Sirakanyan S.N., Kartsev V.G., Spinelli D., Geronikaki A., Petrou A., Hakobyan E.K., Glamoclija J., Ivanov M., Sokovic M., Hovakimyan A.A. *Curr. Top. Med. Chem.* **2020**, *20*, 2192–2209. doi 10.2174/156802662066620062814530
15. Alagarsamy V., Meena S., Ramseshu K.V., Solomon V.R., Thirumurugan K., Dhanabal K., Murugan M. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 1293–1300. doi 10.1016/j.ejmech.2006.06.005
16. De Moe J.H., Santaguida S., Daum J.R., Musacchio A., Gorbisky G.J. *Cancer Res.* **2009**, *69*, 1509–1516. doi 10.1158/0008-5472.CAN-08-3133
17. Prabhakar V., Kondra S.B., Maddula S.R., Parandhama G., Latha J. *Org. Chem. Curr. Res.* **2016**, *5*, 1–12. doi 10.4172/2161-0401.1000169
18. Kerru N., Settypalli T., Nallapaneni H., Chunduri V.R. *Med. Chem.* **2014**, *4*, 623–629. doi 10.4172/2161-0444.1000204
19. Sirakanyan S.N., Spinelli D., Geronikaki A., Hakobyan E.K., Sahakyan H., Arabyan E., Zakaryan H., Nersesyan L.E., Aharonyan A.S., Danielyan I.S., Muradyan R.E., Hovakimyan A.A. *Molecules.* **2019**, *24*, 3952. doi 10.3390/molecules24213952
20. Aziz M.A., Serya R.T., Lasheen D.S., Abouzid K.M. *Future J. Pharm. Sci.* **2016**, *2*, 1–8. doi 10.1016/j.fjps.2015.12.001
21. Elrazaz E.Z., Serya R.T., Ismail N.M., Abou El Ella D.A., Abouzid K.M. *Future J. Pharm. Sci.* **2015**, *1*, 33–41. doi 10.1016/j.fjps.2015.09.001
22. Munchhof M.J., Beebe J.S., Casavant J.M., Cooper B.A., Doty J.L., Higdon R.C., Hillerman S.M., Soderstrom C.I., Knauth E.A., Marx M.A., Rossi A.M.K., Sobolov S.B., Sun J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 21–24. doi 10.1016/j.bmcl.2003.10.030
23. Sirakanyan S.N., Geronikaki A., Spinelli D., Paronikyan R.G., Dzhagatspanyan I.A., Nazaryan I.M., Akopyan A.G., Hovakimyan A.A. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 49028–49038. doi 10.1039/c6ra06507d
24. Kamal El-Dean A.M., Abdel Hafez A.A. *Phosphorus, Sulfur, Silicon.* **1989**, *46*, 1–6.
25. Rosowsky A., Papathansopoulos N. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 1272–1276. doi 10.1021/jm00258a008
26. Сираканын С.Н. Дис. ... докт. хим. наук. Ереван. **2015**.

One-pot Synthesis of 3-Oxocycloalka[c]pyridines

S. N. Sirakanyan^{a, *}, A. Geronikaki^{b, **}, V. G. Kartsev^{c, ***},
E. K. Hakobyan^a, and A. A. Hovakimyan^a

^a *Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry of National Academy of Science of Republic of Armenia, Institute of Fine Organic Chemistry of A.L. Mnjoyan, prosp. Azatutyan, 26, Yerevan, 0014 Armenia*

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

^b *Aristotle University of Thessaloniki, School of Pharmacy, Thessaloniki, 54124 Greece*

***e-mail: geronik@pharm.auth.gr*

^c *InterBioScreen, a/ya 218, Moscow 119019 Russia*

****e-mail: vkartsev@ibscreen.chg.ru*

Received May 10, 2021; revised May 23, 2021; accepted May 25, 2021

A new and efficient “one-pot” synthesis method for the preparation of 3-oxocycloalka[c]pyridines has been developed. The advantage of this method is a reduction in the synthesis time and a decrease in the amount of solvents and reagents.

