Том 58, номер 5, 2022

Одноэлектронный перенос при димеризации феноксильных радикалов *Томилин О.Б., Бояркина О.В., Танасейчук Б.С.*



Алкилирование малононитрила и его димера α-бромкетонами Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталев В.Н., Ненайденко В.Г.







459

Синтез и антиаминоксидазная активность 2-(3-иминоизоиндол-1-илиден)-2-арилацетонитрилов Григорьева А.И., Шетнев А.А., Котов А.Д., Ивановский С.А., Anél Petzer, Jacobus P. Petzer



Синтез и химические превращения *N*-адамантилированных амидов *Климочкин Ю.Н., Ивлева Е.А.*



Особенности восстановления 7-нитро-9-R-2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]бензимидазолов SnCl₂ в соляной кислоте Сочнев В.С., Кузьменко Т.А., Морковник А.С., Кощиенко Ю.В. 495



476

Синтез производных 1-(адамантил-1)-2-[4-(1*Н*-имидазол-1-илметил)фенокси]этанона Данилин А.А., Гузман В.Л., Басанцев А.В., Голованов А.А., Пурыгин П.П.



Синтез этиловых эфиров 13,14-дегидро-16-арилоксипроизводных 11-дезоксипростагландина E₁ Иванова Н.А., Шавалеева Г.А., Мифтахов М.С.



Синтез и противомикробная активность новых пиразольных производных на основе халконов Мартинкевич Д.С., Чернявская Е.Ф., Ахрамович Т.И., Тарасевич В.А.



Селективное гидрирование 1,3-пентадиена на моно- и биметаллических никелевых и палладиевых катализаторах Кустов Л.М., Тарасов А.Л., Кустов А.Л. 526



Внутримолекулярная циклизация *орто*-замещенных халконов в присутствии комплексов палладия с хиральными бисфосфиновыми лигандами

Ашаткина М.А., Резников А.Н., Климочкин Ю.Н.



Гидрирование 3-метил-3-бутен-1-ил ацетата до спиртов в присутствии биметаллических Си–Рt катализаторов Стрекалова А.А., Шестеркина А.А., Шувалова Е.В., Correia C.R.D., Кустов Л.М. 543



КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Синтез 2,3-азиридинилпроизводного D-карвона Селезнева Н.К., Сунагатуллина Г.Р., Валиуллина З.Р., Мифтахов М.С.



548

-

АВТОРЫ ВЫПУСКА

Anél Petzer	476	Дяченко В.Д.	459	Ненайденко В.Г.	469
Boqing Xu	526	Дяченко В.Д.	469	Пурыгин П.П.	502
Boqing Xu	543	Дяченко И.В.	459	Резников А.Н.	532
Correia C.R.D.	543	Дяченко И.В.	469	Селезнева Н К	548
Jacobus P. Petzer	476	Иванова Н.А.	509	Courses B C	405
Xuezhi Duan	526	Ивановский С.А.	476		493
Xuezhi Duan	543	Ивлева Е.А.	484	Стрекалова А.А.	543
Yanhui Yang	526	Климочкин Ю.Н.	484	Сунагатуллина Г.Р.	548
Yanhui Yang	543	Климочкин Ю.Н.	532	Танасейчук Б.С.	447
Ахрамович Т.И.	516	Котов А.Д.	476	Тарасевич В.А.	516
Ашаткина М.А.	532	Кощиенко Ю.В.	495	Тарасов А.Л.	526
Басанцев А.В.	502	Кузьменко Т.А.	495	Томилин О.Б.	447
Бояркина О.В.	447	Кустов А.Л.	526	Хрусталев В Н	459
Валиуллина З.Р.	548	Кустов Л.М.	526	Ynycranep B H	169
Голованов А.А.	502	Кустов Л.М.	543		409
Григорьева А.И.	476	Мартинкевич Д.С.	516	Чернявская Е.Ф.	516
Гузман В.Л.	502	Мифтахов М.С.	509	Шавалеева Г.А.	509
Данилин А.А.	502	Мифтахов М.С.	548	Шестеркина А.А.	543
Дороватовский П.В.	459	Морковник А.С.	495	Шетнев А.А.	476
Дороватовский П.В.	469	Ненайденко В.Г.	459	Шувалова Е.В.	543

ДИСКУССИЯ

УДК 547.12

ОДНОЭЛЕКТРОННЫЙ ПЕРЕНОС ПРИ ДИМЕРИЗАЦИИ ФЕНОКСИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ

© 2022 г. О. Б. Томилин*, О. В. Бояркина, Б. С. Танасейчук

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

*e-mail: tomilinob@mail.ru

Поступила в редакцию 02.11.2021 г. После доработки 13.12.2021 г. Принята к публикации 16.12.2021 г.

Реализация стадии одноэлектронного переноса при димеризации феноксильных радикалов подтверждена проведенными квантово-химическими расчетами. Одноэлектронный перенос осуществляется на определенном расстоянии между взаимодействующими атомами, которое превышает длину образующейся химической связи. Образовавшееся новое состояние электронной структуры реагирующей системы определяет направление димеризации благодаря кулоновским взаимодействиям. На возможность осуществления одноэлектронного переноса существенное влияние оказывают стерические факторы и полярность растворителя.

Ключевые слова: феноксильные радикалы, симметричная и несимметричная димеризация, одноэлектронный перенос, катион-радикал, ионная пара, кулоновское взаимодействие, координата реакции

DOI: 10.31857/S0514749222050019, EDN: CTFLCJ

ВВЕДЕНИЕ

Реакционная способность органических соединений обуславливает протекание реакций электрофильного и нуклеофильного присоединения за счет кулоновского взаимодействия разноименно заряженных атомов реагентов, а также радикального присоединения, основанного на взаимодействии атомов с высокой плотностью неспаренного электрона. Если кулоновское взаимодействие разноименных эффективных зарядов атомов реагентов представляет собой одно из фундаментальных физических взаимодействий, то взаимодействие атомов молекул с высокой плотностью неспаренного электрона не имеет фундаментального физического обоснования.

Считаем, что взаимодействие органических радикальных соединений представляет собой одноэлектронный перенос от молекулы субстрата к реагенту или наоборот с последующим кулоновским взаимодействием образующихся эффективных зарядов на атомах реагирующих молекул.

Показано [1], что несимметричная димеризация дифениламинила и трифенилметила протекает в результате одноэлектронного переноса по донорно-акцепторному типу (схема 1).

Этот результат не вызывает серьезных возражений, так как именно несимметричность реагирующей системы обеспечивает возможность донорно-акцепторного взаимодействия. Как правило [2–4], несимметричной димеризации органических стабильных радикалов способствует наличие малополярных или неполярных растворителей, что обеспечивает условия взаимодействия, близкие к условиям взаимодействия в модели изолированных молекул.

Схема 1



Однако в случае симметричной димеризации органических стабильных радикалов существует тождественность донорно-акцепторных свойств реагирующих атомов, что и является причиной постулирования особого вида взаимодействия атомов с наибольшей плотностью неспаренного электрона. Описание механизма симметричной димеризации в рамках кулоновского взаимодействия возможно, если предположить, что в реальных условиях симметрично димеризующиеся радикалы имеют различную электронную структуру.

Образование симметричных и несимметричных димеров пространственно-затрудненных феноксильных радикалов во многом обусловлено особенностями их строения. Самым простым и доступным методом синтеза феноксилов является окисление фенолов одноэлектронными окислителями: либо оксидами металлов Ag₂O, MnO₂, PbO₂ в неполярных растворителях, либо феррицианидом калия в щелочной среде.

Независимо от вида окислителя фенолов 1 возможно образование как симметричного, так и несимметричного димера. Так, при окислении [5] 2,6-ди-*трет*-бутилфенола феррицианидом калия в щелочной среде был получен симметричный димер 2 – 3,3',5,5'-тетра-*трет*-бутил-1,1'дигидро-2,5,2',5'-бис-циклогексадиен-4,4'-дион. Данный димер и продукт его дальнейшего окисления – дифенохинон 3 – были получены также [6] при использовании в качестве окислителя оксида серебра в бензоле, при этом наличие кислорода не оказывает влияния на это взаимодействие (схема 2).

При изучении окисления замещенных фенолов одноэлектронными окислителями было установлено [7], что наличие пространственно-объемных заместителей ($R^1 = i$ -Bu, *t*-Bu, *i*-Pr, $R^2 =$ H) способствует преимущественному образованию 4,4-дифенохинонов **3**. Однако уменьшение пространственных затруднений при атаке атома кислорода, например, за счет метильной группы ($R^1 = Me, R^2 = H$), приводит к образованию полифеноловых эфиров **5**, которые образуются из простых хиноловых эфиров **4** – продуктов несимметричной димеризации феноксильных радикалов (схема 3).

Способность образовывать хиноловые эфиры 4 также характерна, например, для 2,4,6-трифенилфеноксила, 4-метокси-2,6-дифенилфеноксила, 2,6-ди-*трет*-бутил-4-фенилфеноксила, 2,5-ди*трет*-бутил-4-метоксифеноксила [8–11].

При окислении фенолов со свободными *орто*положениями образуются *орто-орто*, *орто*атом кислорода О димеры [10, 12], например,4,4',5,5'-тетраметокси-2,2'-дифенохинон при окислении 3,4-диметоксифенола феррицианидом калия в щелочной среде.

Полученные при окислении 4-фенил-2,6ди-*трет*-бутилфенола и 2,4,6-три-*трет*-бутилфенола щелочным феррицианидом калия радикалы не образуют димеров, но взаимодействуют с кис-





лородом с образованием соответствующих пероксидов [13, 14].

Воздействие [15–18] на фенолы различных окислителей и ионизирующего излучения в полярных и неполярных растворителях приводит к образованию на первой стадии катион-радикала фенола,который регистрируется инструментальными методами, и его последующей трансформации в стабильный феноксильный радикал (схема 4).

В различных растворителях катион-радикалы, как заряженные частицы, могут быть ассоциированы в ионные пары. Так, например, изучено [19– 21] влияние природы растворителя на образование стабильных катион-радикалов ряда ароматических аминов. Согласно проведенным исследованиям, в растворителях с относительно высокой диэлектрической проницаемостью (CH₃CN, C₂H₄Cl₂) наблюдается ассоциация катион-радикальных солей в сольватно разделенные ионные пары, константа диссоциации которых уменьшается с уменьшением величины диэлектрической проницаемости. В хлорбензоле, анизоле образуются контактные ионные пары.

Делокализация заряда по катион-радикальному остову и увеличение размера аниона уменьшают электростатическое взаимодействие между ионами. В целом, наличие этого электростатического взаимодействия оказывает возмущающее действие на электронную структуру катион-радикалов, что проявляется, например, в смещении частот поглощения. Причем, чем более тесно связан катион-радикал с анионом, тем более значительно данное воздействие.

Анионом в ионной паре катион-радикала фенола может быть гидроксильная группа щелочного раствора при окислении феррицианидом натрия или калия. Гидроксильная группа ионной пары может быть образована в процессе окисления оксидами PbO₂, Ag_2O и др. Согласно [6], при окислении 2,4,6-три-*трет*-бутилфенола оксидом серебра часть кислорода, которая в конечном итоге попадает в образующийся пероксид, поступает непосредственно из Ag_2O . Возможными ионными парами, образующимися с участием катион-радикала фенола, являются ArOH⁺OH⁻, ArONa⁺OH⁻. Известно, что феноляты обладают более выраженными электронодонорными свойствами, чем фенолы.

Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что симметричный димер является продуктом взаимодействия ионной пары катион-радикала фенола и образовавшегося феноксильного радикала (схема 5).





 $R^1 = H$, Me, OMe, Ph; $R^2 = H$, OMe.





Исследованию взаимодействия органических радикалов на примере димеризации различных феноксильных радикалов посвящена настоящая работа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для системности исследования закономерностей димеризации феноксильных радикалов первоначально рассмотрено взаимодействие ионной пары катион-радикала фенола и феноксильного раликала для $R^1 = t$ -Ви и $R^2 = H$ (схемы 6–8).

Оценку процесса одноэлектронного переноса проводили на основе величины Рфен, определяемой как суммарная спиновая плотность на атомах феноксильной части реагирующей системы:

$$P_{\text{фен}} = \sum_{i} P_{i},\tag{1}$$

где $P_{\phi e \mu}$ – суммарная спиновая плотность на атомах феноксильной части димера; P_i – спиновая плотность *i*-го атома феноксильной части димера.

На рис. 1 представлено изменение величины $P_{\phi e H}$ в зависимости от координаты реакции $R_{\rm CC}^{12}$ (\hat{R}_{CO}) при мультиплетности M = 3 для димеров 7 и 16.

Отметим, что аналогичная зависимость величины P_{deh} от координаты реакции $R_{\text{CC}}^{1\,2}$ для димера 7 характерна для димеров 8, 9, 13-15. Уменьшение величины $P_{\text{фен}}$ при уменьшении координаты реакции R характерно для димеров 10-12, 16-18.

Схема 6



 $R^{1} = t$ -Bu, Ph; $R^{2} = H$, *t*-Bu, Ph.



 R^2

 \mathbb{R}^1

 R^2



Как следует из полученных данных, в интервале расстояний 1.5 Å < R < 1.8 Å для димеров 7, 8 и в интервале 1.5 Å < R < 2 Å для димеров 9, 13-15, происходит увеличение суммарной спиновой плотности P_{deh} от 1.00 до 2.00 а.е., что может быть интерпретировано как одноэлектронный перенос от ионной пары катион-радикала фенола к феноксильной части образующегося димера. Для

Схема 8





Рис. 1. Суммарная спиновая плотность $P_{\phi e H}$ на атомах феноксильной части димеров 7 и **16** (R¹ = *t*-Bu, R² = H) в зависимости от координаты реакции $R_{CC}^{1,2}$ (R_{CO}) при мультиплетности M = 3

димеров 10–12, 17 в интервале 1.5 Å $\leq R \leq 2$ Å и для димеров 16, 18 в интервале 1.5 Å $\leq R \leq$ 1.65 Å происходит уменьшение величины $P_{\phi e H}$ от 1.00 до 0.00 а.е. и, соответственно, осуществляется одноэлектронный перенос от феноксильного радикала к ионной паре катион-радикала фенола. Изменение направления одноэлектронного переноса не вызывает удивления, так как энергии энергии верхней занятой спин-орбитали (B3CO) и нижней вакантной спин-орбитали (HBCO) феноксильного радикала и ионной пары катион-радикала фенола незначительно отличаются (см. экспериментальную часть).



Рис. 2. Зависимость полной энергии E_{tot} от величины координаты реакции $R_{CC}^{1,2}$ при мультиплетности M = 3 (светлые знаки) и M = 1 (затемненные знаки) для реагирующих систем 7–9 ($R^1 = t$ -Bu, $R^2 = H$)

Участвующие во взаимодействии атомы углерода и кислорода имеют отрицательные эффективные заряды q, величины которых мало изменяются с изменением координаты реакции *R*. Например, для димера 7 при $R_{CC}^{1,2} = 3.06$ Å значения q_C^1 и q_C^2 составляют –0.102 и –0.106 а.е.з., при $R_{CC}^{1,2} = 1.69$ Å составляют –0.220 и –0.224 а.е.з., при $R_{CC}^{1,2} = 1.4$ Å составляют –0.217 и –0.224 а.е.з., соответственно.

Однако это обстоятельство не следует понимать как запрет на взаимодействие при димеризации изза кулоновского отталкивания. Реакционная зона взаимодействия включает и другие близколежащие атомы, имеющие разноименные эффективные заряды. Поэтому суммарную оценку возможности взаимодействия можно устанавливать только по изменению величины полной энергии E_{tot} реагирующих систем 7–18 от величины R, зависимость которой представлена на рис. 2–4, для мультиплетности M = 1 при 1.4 Å $\leq R_{CC}^{12} \leq 1.8$ Å и для мультиплетности M = 3 при 1.4 Å $\leq R_{CC}^{12} \leq 3.0$ Å.

Как видно из рис. 2, при уменьшении величины $R_{\rm CC}^{1,2}$ происходит увеличение полной энергии $E_{\rm tot}$ Однако одноэлектронный перенос изменяет электронную структуру реагирующей системы, а также ее мультиплетность, которая становится равной M = 1. Изменение мультиплетности для систем 7 и 9 приводит к уменьшению полной энергии $E_{\rm tot}$, для системы 8 – к увеличению значений ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 5 2022 E_{tot} . Сходное изменение величины E_{tot} наблюдается при несимметричной димеризации радикалов с образованием в димерах **10–15** С–С связи, как это показано на рис. 3.