Keywords: “one-pot” method, 3-oxocycloalka[c]pyridines, enamine, diketone, cyclization

УДК 547.873, 547.793.4

ЭФФЕКТИВНЫЙ СИНТЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К 1,2,4-ТРИАЗИНАМ, ИМЕЮЩИМ В ПОЛОЖЕНИИ C⁵ ОСТАТКИ 2-(АМИНОФЕНИЛ)-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛОВ

© 2021 г. А. П. Криночкин^{a, b}, М. Р. Гуда^a, Д. С. Копчук^{a, b}, Н. В. Словеснова^{a, b, c},
И. С. Ковалев^a, М. И. Савчук^{a, b}, Я. К. Штайц^a, Е. С. Старновская^{a, b},
Г. В. Зырянов^{a, b, *}, О. Н. Чупахин^{a, b}

^a ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»,
Россия, 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19

^b ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН»,
Россия, 620219 Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22

*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

^c ФГБОУ ВО «Уральский медицинский университет» Минздрава России,
Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3

Поступила в редакцию 23.05.2021 г.

После доработки 10.06.2021 г.

Принята к публикации 14.06.2021 г.

Показана возможность получения 1,2,4-триазинов, имеющих в положении C⁵ остаток 2-(аминофенил)-1,3,4-оксадиазола, в результате нуклеофильного *ipso*-замещения цианогруппы в условиях отсутствия растворителя. Показано, что реакция реализуется независимо от положения аминогруппы (*пара*- или *мета*-) в составе ароматического заместителя 1,3,4-оксадиазола.

Ключевые слова: 2-(аминофенил)-1,3,4-оксадиазолы, 5-циано-1,2,4-триазины, *ipso*-замещение, реакции без использования растворителей

DOI: 10.31857/S0514749221100177

Производные 1,3,4-оксадиазолов представляют практический интерес своей биологической активностью [1, 2]. В частности, в литературе описаны примеры соединений данного класса, обладающих противопаразитарной [3], противовирусной [4], антираковой [5], антидепрессантной [6] активностью. Также они интересны как субстраты в органическом синтезе [7].

Производные 2-(аминофенил)-1,3,4-оксадиазолов также представляют интерес. В ряде публикаций описаны модификации по аминогруппе таких соединений с целью получения биологически активных веществ, например, в работах [8–11].

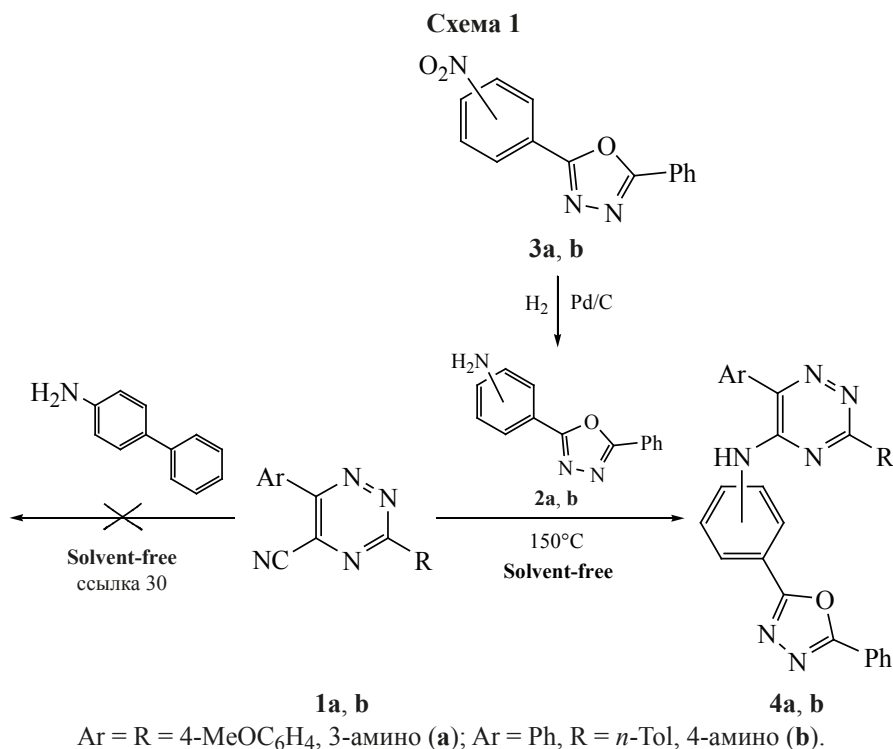
Нашей научной группой ранее активно разрабатывалось направление, связанное с функционализацией 1,2,4-триазинового ядра, которое также представляет интерес в качестве фармакофорного фрагмента [12–14], например, путем *ipso*-замещения цианогруппы в положении C⁵. Такие реакции известны достаточно давно как удобный метод получения 1,2,4-триазиновых производных, имеющих в данном положении остатки таких нуклеофилов, как спирты [15, 16], амины [17], СН-активные соединения [18, 19] и т.д. Также следует отметить возможности введения остатков ароматических аминов как *N*-нуклеофилов, что может быть реализовано исключительно в условиях отсутствия рас-