Образование при несимметричной димеризации связи С–О также предполагает одноэлектронный перенос, изменяющий мультиплетность реагирующей системы, с последующим кулоновским взаимодействием эффективных зарядов ее атомов. Любопытно отметить, что в радикалах 16–18 происходит перенос электрона от феноксильной части реагирующей системы к ионной паре катион-радикала фенола (рис. 1) с последующим образованием димера (схема 9).

Как видно из рис. 4, изменение величины E_{tot} при несимметричной димеризации с образованием С–О связи и при аналогичной димеризации с образованием С–С связи сходно.

Представленные на рис. 1–4 результаты расчетов показывают, что существует набор различных донорно-акцепторных взаимодействий при димеризации рассмотренных систем 7–18. Однако выбор реальных процессов будет обуславлен единой зависимостью энергии E_{tot} от величины координаты реакции R_{CC}^{12} (R_{CO}), которая позволит оценить величины соответствующих активационных барьеров. В связи с тем, что туннелирование электрона (одноэлектронный перенос) имеет определенную протяженность потенциального барьера, построение такой зависимости с изменением мультиплетности в реагирующей системе представляет собой



Рис. 3. Зависимость полной энергии E_{tot} от величины координаты реакции $R_{\text{C}C}^{1/2}$ при мультиплетности M = 3 (светлые знаки) и M = 1 (затемненные знаки) для реагирующих систем **10–12** ($R^1 = t$ -Bu, $R^2 = H$)

самостоятельную теоретическую задачу, которая не имеет строгого решения. Ее качественным решением может быть вычисление величины ΔE по уравнению:

$$\Delta E = E_{\text{totmin (димера)}} - E_{\text{totmin (реагирующей системы)}}, \quad (2)$$

где $E_{\text{totmin} (димера)}$ — минимальное значение E_{tot} (E_{totmin}) с мультиплетностью M = 1; $E_{\text{totmin} (\text{реагиру$ $ющей системы)}$ — значение суммы E_{tot} феноксильного радикала и ионной пары катион-радикала фенола в изолированном состоянии, что предполагает отсутствие взаимодействия между ними. Если величина $\Delta E < 0$, то протекание реакции по данному пути энергетически предпочтительно, так как в этом случае реализуется относительно незначи-

Схема 9





Рис. 4. Зависимость полной энергии E_{tot} от величины координаты реакции R_{CO} при мультиплетности M = 3 (светлые знаки) и M = 1 (затемненные знаки) реагирующих систем **16–18** ($\mathbb{R}^1 = t$ -Bu, $\mathbb{R}^2 = \mathbb{H}$)

тельный активационный барьер. Увеличение по абсолютной величине отрицательной величины ΔE обуславливает уменьшение энергии активации. Если $\Delta E > 0$, протекание реакции энергетически невыгодно из-за большого активационного барьера.

В табл. 1 представлены сводные данные, указывающие направления одноэлектронного переноса между атомами в реагирующих системах 7–18, величины минимумов полной энергии E_{totmin} образующихся димеров и величины ΔE .

Как видно из табл. 1, наиболее вероятными реакциями димеризации с переносом электрона являются реакции, приводящие к симметричному димеру 7 по схеме 5 и несимметричному димеру 16 по схеме 9 ($R^1 = t$ -Ви, $R^2 = H$). Величина ΔE (димера 7) меньше величины ΔE (димера 16), поэтому образование симметричного димера 7 более предпочтительно, что соответствует экспериментальным данным [5, 6]. Согласно [5, 6], при окислении 2,6-ди-трет-бутилфенола происходит необратимая димеризация с образованием димера 7 и продукта его дальнейшего окисления – дифенохинона 3. Образование несимметричного димера 16 будет зависеть от кислотности реакционной среды. Кроме того, возможно незначительное образование несимметричных димеров 12 и 15, когда донорами и акцепторами электрона являются атомы пара- и орто-положений как ионной пары катион-радикала фенола, так и феноксильного радикала. Этот результат может быть обусловлен существованием устойчивых резонансных структур с локализацией неспаренного электрона именно в этих положениях, как показано на схеме 10.

Отметим, что донорно-акцепторные свойства рассматриваемых реагирующих систем 7–18 достаточно близки между собой, поэтому характер заместителя на реагирующем атоме углерода может оказывать принципиальное влияние на на-

Димер	Направление переноса электрона	E_{totmin} , a.e. (R_{min} , Å)	ΔE , a.e.	Димер	Направление переноса электрона	E_{totmin} , a.e. $(R_{\text{min}}, \text{\AA})$	ΔE , a.e.
7	napa → napa	-1317.917 (1.62)	-0.014	13	орто → мета	_a	_
8	мета → мета	_	_	14	пара → мета	_	_
9	$opmo \rightarrow opmo$	-1317.854 (1.69)	0.049	15	$napa \rightarrow opmo$	-1317.904 (1.62)	-0.001
10	мета ← пара	-1317.869 (1.69)	0.034	16	<i>пара</i> ← атом кислоро- да О	-1317.912 (1.47)	-0.008
11	мета ← орто	-1317.835 (1.69)	0.069	17	мета ← О	_	_
12	opmo ← napa	-1317.905 (1.62)	-0.002	18	$opmo \leftarrow O$	-1317.874 (1.54)	0.030

Таблица 1. Направления одноэлектронного переноса (ионная пара катион-радикала фенола \leftrightarrow феноксил), величины E_{totmin} (M = 1), ΔE и координаты реакции R_{min} реагирующих систем 7–18 ($\mathbb{R}^1 = t$ -Bu, $\mathbb{R}^2 = \mathbb{H}$)

^а Прочерками отмечены реагирующие системы, в которых величины полной энергии E_{tot} (M = 1) превышают значения E_{tot} (M = 3) или не отмечается минимум E_{tot} (M = 1) образующихся димеров.





правление одноэлектронного переноса и, следовательно, на продукты димеризации. Рассмотрим влияние заместителей в феноксильных радикалах на их димеризацию (табл. 2).

Как видно из данных, представленных в табл. 2, в рассматриваемой серии реагирующих систем 7–18 ($\mathbb{R}^1 = \mathbb{P}h$, $\mathbb{R}^2 = \mathbb{H}$) димеры 7 и 16 имеют отрицательные величины ΔE . Данное заключение соответствует экспериментальным данным [22], согласно которым в кислых средах, способствующих образованию катион-радикалов и ионных пар, образуется преимущественно димер 7, в неполярных растворителях – димер 16 в соответствии со схемами 5 и 9. Особых результатов по димеризации феноксильных радикалов следует ожидать в случае, когда *орто-* и *пара-*положения радикала заняты объемными заместителями $R^1 = R^2 = t$ -Bu, Ph. Предварительно отметим, что, как отмечалось выше (рис. 1), одноэлектронный перенос между атомами углерода в реагирующей системе осуществляется при бо́льших межатомных расстояниях, чем одноэлектронный перенос между атомами кислорода и углерода. Именно по этой причине 2,4-ди-*трет*-бутилфеноксильный радикал образует только симметричные димеры в *пара-пара*-положениях. Димеры с образованием С–О связей для данного радикала нехарактерны, несмотря на то,

Димер	Направление переноса электрона	E_{totmin} , a.e. (R_{min} , Å)	ΔE , a.e.	Димер	Направление переноса электрона	E_{totmin} , a.e. (R_{min} , Å)	ΔE , a.e.
7	$napa \rightarrow napa$	-1612.942 (1.62)	-0.002	13	орто → мета	-1612.889 (1.62)	0.051
8	мета → мета	_	_	14	пара → мета	-1612.899 (1.62)	0.041
9	$opmo \leftarrow opmo$	-1612.907 (1.62)	0.033	15	$napa \rightarrow opmo$	-1612.935 (1.62)	0.005
10	мета ← пара	-1612.906 (1.62)	0.034	16	<i>пара</i> ← атом кислоро- да О	-1612.960 (1.47)	-0.019
11	мета ← орто	-1612.890 (1.69)	0.050	17	мета ← О	_	_
12	opmo ← napa	-1612.936 (1.62)	0.004	18	$opmo \leftarrow O$	-1612.937 (1.54)	0.004

Таблица 2. Направления одноэлектронного переноса (ионная пара катион-радикала фенола ↔ феноксил), величины E_{totmin} (M = 1), ΔE и координаты реакции R_{min} реагирующих систем 7–18 ($R^1 = Ph$, $R^2 = H$)

что $\Delta E < 0$, так как сближение на более короткое межатомное расстояние требует больших энергетических затрат.

Фенильная группа создает меньшие стерические препятствия по сравнению с *трет*-бутильной группой, поэтому 2,4-дифенилфеноксил может в зависимости от условий, как указывалось выше, образовывать димеры с участием и С–С, и С–О связей [22].

Как видно из табл. 3, в рассматриваемой серии реагирующих систем возможен одноэлектронный перенос при расстояниях 1.5 Å $< R_{\rm CC}^{1.2} < 2.0$ Å и 1.5 Å $< R_{\rm CO} < 1.65$ Å для R¹ = R² = *t*-Bu и 1.5 Å $< R_{\rm CC}^{1.2} < 1.9$ Å и 1.5 Å $< R_{\rm CO} < 1.7$ Å для R¹ = R² = *p*. Однако существующие стерические препятствия обуславливают для радикалов R¹ = R² = *t*-Bu достаточно значимые положительные значения ΔE , что свидетельствует об отсутствии способности к димеризации данного радикала. Так называемый синий ароксил – 2,4,6-три-*трет*-бутилфеноксил – не образует димеров, существует в виде мономера как в растворах, так и в твердом состоянии [13].

Системы с $R^1 = R^2 = Ph$ также имеют положительные значения ΔE , однако величина ΔE существенно мала при несимметричной димеризации с образованием С–О связи в димерах **16** и **18** в соответствии со схемой 9. Экспериментально установлено образование 2,4,6-трифенилфеноксилом димера **16**, который легко диссоциирует в растворе на радикалы [8].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Рассмотрены фенолы **1**, в которых $R^1 = t$ -Ви, Ph, $R^2 = H$, *t*-Ви, Ph. Для изучения строения ионной пары катион-радикала фенола ($R^1 = t$ -Ви, $R^2 = H$) исходное расстояние d_1 было задано ~3 Å, длина связи d_2 составляла 0.980 Å, $d_3 = 1.346$ Å (схема 5).

Однако после проведения оптимизации длины связи составили: $d_1 = 0.984$ Å, $d_2 = 1.805$ Å, $d_3 = 1.293$ Å. Максимальная плотность неспаренного электрона ионной пары сконцентрирована на атоме кислорода фенольного фрагмента p(O) = 0.432 а.е., а также на атомах бензольного кольца: $p(C^2) = 0.293$ а.е., $p(C^4) = 0.381$ а.е., $p(C^6) = 0.330$ а.е. Сходное распределение электронной плотности характерно для 2,6-ди-*трет*-бутилфеноксила: p(O) = 0.467 а.е., $p(C^2) = p(C^6) = 0.321$ а.е., $p(C^4) = 0.394$ а.е.

Значение энергии ВЗСО и НВСО для ионной пары составляет –0.226 и –0.138 а.е., соответственно. Для 2,4-ди-*трет*-бутилфеноксила эти величины составляют –0.217 и –0.126 а.е. Представленные результаты свидетельствуют о благоприятных условиях для реализации донорно-акцепторного вза-имодействия.

	$R^1 = R^2$	= t-Bu		$R^1 = R^2 = Ph$			
Димер	Направление переноса электрона	E_{totmin} , a.e. $(R_{\min}, \text{\AA})$	ΔE , a.e.	Направление переноса электрона	E_{totmin} , a.e. $(R_{\min}, \text{\AA})$	ΔE , a.e.	
7	$napa \rightarrow napa$	-1632.061 (1.69)	0.051	napa ← napa	-2074.616 (1.69)	0.046	
9	$opmo \rightarrow opmo$	-1632.052 (1.69)	0.060	opmo ← opmo	-2074.622 (1.62)	0.040	
12	opmo ← napa	-1632.064 (1.69)	0.048	opmo ← napa	-2074.621 (1.69)	0.041	
15	$napa \rightarrow opmo$	-1632.054 (1.69)	0.058	$napa \rightarrow opmo$	-2074.619 (1.69)	0.043	
16	$napa \rightarrow$ атом кислорода О	-1632.072 (1.54)	0.040	napa ← O	-2074.656 (1.54)	0.006	
18	<i>opmo</i> ← O	-1632.074 (1.54)	0.038	$opmo \leftarrow O$	-2074.655 (1.54)	0.007	

Таблица 3. Направления одноэлектронного переноса (ионная пара катион-радикала фенола ↔ феноксил), величины E_{totmin} (M = 1), ΔE и координаты реакции R_{min} реагирующих систем 7, 9, 12, 15, 16, 18 ($\mathbb{R}^1 = \mathbb{R}^2 = t$ -Bu, Ph)

Аналогично подходу [1], исследовано изменение характеристик электронного строения взаимодействующих радикалов в зависимости от реакционных координат. На схеме 6 представлены рассмотренные реагирующие системы 7-9 при симметричной димеризации феноксильного радикала и родственной ионной пары катион-радикала. Пунктирными линиями показаны координаты реакции R путей взаимодействия радикалов.

Расчет электронного строения реагирующих систем проводили при пошаговом изменении координаты реакции $R_{\rm CC}^{12}$ с последующей оптимизацией всех остальных геометрических параметров. Величина *R* изменялась в интервале 3.00–1.40 Å с шагом 0.07 Å. Так как рассматриваемые реагирующие системы являются бирадикалами, мультиплетность всей реагирующей системы M = 3.

Для несимметричной димеризации рассмотрены возможные реагирующие системы с координатами реакции $R_{CC}^{1,2}$ и R_{CO} , представленные на схемах 7 и 8.

Расчеты электронной структуры реагирующих систем проводили методом функционала плотности DFT с использованием гибридного функционала UB3LYP [23] в базисе 6-31G [24] из пакета прикладных программ Orca [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся в литературе экспериментальные данные по димеризации феноксильных радикалов обобщают механизмы реакций, включающие стадии одноэлектронного переноса. Реализация стадии одноэлектронного переноса подтверждена проведенными расчетами электронной структуры реагирующих систем с использованием современных методов квантовой химии.

На реализацию одноэлектронного переноса при димеризации феноксильных радикалов как донорно-акцепторного взаимодействия существенное влияние оказывает полярность растворителя, его способность образовывать сольваты с частью взаимодействующих радикалов. Как показано выше, одноэлектронный перенос осуществляется на определенном расстоянии между взаимодействующими атомами, которое превышает длину образующейся химической связи, поэтому расстояние для одноэлектронного переноса существенно зависит от стерических факторов.

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 5 2022

В совокупности полученные результаты на классе феноксильных радикалов свидетельствуют о том, что взаимодействие органических радикальных соединений представляет собой одноэлектронный перенос от молекулы субстрата к реагенту или наоборот с последующим кулоновским взаимодействием эффективных зарядов на атомах реагирующих молекул.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Томилин О.Б., Бояркина О.В., Танасейчук Б.С. *ЖОрХ.* 2021, *57*, 474–484. [Tomilin O.B., Boyarkina O.V., Tanaseichuk B.S. *Russ. J. Org. Chem.* 2021, *57*, 506–514.] doi 10.1134/S1070428021040023
- Welzel P., Dietz C., Echardt G. Chem. Ber. 1975, 108, 3550–3565. doi 10.1002/cber.19751081117
- White D.M., Sonnenberg J. J. Am. Chem. Soc. 1966, 88, 3825–3829. doi 10.1021/ja00968a027
- Lankamp H., Nauta W.Th., MacLean C. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 249–254. doi 10.1016/S0040-4039(00)75598-5
- 5. Kharasch M.S., Joshi B.S. J. Org. Chem. 1957, 22, 1435–1443. doi 10.1021/jo01362a033
- Blachard H. J. Org. Chem. 1960, 25, 264–266. doi 10.1021/jo01072a605
- Bruce J.M., Paulley S.E. Polymer. 1969, 10, 701–705. doi 10.1016/0032-3861(69)90089-5
- Dimroth K., Kalk F., Neubauer G. Chem. Ber. 1957, 90, 2058–2071. doi 10.1002/cber.19570900952
- Müller E., Schick A., Mayer R. Chem. Ber. 1960, 93, 2649–2662. doi 10.1002/cber.19600931133
- Adderley C.J.R., Hewgil F.R. J. Chem. Soc. C. 1968, 1434–1438. doi 10.1039/J39680001434
- De Jonge C.R.H.I., van der Maeden F.P.B., Biemond M.E.F., Huysmans W.G.B., Mijs W.J. J. Polym. Sci., Polym. Symp. 1976, 57, 197–204. doi 10.1002/ polc.5070570123
- 12. Hewgill F.R., Middleton B.S. J. Chem. Soc. 1965, 2914–2921. doi 10.1039/JR9650002914
- Cook C.D., Woodworth R.C. J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 6242–6244. doi 10.1021/ja01120a040
- Müller E., Schick A., Scheffler K. Chem. Ber. 1959, 92, 474–482. doi 10.1002/cber.19590920232
- Ganapathi M.R., Hermann R., Naumov S., Brede O. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2000, 2, 4947–4955. doi 10.1039/B005864P