творителя [20, 21]. Наряду с ароматическими аминами, их гетероциклические аналоги также могут быть использованы как субстраты в этих реакциях, в частности, 3-аминопиридин [22], аминоантипирин [23], 3-аминотиофен [24]. В данной статье мы сообщаем о возможности получения гибридных соединений, включающих 1,2,4-триазиновое и 1,3,4-оксадиазольное ядро, в результате *inco*-замещения цианогруппы в положении C⁵ 1,2,4-триазинов на остатки аминифенил-1,3,4-оксадиазолов. Следует отдельно отметить, что согласно базе данных Reaxys к настоящему времени описано лишь 12 соединений, включающих одновременно эти два гетероцикла, причем все они представляют интерес своей биологической активностью, в частности, в качестве ингибиторов ферментов-киназ [25] или антимитотических агентов [26].

Исходные 5-циано-1,2,4-триазины **1** были получены по описанным методикам [16, 27]. 2-(Аминофенил)-1,3,4-оксадиазолы **2** были получены в результате восстановления соответствующих нитропроизводных **3** [28, 29] в атмосфере водорода, что, к нашему удивлению, ранее не было описано в литературе (схема 1). Эксперименты по замещению цианогруппы в положении C⁵ триазинов **1** на остатки 2-(аминофенил)-1,3,4-оксадиазолов пока-

зали, что продукты **4** – гибридные соединения с двумя гетероциклами – могут быть легко получены при использовании тех же условий, что ранее были применены для введения остатков анилинов, т.е. путем реакции в отсутствие растворителя при 150°C. Следует отметить, что положение аминогруппы (*para*- или *meta*-) в составе ароматического заместителя 1,3,4-оксадиазола не оказывает влияния на результат реакции. Это отличает данные субстраты от ранее опробованных производных аминобифенила [30], когда *inco*-замещение могло быть успешно реализовано только при наличии аминогруппы в *meta*-положении (к ароматическому заместителю), тогда как при ее *para*-расположении из реакционной массы выделялись лишь исходные соединения, что нами объяснялось возможным снижением нуклеофильности данной группы вследствие частичного сопряжения с обоими ароматическими кольцами. Таким образом, замена бензольного кольца на 1,3,4-оксадиазольное выгодно меняет реакционную способность вышеупомянутых 2-(аминофенил)-1,3,4-оксадиазолов по сравнению с аминобифенилами.

Структура продуктов **4** доказана на основании данных спектроскопии ЯМР ¹H, масс-спектрометрии и элементного анализа. Так, в спектрах ЯМР



^1H могут быть отмечены сигналы протонов NH-группы в области 8.14–8.53 м.д., ароматических заместителей триазинового цикла и фенильного остатка 1,3,4-оксадиазола.

Общая методика получения 1,2,4-триазинов (4). Смесь соответствующего 5-циано-1,2,4-триазина **1** [88 мг (**1a**) или 75 мг (**1b**), 0.27 ммоль] и соответствующего 2-(аминофенил)-1,3,4-оксадиазола **3** (72 мг, 0.3 ммоль) перемешивали при 150°C в течение 8 ч в атмосфере аргона. Продукты очищали колоночной хроматографией (элюент – этилацетат–хлористый метилен 1:9), R_f 0.4. Аналитические образцы получали перекристаллизацией из этанола.