- Gadosy T.A., Shukla D., Johnston L.J. J. Phys. Chem. A. 1999, 103, 8834–8839. doi 10.1021/jp992216x
- Joshi R., Naumov S., Kapoor S., Mukherjee T., Hermann R., Brede O. J. Phys. Org. Chem. 2004, 17, 665–674. doi 10.1002/poc.836
- More N.Y., Jeganmohan M. Eur. J. Org. Chem. 2017, 4305–4312. doi 10.1002/ejoc.201700666
- Крылов В.А., Кошечко В.Г., Походенко В.Д. ЖФХ. 1982, 56, 2538–2543.
- Кошечко В.Г., Крылов В.А., Походенко В.Д. *Теор.* эксперим. хим. **1982**, *18*, 313–318. [Koshechko V.G., Krylov V.A., Pokhodenko V.D. *Theor. Exp. Chem.* **1983**, *18*, 275–279.] doi 10.1007/BF00519849

- Кошечко В.Г., Крылов В.А. ЖФХ. 1984, 58, 1334– 1340.
- Худяков И.В., Левин П.П., Кузьмин В.А. Усп. хим. 1980, 49, 1990–2031. [Khudyakov I.V., Levin P.P., Kuz'min V.A. Russ. Chem. Rev. 1980, 49, 982–1002.] doi 10.1070/RC1980v049n10ABEH002523
- Stephens P.J., Devlin F.J., Chablowski C.F., Frisch M.J. J. Phys. Chem. 1994, 98, 11623–11627. doi 10.1021/ j100096a001
- Hehre W.J., Ditchfield R., Pople J.A. J. Chem. Phys. 1972, 56, 2257–2261. doi 10.1063/1.1677527
- Neese F. Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci. 2012, 2, 73–78. doi 10.1002/wcms.81

Single-Electron Transfer During of Phenoxyl Radicals Dimerization

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

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

Received November 2, 2021; revised December 13, 2021; accepted December 16, 2021

The realization of the stage of single-electron transfer during the dimerization of phenoxyl radicals is confirmed by the performed quantum-chemical calculations. Single-electron transfer occurs at a certain distance between the interacting atoms, which exceeds the length of the resulting chemical bond. The resulting new state of the electronic structure of the reacting system determines the direction of dimerization due to Coulomb interactions. The possibility of single-electron transfer is significantly influenced by steric factors and the polarity of the solvent.

Keywords: phenoxyl radicals, symmetric and asymmetric dimerization, single-electron transfer, radical cation, ion pair, Coulomb interaction, reaction coordinate

УДК 547.461.3'052.2 + 547.571 + 547.576 + 547.72 + 547.74 + 548.737

АЛКИЛИРОВАНИЕ МАЛОНОНИТРИЛА И ЕГО ДИМЕРА α-БРОМКЕТОНАМИ

© 2022 г. И. В. Дяченко^{*a*}, В. Д. Дяченко^{*a*}, П. В. Дороватовский^{*b*}, В. Н. Хрусталев^{*c*, *d*}, В. Г. Ненайденко^{*e*}, *

^а Луганский государственный педагогический университет, Украина, 91011 Луганск, ул. Оборонная, 2
 ^b НИЦ «Курчатовский институт», Россия, 123182 Москва, ул. Академика Курчатова, 1
 ^c ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
 ^d ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского, Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 47
 ^e ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Россия, 119991 Москва, Ленинские горы 1, стр. 3

*e-mail: nenajdenko@gmail.com

Поступила в редакцию 30.11.2021 г. После доработки 10.12.2021 г. Принята к публикации 13.12.2021 г.

Изучено алкилирование малононитрила и его димера α-бромкетонами. Синтезированы замещенные фураны и пирролы, молекулярная и кристаллическая структура которых изучена методом PCA.

Ключевые слова: α-бромкетон, малононитрил, фуран, пиррол, рентгеноструктурный анализ

DOI: 10.31857/S0514749222050020, EDN: CTNPRT

ВВЕДЕНИЕ

Малононитрил и его димер широко используются в органическом синтезе в качестве СНкислот в реакциях конденсации, однако их алкилирование изучено недостаточно [1–4]. Ранее нами исследовано алкилирование малононитрила [5] и его димера [6] ω -фенацилбромидами [5], а также выяснена региоселективность алкилирования цианотиоацетамида (производного малононитрила) бензилхлоридом [7], аллилбромидом [8] и этилиодидом [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В продолжение исследований по алкилированию метиленактивных нитрилов в настоящей работе изучена трехкомпонентная конденсация малононитрила (1), фенацилбромида (2а) и *n*-бромбензальдегида (3). Реакция протекает в этаноле при 20°С в присутствии 10%-ного водного раствора КОН и приводит к 2-амино-4-бензоил-5-(4-бромфенил)фуран-3-карбонитрилу (4). Вероятная схема его получения включает образование в качестве интермедиата продукта С-алкилирования малононитрила (1) фенацилбромидом (2) – 2-бензоилметиленмалононитрила А. В дальнейшем реализуется реакция Кнёвенагеля, результатом которой является образование алкена В. Последующее присоединение воды к двойной связи приводит к образованию спирта С, образование которого нельзя исключать и при непосредственном взаимодействии альдегида 3 с СН-кислотой А (первая стадия реакции Кнёвенагеля) (схема 1).

Замена в рассмотренной выше трехкомпонентной конденсации *n*-бромбензальдегида (**3**) на салицилаль **5**, а КОН на *N*-метилморфолин при прочих равных условиях привела к кардинальному изменению направления реакции. С выходом 69% был выделен тризамещенный фуран **6**. Повидимому, на стадии образования енола **D** произошла внутримолекулярная циклизация в замещенный 2,3-дигидрофуран **E**, который при конденсации с салициловым альдегидом **5** трансформировался в основание Шиффа **6** через интермедиат **F**



2, R = Ph(a).

(схема 1). Таким образом, использование менее сильного основания (*N*-метилморфолина) позволяет хемоселективно переключить направление гетероциклизации.

Алкилирование циклопентилиденмалононитрила (7) фенацилбромидом (2а) в ДМФА в присутствии водного раствора КОН при 20°С приводит к получению 2,2-бис(2-оксо-2-фенилэтил)малононитрила (8). Синтез соединения 8 стал возможным, по-видимому, в результате реализации следующих стадий: первоначально образуется карбанион G, стабилизирующийся в виде резонансного гибрида H. Последующее С-алкилирование его приводит к возникновению интермедиата I, отщепляющего циклопентанон в щелочной среде с образованием карбаниона К. Последний повторно алкилируется соединением 2а, давая конечную структуру 8 (схема 2). Отметим, что соединение 8 образуется независимо от соотношения исходных реагентов. Максимальный выход наблюдается при их соотношении 1:2. Прямое алкилирование малононитрила фенацилбромидом (2а) позволяет получить в аналогичных описанным выше условиях только продукт моноалкилирования А независимо от соотношения исходных реагентов [5].

Алкилирование димера малононитрила 9 α-бромкарбонильными соединениями 2а-с в тех же условиях приводит к образованию замещенных пирролов 10а-с. Вероятный механизм данной реакции состоит в следующем: первоначально реа-



лизуется С-алкилирование по метиленовой группе с образованием интермедиата L, внутримолекулярно циклизующегося в замещенный пирролидин-2-ол M. Последующее отщепление воды приводит к 2,3-дигидро-1*H*-пирролу N. Последний в щелочной среде генерирует карбанион O, который региоселективно алкилируется по малонодинитрильному фрагменту, давая конечные пирролы **10а-с** с выходами 68–80% (схема 3) [10–12].

Строение синтезированных соединений подтверждено спектральными методами: ИК, ЯМР ¹Н и ¹³С, масс-спектроскопии. В ИК спектрах наблюдаются соответствующие полосы поглощения валентных колебаний нитрильной, карбонильной и аминогруппы. В спектрах ЯМР ¹Н и ¹³С проявляются сигналы всех атомов водорода и углерода в соответствующих диапазонах шкалы δ . Для выяснения региоселективности алкилирования малононитрила (1) и его димера 9 α -бромкетонами **2а-с**, и однозначного установления строения продуктов реакций соединения **4**, **6**, **8** и **10а** изучены методом PCA.

Вследствие стерических причин бензоильный и бромфенильный заместители в соединении 4 развернуты относительно центрального фуранового цикла на 54.07(10) и $22.87(13)^\circ$, соответственно (рис. 1). Атом азота N¹ аминогруппы имеет практически плоскую конфигурацию [сумма валентных углов равна $360(6)^\circ$]. В кристалле молекулы соединения 4 образуют центросимметричные димеры за счет межмолекулярных водородных связей N–H…N (см. таблицу). Далее димеры связа-





Рис. 1. Молекулярная и кристаллическая структура соединения **4** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью. Штриховыми линиями показаны межмолекулярные водородные связи

ны в двухъярусные слои, параллельные плоскости (100), межмолекулярными водородными связями N-H…O (см. таблицу, рис. 1).

Соединение 6 кристаллизуется в триклинной пространственной группе P-1 с двумя кристаллографически независимыми молекулами A и B в элементарной ячейке. Молекулы A и B имеют очень близкое строение и различаются лишь углами разворота их 2 практически плоских фрагментов – 5-фенилфуран-3-карбонитрильного и 2-гидроксибензилиденаминового – 9.48(6) и 14.77(7)°, соответственно. Молекула соединения 6 представляет Z-изомер относительно двойной связи C=N, стабилизированный внутримолекулярной водородной связью O–H…N (см. таблицу,

рис. 2). В кристалле молекулы соединения **6** образуют Н-связанные цепочки вдоль кристаллографической оси *а* посредством слабых межмолекулярных водородных связей С–Н…N (см. таблицу, рис. 2). Цепочки расположены на ван-дер-ваальсовых расстояниях.

Соединение 8 имеет собственную симметрию C_s (m) и занимает в кристалле частную позицию на плоскости зеркального отражения. Бензоильные группы молекулы соединения 8 не компланарны, а расположены под углом 6.24(6)° относительно друг друга (рис. 3). В кристалле молекулы соединения 8 упакованы в стопки вдоль кристаллографической оси *а* и расположены на ван-дер-ваальсовых расстояниях (рис. 3). Следует отметить, что

Соединение	D–H A, Å	d(D–H), Å	d(H…A), Å	d(D…A), Å	угол(DHA), град
4	N^{1} – $\mathrm{H}^{1\mathrm{A}}$ … $\mathrm{O}^{2\mathrm{a}}$	0.88(3)	2.05(3)	2.884(3)	157(2)
	$N^1\!\!-\!\!H^1B^{\dots}N^{2b}$	0.83(3)	2.21(3)	3.022(3)	166(2)
6	O^2 – H^2O ···N ¹	1.03(3)	1.75(3)	2.661(2)	145(2)
	C^1 – H^1 ···· N^{2c}	0.95	2.52	3.217(3)	131
	O^4 – H^4O ···· N^3	1.01(3)	1.76(3)	2.660(2)	147(2)
	C^{23} - H^{23} - N^{4c}	0.95	2.56	3.246(3)	129
10a	N^1 – H^1 ···· N^{2d}	0.907(15)	2.139(15)	2.9876(13)	155.5(12)
	$C^4 - H^4 - O^{1e}$	0.95	2.56	3.5013(13)	169.4

Водородные связи в структурах соединений 4, 6 и 10а

^а Кристаллографические операции для генерации симметрически эквивалентных атомов: -x+2, y-1/2, -z+1/2

b - x + 2, -y + 1, -z

 $c_{x+1, v, z}$

^d-*x*+1, -*y*+1, -*z*+1

 $e_{x, y+1, z}$

наличие в структуре соединения **8** «разрыхляющей» плоскости m приводит к его достаточно низкой кристаллической плотности – 1.266 г/см³.

Исключая цианогруппы и атомы водорода CH₂фрагмента, молекула соединения **10а** практически плоская – отклонение атомов от средней плоскости не превышает 0.080 Å. Небольшое скручивание бензоильного и фенильного заместителей относительно центрального пиррольного цикла определяется стерическими причинами (рис. 4). В кристалле молекулы соединения **10а** образуют H-связанные центросимметричные димеры за счет межмолекулярных водородных связей





Рис. 2. Молекулярная и кристаллическая структура соединения **6** (одна из 2 кристаллографически независимых молекул **A**) в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью. Штриховой линией показана внутримолекулярная водородная связь O–H…N



Рис. 3. Молекулярная и кристаллическая структура соединения **8** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью. Индексом А указаны симметрически эквивалентные атомы относительно плоскости m, проходящей через фрагмент > C(CN)₂

N–H…N (см. таблицу, рис. 4). Далее димеры связаны в двухъярусные слои, параллельные плоскости (001), посредством слабых межмолекулярных водородных связей С–H…O (см. таблицу, рис. 4).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Параметры элементарных ячеек и интенсивности отражений для кристаллов соединений **4**, **8** и **10а** измерены на дифрактометре Bruker D8





Рис. 4. Молекулярная и кристаллическая структура соединения **10**а в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью. Штриховыми линиями показаны межмолекулярные водородные связи

OUEST PHOTON-III CCD (предприятие-изготовитель – фирма «Bruker AXS Inc.», США), (графитовый монохроматор, φ- и ω-сканирование). Обработка экспериментальных данных проведена с помощью программы SAINT [13]. Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по программе SADABS [14]. Параметры элементарных ячеек и интенсивности отражений для кристалла соединения 6 измерены на синхротронной станшии «РСА» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» с использованием двухкоординатного детектора Rayonix SX165 CCD (ф-сканирование с шагом 1.0°), (страна-производитель – США). Обработка экспериментальных данных проведена с помощью программы iMOSFLM, входящей в комплекс программ ССР4 [15]. Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по программе Scala [16]. Основные кристаллоструктурные данные и параметры уточнения представлены в приложении (табл. S1, дополнительные материалы). Структуры определены прямым методом и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода аминогрупп в соединениях 4 и 10а и гидроксигрупп в соединении 6 выявлены объективно в разностных Фурье-синтезах и уточнены изотропно с фиксированными параметрами смещения $[U_{\mu_{30}}(H) = 1.2U_{3KB}(N)]$. Положения остальных атомов водорода во всех соединениях рассчитаны геометрически и включены в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель наездник) и изотропными параметрами смещения $[U_{iso}(H) = 1.2U_{eq}(N), 1.5U_{eq}(C)$ для CH_3 -групп и $1.2U_{eq}(C)$ для остальных групп]. Все расчеты проведены с использованием комплекса программ SHELXTL [17]. Таблицы координат атомов, длин связей, валентных и торсионных углов и анизотропных параметров смещения для соединений 4, 6, 8 и 10а депонированы в Кембриджском Банке Структурных Данных, номера депонирования – CCDC 2124822 (соединение 4), CCDC 2124823 (соединение 6), ССDС 2124824 (соединение 8) и ССDС 2124825 (соединение 10а).

ИК спектры получали на приборе Varian Vertex 70 (предприятие-изготовитель – фирма «Varian», США) в таблетках КВг. Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С ре-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 5 2022

гистрировали на спектрофотометре Varian VXR-400 (399.97 и 100 МГц соответственно), (предприятие-изготовитель – фирма «Varian», США) в растворах ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры снимали на спектрометре высокого разрешения Orbitrap Elite (фирма Thermo Scientific, страна-производитель – США). Образцы для HRMS растворяли в 1 мл ДМСО, разбавляли в 100 раз 1%-ной НСООН в CH₂CN, вводили шприцевым насосом со скоростью 40 мкл/мин в источник ионизации электрораспылением. Потоки газов источника были отключены, напряжение на игле составляло 3.5 кВ. температура капилляра 275°С. Масс-спектры регистрировали в режимах положительных и отрицательных ионов в орбитальной ловушке с разрешением 480000. Внутренние калибранты – ион 2DMSO + H⁺ (*m/z* 157.03515) в положительных ионах и додецилсульфат-анион (*m/z* 265.14789) в отрицательных ионах. Элементный анализ осуществляли на приборе Perkin Elmer СНN-analyser (страна-производитель – США). Температуру плавления определяли на блоке Кофлера (страна-производитель – США). Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом TCX на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон-гексан (3:5), проявление парами йода и УФ-облучением. В работе использованы коммерчески доступные реактивы фирмы «Aldrich», CША.