3,6-Бис(4-метоксифенил)-*N*-[3-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил]-1,2,4-триазин-5-амин (4a). Выход 74 мг (0.14 ммоль, 51%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.58 с (6H, OMe), 6.70–6.77 м (2H, 4-MeOC₆H₄), 6.77–6.84 м (2H, 4-MeOC₆H₄), 7.20–7.37 м (5H, Ph, CH_{аром}), 7.43–7.51 м (2H, 4-MeOC₆H₄), 7.54–7.60 м (1H_{аром}), 7.66–7.71 м (1H_{аром}), 7.83–7.90 м (2H, Ph), 8.24–8.31 м (2H, 4-MeOC₆H₄), 8.53 уш.с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 529.19 (100) [$M + \text{H}$]⁺. Найдено, %: C 70.44; H 4.58; N 15.90. C₃₁H₂₄N₆O₃. Вычислено, %: C 70.39, H 4.51, N 15.87.

3-(*p*-Толил)-6-фенил-*N*-[4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил]-1,2,4-триазин-5-амин (4b). Выход 78 мг (0.16 ммоль, 59%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.42 с (3H, Me), 7.30–7.34 м (2H_{аром}), 7.46–7.52 м (5H, Ph, CH_{аром}), 7.51–7.59 м (3H, Ph), 7.75–7.78 м (2H, Ph), 7.86–7.89 м (2H_{аром}), 8.07–8.12 м (3H, NH, CH_{аром}), 8.36–8.39 м (2H_{аром}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 483.19 (100) [$M + \text{H}$]⁺. Найдено, %: C 74.67; H 4.60; N 17.42. C₃₀H₂₂N₆O. Вычислено, %: C 74.61, H 4.55, N 17.37.

Исходные 5-цианотриазины **1** получены по описанной ранее методике для схожих соединений [16].

3,6-Бис(4-метоксифенил)-1,2,4-триазин-5-карбонитрил (1a). Выход 60%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.92 с (6H, OMe), 7.05–7.10 м (2H, 4-MeOC₆H₄), 7.10–7.15 м (2H, 4-MeOC₆H₄), 8.10–8.14 м (2H, 4-MeOC₆H₄), 8.50–8.55 м (2H, 4-MeOC₆H₄). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 319.12 (100) [$M + \text{H}$]⁺. Найдено, %: C 67.91; H 4.43; N

17.60. C₁₈H₁₄N₄O₂. Вычислено, %: C 67.86, H 4.37, N 17.52.

3-(*p*-Толил)-6-фенил-1,2,4-триазин-5-карбонитрил (1b). Выход 64%. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 2.46 с (3H, Me), 7.47–7.52 м (2H, Tol), 7.67–7.73 м (3H, Ph), 8.04–8.11 м (2H, Ph), 8.38–8.43 м (2H, Tol). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 273.11 (100) [$M + \text{H}$]⁺. Найдено, %: C 74.98; H 4.44; N 20.58. C₁₇H₁₂N₄. Вычислено, %: C 74.92, H 4.39, N 20.51. $M + \text{H}$ 417.14.

Общая методика получения анилинов 2. К раствору соответствующего (5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)нитрофенила **3** (320 мг, 1.2 ммоль) в смеси метанол–ТГФ (9:1) был добавлен Pd/C (32 мг), и полученная смесь перемешивалась в атмосфере водорода при температуре 50–55°C и давлении 58 бар в течение 5 ч. Затем катализатор был отфильтрован, а растворитель был упарен при пониженном давлении. Продукт использовался на следующей стадии без дополнительной очистки.

3-(5-Фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)анилин (2a). Выход 261 мг (1.10 ммоль, 92%). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 5.53 уш.с (2H, NH₂), 6.81–6.83 м (1H, H⁶), 7.23–7.27 м (2H, H^{4,5}), 7.34 д.д (1H, H², 3J 1.1, 1.1 Гц), 7.61–7.68 м (3H, Ph), 8.07–8.12 м (2H, Ph). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 238.10 (100) [$M + \text{H}$]⁺. C₁₄H₁₁N₃O.