2-Амино-4-бензоил-5-(4-бромфенил)фуран-3-карбонитрил (4). При перемешивании к раствору 0.66 г (10 ммоль) малононитрила (7) в 20 мл этанола при комнатной температуре последовательно прибавляли 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного раствора КОН и 2 г (10 ммоль) ω-фенацилбромида (2), перемешивали 15 мин и прибавляли 1.85 г (10 ммоль) п-бромбензальдегида (8), после чего продолжали перемешивание в течение 2 ч и оставляли. Через 24 ч реакционную смесь разбавляли равным объемом воды и отфильтровывали образовавшийся осадок, промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 2.4 г (65%), желтые иглообразные кристаллы. т.пл. 202-204°С (AcOH). ИК спектр, v, см⁻¹: 3405, 3338, 3286 (NH₂), 2209 (C≡N), 1695 (C=O), 1642 (δ_{NH2}). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 7.29 уш.с (2Н, NH₂), 7.46 д (2Н_{аром}, *J* 6.8 Гц), 7.62 т (2Н_{аром}, *J* 7.5 Гц), 7.73–7.82 м (3H_{аром}), 8.00 т (2H_{аром}, J 7.5 Гц). Спектр ЯМР

¹³C, δ, м. д.: 114.9, 115.6, 121.2, 122.3, 127.9, 128.1 (2C), 128.8 (2C), 129.5 (2C), 134.0 (2C), 134.4, 135.0, 136.2, 142.9, 194.0. Масс-спектр (ESI), *m/z*: 365.9910 [*M* – H]⁺. C₁₈H₁₁BrN₂O₂. *M* – H 365.9861.

(Z)-2-[(2-Гидроксибензилиден)амино]-5-фенилфуран-3-карбонитрил (6). При перемешивании к раствору 0.66 г (10 ммоль) малононитрила (7) в 20 мл этанола при комнатной температуре последовательно прибавляли 1.1 мл (10 ммоль) *N*-метилморфолина и 2.0 г (10 ммоль) ω-фенацилбромида (2а), перемешивали 2 ч и прибавляли 1.1 мл (10 ммоль) салицилаля 10, после чего продолжали перемешивание в течение 3 ч и оставляли. Через 24 ч реакционную смесь разбавляли равным количеством воды и отфильтровывали образовавшийся осадок. Промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 2.0 г (69%), желтый мелкокристаллический порошок, т.пл. 176–178°С (диоксан). ИК спектр, v, см⁻¹: 3425 (ОН), 2212 (С≡N). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 6.96 д (2Н_{аром}, *J* 7.9 Гц), 7.40 т (1H_{аром}, *J* 8.1 Гц), 7.47 т (3H_{аром}, *J* 8.1 Гц), 7.50 с (1Н, Н⁴_{фурана}), 7.80 д (2Н_{аром}, *J* 7.9 Гц), 7.89 д (1H_{аром}, J 8.1 Гц), 9.24 с (1H, N=CH), 11.23 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 91.1, 108.7, 114.0, 117.3, 120.4, 120.8, 124.5 (2C), 128.7, 129.5 (3C), 130.4, 135.6, 150.8, 159.5 (2C), 160.5. Maccспектр (ESI), m/z: 289.0972 $[M + H]^+$. C₁₈H₁₂N₂O₂. *M* + H 289.0899.

2,2-Бис(2-оксо-2-фенилэтил)пропандинитрил (8). При перемешивании к раствору 1.32 г (10 ммоль) циклопентилиденмалононитрила (7) в 15 мл ДМФА при комнатной температуре последовательно прибавляли 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного раствора КОН и 2 г (10 ммоль) ω -фенацилбромида (**2a**), перемешивали 10 мин и вновь прибавляли такое же количество КОН и соединения **2a**. Затем реакционную смесь перемешивали 2 ч и разбавляли равным объемом воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 2.7 г (89%), желтый порошок, т.пл. 203–205°С (EtOH), (203–205°С [5]). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 301.0981 [*M* – H]⁺. С₁₉H₁₄N₂O₂. *M* – H 301.1055.

Замещенные пирролы 10а-с (общая методика). К раствору 1.32 г (10 ммоль) димера малононитрила 9 в 15 мл ДМФА при перемешивании при комнатной температуре последовательно прибавляли 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного раствора КОН и 2.0 г (10 ммоль) ω -фенацилбромида **2а–с**, перемешивали 10 мин и вновь прибавляли такое же количество КОН и α -бромкетона **2а–с**. Затем реакционную смесь перемешивали 4 ч и разбавляли равным количеством воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, этанолом и гексаном.

2-(2-Оксо-2-фенилэтил)-2-(5-фенил-3-циано-1*H***-пиррол-2-ил)малононитрил (10а).** Выход 2.8 г (80%), желтый порошок, т.пл. 244–246°С (АсОН) (244–246°С [6]). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 349.1073 [*M* – H]⁺. С₂₂Н₁₄N₄O. *M* – Н 349.1097.

2-(5-Изобутил-3-циано-1*Н***-пиррол-2-ил)-2-(3-метил-2-оксобутил)малононитрил (10b).** Выход 2.1 г (68%), желтый порошок, т.пл. 136–138°С (АсОН). ИК спектр, v, см⁻¹: 3335 (NH), 2215 (С≡N), 1693 (С=О). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 0.86 д (6H, 2Me, *J* 6.6 Гц), 0.90 д (6H, 2Me, *J* 6.6 Гц), 1.66–1.80 м (1H, С<u>Н</u>Ме₂), 2.04–2.19 м (1H, С<u>Н</u>Ме₂), 2.41– 2.48 м (4H, 2С<u>Н</u>₂СНМе₂), 4.07 с (2H, CH₂CO), 6.35 с (1H, Н⁴_{пиррола}), 12.13 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 22.4 (2С), 22.7 (2С), 24.5, 28.7 (2С), 31.1, 36.0, 47.5, 50.4, 92.3, 111.6, 113.6, 115.2, 123.5, 136.2, 204.2. Масс-спектр (ESI), *m/z*: 309.1725 [*M* – H]⁺. С₁₈H₂₂N₄O. *M* – H 309.1794.

2-[5-(2,4,5-Триметилфенил)-3-циано-1Нпиррол-2-ил]-2-[2-(2,4,5-триметилфенил)-2оксоэтил]малононитрил (10с). Выход 3.1 г (72%), желтый порошок, т.пл. 177-179°С (AcOH). ИК спектр, v, см⁻¹: 3302 (NH), 2224 (C≡N), 1693 (C=O). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 2.18 с (3Н, Ме), 2.21 c (3H, Me), 2.23 c (3H, Me), 2.24 c (3H, Me), 2.32 c (3H, Me), 2.38 c (3H, Me), 4.56 c (2H, CH₂), 6.71 с (1H, H⁴_{пиррола}), 7.08 с (1H_{аром}), 7.11 с (1H_{аром}), 7.74 с (1H_{аром}), 7.91 с (1H_{аром}), 12.48 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С, б, м. д.: 19.2, 19.5, 19.8, 20.1, 21.4, 32.2, 36.2, 46.1, 93.4, 113.2, 113.8 (2C), 115.0, 116.6, 130.9, 131.7, 132.3, 133.5 (2C), 133.8 (2C), 134.0, 134.4 (2С), 137.1, 142.7, 162.7, 195.5. Масс-спектр (ESI), m/z: 433.2041 $[M - H]^+$. C₂₈H₂₆N₄O. M - H433.2107.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Алкилирование малононитрила и его димера α-бромкетонами протекает в мягких условиях по метиленовой группе и приводит к образованию

практически важных для органического синтеза функционализированных пятичленных гетероциклов – полизамещеных производных фурана и пиррола.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дяченко Иван Владимирович, ORCID: https:// orcid/org/0000-0001-7255-3446