4-(5-Фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)анилин (2b). Выход 250 мг (1.05 ммоль, 88%). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 5.97 уш.с (2H, NH₂), 6.68–6.73 м (2H, H^{3,5}), 7.60–7.63 м (3H, Ph), 7.76–7.80 м (2H, H^{2,6}), 8.05–8.10 м (2H, Ph). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 238.10 (100) [$M + \text{H}$]⁺. C₁₄H₁₁N₃O.

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. Все остальные реагенты коммерчески доступны.

ВЫВОДЫ

Нами был предложен удобный синтетический подход к производным 1,2,4-триазинов, включающим фрагмент 1,3,4-оксадиазола, присоединён-

ный через аминифенильный линкер, как перспективным биологически активным кандидатам.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Совета по грантам при Президенте Российской Федерации (грант № МД-167.2021.1.3).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Криночкин Алексей Петрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6712-1136>

Гуда Маликарджуна Редди, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6275-3484>

Копчук Дмитрий Сергеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0397-4033>

Словеснова Наталья Валерьевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2814-1724>

Ковалев Игорь Сергеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0537-3274>

Савчук Мария Игоревна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5965-1527>

Штайц Ярослав Константинович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4786-5568>

Старновская Екатерина Сергеевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9679-8269>

Зырянов Григорий Васильевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9692-2346>

Чупахин Олег Николаевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1672-2476>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bajjika P., Akash M., Midhula C.C., Shadiha S.K. *Int. J. Adv. Res.* **2018**, 6, 1114–1122. doi 10.21474/IJAR01/6328
2. Nayak S.G., Poojary B. *Chemistry Africa*. **2019**, 2, 551–571. doi 10.1007/s42250-019-00084-9
3. Pitasse-Santos P., Sueth-Santiago V., Lima M.E.F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2018**, 29, 435–456. doi 10.21577/0103-5053.20170208
4. Misra U., Hitkari A., Sexena A.K., Gurtur S., Shenker K. *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, 31, 629–634. doi 10.1016/0223-5234(96)89559-6
5. Kumar D., Sundaree S., Johnson E.O., Shah K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 4492–4494. doi 10.1016/j.bmcl.2009.03.172
6. Ergun Y., Orhan O.F., Ozer U.G., Gisi G. *Eur. J. Pharmacol.* **2010**, 630, 74–78. doi 10.1016/j.ejphar.2009.12.021
7. Kumar K.A., Jayaroopa P., Kumar G.V. *Int. J. ChemTech. Res.* **2012**, 4, 1782–1791.
8. Liao B.-R., He H.-B., Yang L.-L., Gao L.-X., Chang L., Tang J., Li J.-Y., Li J., Yang F. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 83, 15–25. doi 10.1016/j.ejmech.2014.06.011
9. Kwak, Y.-S., Coppola G.M. Пат. WO200940410A1 (2009). *C.A.* **2009**, 150, 374536
10. Abdula Y., Gao L., He H., He Y., Li J., Li J., Tang J., Yang F., Yang L. Пат. CN104098526A (2014). *C.A.* **2014**, 161, 647230.
11. Sindhe M.A., Bodke Y.D., Kenchappa R., Telkar S., Chandrashekar A. *J. Chem. Biol.* **2016**, 9, 79–90. doi 10.1007/s12154-016-0153-9
12. Arshad M., Khan T.A., Khan M.A. *Int. J. Pharm. Sci. and Res.* **2014**, 5, 149–162.
13. Srinivasa Rao D., Pavan Kumar G.V., Pooja B., Hari-ka G., Anil Kumar Y., Sadasiva Rao G. *Der Chem. Sinica.* **2016**, 7, 101–130.
14. Shchegol'kov E.V., Khudina O.G., Ivanova A.E., Burgart Ya.V., Sadchikova E.V., Kravchenko M.A., Saloutin V.I. *Pharm. Chem. J.* **2014**, 48, 383–386. doi 10.1007/s11094-014-1115-6
15. Huang, J.J. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2293–2298. doi 10.1021/jo00213a019
16. Кожевников Д.Н., Кожевников В.Н., Ковалев 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
17. Rykowski A., Branowska D., Makosza M., Van Ly P. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 1567–1571. doi 10.1002/jhet.5570330603
18. Ohba S., Konno S., Yamanaka H. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 486–488. doi 10.1248/cpb.39.486
19. Кожевников Д.Н., Ковалев И.С., Прохоров А.М., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. *Изв. АН, Сер. Хим.* **2003**, 1504–1510. [Kozhevnikov D.N., Kovalev I.S., Prokhorov A.M., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *Russ. Chem. Bull.* **2003**, 52, 1588–1594.] doi 10.1023/A:1025601311393
20. Kопchuk D.S., Chepchugov N.V., Kovalev I.S., Sant-ra 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
21. Kopchuk 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
 22. Kopchuk D.S., Shtaitz Ya.K., Savchuk M.I., Starnovskaya E.S., Nosova E.V., Taniya O.S., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *AIP Conf. Proc.* **2020**, 2280, 040025-1-040025-3. doi 10.1063/5.0018683
 23. Rammohan A., Reddy G.M., Krinochkin A.P., Kopchuk D.S., Savchuk M.I., Shtaitz Ya.K., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *Synth. Commun.* **2021**, 51, 256–262. doi 10.1080/00397911.2020.1823993
 24. 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. *ЖОрХ.* **2021**, 57, 597–600. [Krinochkin A.P., Guda M.R., Kopchuk D.S., Shtaitz Ya.K., Starnovskaya E.S., Savchuk M.I., Rybakova S.S., Zyryanov G.V., Chupakhin O.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, 57, 675–677.] doi 10.31857/S0514749221040170
 25. Bebbington D., Binch H., Charrier J.-D., Everitt S., Golec J., Kay D., Knechtel R., Miller A., Pierard F. Пат. US20049981A1 (**2004**). *C.A.* **2003**, 139, 255408.
 26. Davis R.L., Herbert M.R., Hoffman T.Z., Kahraman M., Pinkerton A.B., Thayer A.M. Пат. WO200711721A1 (**2007**). *C.A.* **2007**, 146, 184500.
 27. Chupakhin O.N., Rusinov V.L., Ulomsky E.N., Kojevnikov D.N., Neunhoeffler H. *Mend. Commun.* **1997**, 7, 66–67. doi 10.1070/MC1997v007n02ABEH000700
 28. Blackhall A., Brydon D.L., Saga A.J.G., Smith D.M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* **1980**, 773–777. doi 10.1039/P29800000773
 29. Rezaee E., Hedayati M., Rad Laleh Hoghooghi, Kiani A., Shahhosseini S., Faizi M., Tabatabai S.A. *Lett. Drug Des. Discov.* **2014**, 11, 721–730. doi 10.2174/1570180811666140220005530
 30. 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., Kopchuk 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

The Effective Synthetic Route to the 1,2,4-Triazines with 2-(Aminophenyl)-1,3,4-oxadiazole Moieties at C⁵ Position

A. P. Krinochkin^{a, b}, M. R. Guda^a, D. S. Kopchuk^{a, b}, N. V. Slovesnova^{a, b, c},
I. S. Kovalev^a, M. I. Savchuk^{a, b}, Ya. K. Shtaitz^a, E. S. Starnovskaya^{a, b},
G. V. Zyryanov^{a, b, *}, and O. N. Chupakhin^{a, b}

^a 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

^c Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
ul. Repina, 3, Yekaterinburg, 620028 Russia

Received May 23, 2021; revised June 10, 2021; accepted June 14, 2021

The possibility of the synthesis of the 1,2,4-triazines with 2-(aminophenyl)-1,3,4-oxadiazole moieties at C⁵ position by nucleophilic *ipso*-substitution of cyanogroup under solvent-free conditions has been demonstrated. It has been shown that the reaction occurs regardless of the position of the amino group (*para*- or *meta*-) in the aromatic substituent of 1,3,4-oxadiazole.

Keywords: 2-(aminophenyl)-1,3,4-oxadiazoles, 5-cyano-1,2,4-triazines, *ipso*-substitution, solvent-free reactions