Дяченко Владимир Данилович, ORCID: https:// orcid/org/0000-0002-0993-4091

Хрусталев Виктор Николаевич, ORCID: https:// orcid/org/0000-0001-8806-2975

Ненайденко Валентин Георгиевич, ORCID: https://orcid/org/0000-0001-9162-5169

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы доступны на https://www.elibrary.ru.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hassan E.A., Elmaghraby A.W. Int. J. Innovat. Sci. Res. 2015, 16, 11–46.
- Shaabani A., Hooshmand S.E. Mol. Diversity. 2018, 22, 207–224. doi 10.1007/s11030-017-9807-y
- Fleming F.F., Shook B.C. *Tetrahedron*. 2002, 58, 1–23. doi 10.1016/s0040-4020(01)011
- Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Семенова А.М. XГС. 2018, 54, 988–1019. [Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Semenova А.М. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2018, 54, 989–1019.] doi 10.1007/s10593-018-2383-y
- Дяченко В.Д., Павлова А.Н. ЖОрХ. 2015, 51, 1728–1731. [Dyachenko V.D., Pavlova A.N. Russ. J. Org. Chem. 2015, 51, 1693–1696.] doi 10.1134/ s1070428015120040
- Дяченко В.Д., Торопов А.Н., Русанов Э.Б. *XГС*. 2015, 51, 31–33. [Dyachenko V.D., Toropov A.N., Rusanov E.B. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2015, *51*, 31–33.] doi 10.1007/s10593-015-1655-z
- Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталев В.Н., Торочешников В.Н., Ненайденко В.Г. ЖОрХ. 2018, 54, 1771–1775. [Dyachenko I.V., Dyachenko V.D., Dorovatovskii P.V., Khrustalev V.N., Torocheshnikov V.N., Nenajdenko V.G. *Russ. J. Org. Chem.* 2018, 54, 1785–1789.] doi 10.1134/ s1070428018120072

- Дяченко В.Д., Чернега А.Н. ЖОрХ. 2006, 42, 967–969. [Dyachenko V.D., Chernega A.N. Russ. J. Org. Chem. 2006, 42, 945–948.] doi 10.1134/ s1070428006070013
- Дяченко В.Д. ХГС. 2005, 9, 1351–1354. [Dyachenko V.D. Chem. Heterocycl. Compd. 2005, 41, 1147– 1150.] doi 10.1007/s10593-005-0294-1
- Nenajdenko V.G. Russ. Chem. Rev. 2020, 89, 1274– 1336. doi 10.1070/RCR5010
- 11. Антипин И.С., Казымова М.А., Кузнецов М.А., Васильев А.В., Ищенко М.А., Кирюшкин А.А., Кузнецова Л.М., Макаренко С.В., Островский В.А., Петров М.Л., Солод О.В., Тришин Ю.Г., Яковлев И.П., Ненайденко В.Г., Белоглазкина Е.К., Белецкая И.П., Устынюк Ю.А., Соловьев П.А., Иванов И.В., Малина Е.В., Сивова Н.В., Негребецкий В.В., Бауков Ю.И., Пожарская Н.А., Травень В.Ф., Щекотихин А.Е., Варламов А.В., Борисова Т.Н., Лесина Ю.А., Краснокутская Е.А., Рогожников С.И., Шуров С.Н., Кустова Т.П., Клюев М.В., Хелевина О.Г., Стужин П.А., Федоров А.Ю., Гущин А.В., Додонов В.А., Колобов А.В., Плахтинский В.В., Орлов В.Ю., Кривенько А.П., Федотова О.В., Пчелинцева Н.В., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Климочкин Ю.Н., Климочкина А.Ю., Курятников В.Н., Малиновская Ю.А., Левина А.С., Журавлев О.Е., Ворончихина Л.И., Фисюк А.С., Аксенов А.В., Аксенов Н.А., Аксенова И.В. ЖОрХ. 2017, 53, 1257-1408. [Antipin I.S., Kazymova M.A., Kuznetsov M.A., Vasilyev A.V., Ishchenko M.A., Kirvushkin A.A., Kuznetsova L.M., Makarenko S.V., Ostrovskii V.A., Petrov M.L., Solod O.V., Trishin Yu.G., Yakovlev I.P., Nenaidenko V.G., Beloglazkina E.K., Beletskaya I.P., Ustynyuk Yu.A., Solov'ev P.A., Ivanov I.V., Malina E.V., Sivova N.V., Negrebetskii V.V., Baukov Yu.I., Pozharskaya N.A., Traven' V.F., Shchekotikhin A.E., Varlamov A.V., Borisova T.N., Lesina Yu.A., Krasnokutskaya E.A., Rogozhnikov S.I., Shurov S.N., Kustova T.P., Klyuev M.V., Khelevina O.G., Stuzhin P.A., Fedorov A.Yu., Gushchin A.V., Dodonov V.A., Kolobov A.V., Plakhtinskii V.V., Orlov V.Yu., Kriven'ko A.P., Fedotova O.V., Pchelintseva N.V., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Klimochkin Yu.N., Klimochkina A.Yu., Kuryatnikov V.N., Malinovskaya Yu.A., Levina A.S., Zhuravlev O.E., Voronchikhina L.I., Fisyuk A.S., Aksenov A.V., Aksenov N.A., Aksenova I.V. Russ. J. Org. Chem. 2017, 53, 1275-1437.] doi 10.1134/S1070428017090019
- Коновалов А.И., Антипин И.С., Бурилов В.А., Маджидов Т.И., Курбангалиева А.Р., Немтарев А.В., Соловьева С.Е., Стойков И.И., Мамедов В.А., Захаро-

ва Л.Я., Гаврилова Е.Л., Синяшин О.Г., Балова И.А., Васильев А.В., Зенкевич И.Г., Красавин М.Ю., Кузнецов М.А., Молчанов А.П., Новиков М.С., Николаев В.А., Родина Л.Л., Хлебников А.Ф., Белецкая И.П., Вацадзе С.З., Громов С.П., Зык Н.В., Лебедев А.Т., Леменовский Д.А., Петросян В.С., Ненайденко В.Г., Негребецкий В.В., Бауков Ю.И., Шмиголь Т.А., Корлюков А.А., Тихомиров А.С., Щекотихин А.Е., Травень В.Ф., Воскресенский Л.Г., Зубков Ф.И., Голубчиков О.А., Семейкин А.С., Березин Д.Б., Стужин П.А., Филимонов В.Д., Краснокутская Е.А., Федоров А.Ю., Нючев А.В., Орлов В.Ю., Бегунов Р.С., Русаков А.И., Колобов А.В., Кофанов Е.Р., Федотова О.В., Егорова А.Ю., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Климочкин Ю.Н., Осянин В.А., Резников А.Н., Фисюк А.С., Сагитуллина Г.П., Аксенов А.В., Аксенов Н.А., Грачев М.К., Масленникова В.И., Коротеев М.П., Брель А.К., Лисина С.В., Медведева С.М., Шихалиев Х.С., Субоч Г.А., Товбис М.С., Миронович Л.М., Иванов С.М., Курбатов С.В., Клецкий М.Е., Буров О.Н., Кобраков К.И., Кузнецов Д.Н. ЖОрХ. 2018, 54, 161-360. [Konovalov A.I., Antipin I.S., Burilov V.A., Madzhidov T.I., Kurbangalieva A.R., Nemtarev A.V., Solovieva S.E., Stoikov I.I., Mamedov V.A., Zakharova L.Ya., Gavrilova E.L., Sinyashin O.G., Balova I.A., Vasilyev A.V., Zenkevich I.G., Krasavin M.Yu., Kuznetsov M.A., Molchanov A.P., Novikov M.S., Nikolaev V.A., Rodina L.L., Khlebnikov A.F., Beletskaya I.P., Vatsadze S.Z., Gromov S.P., Zyk N.V., Lebedev A.T., Lemenovskii D.A., Petrosvan V.S., Nenaidenko V.G., Negrebetskii V.V., Baukov Yu.I., Shmigol' T.A., Korlyukov A.A., Tikhomirov A.S., Shchekotikhin A.E., Traven' V.F., Voskresenskii L.G., Zubkov F.I., Golubchikov O.A., Semeikin A.S., Berezin D.B., Stuzhin P.A., Filimonov V.D., Krasnokutskaya E.A., Fedorov A.Yu., Nyuchev A.V., Orlov V.Yu., Begunov R.S., Rusakov A.I., Kolobov A.V., Kofanov E.R., Fedotova O.V., Egorova A.Yu., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Klimochkin Yu.N., Osvanin V.A., Reznikov A.N., Fisyuk A.S., Sagitullina G.P., Aksenov A.V., Aksenov N.A., Grachev M.K., Maslennikova V.I., Koroteev M.P., Brel' A.K., Lisina S.V., Medvedeva S.M., Shikhaliev Kh.S., Suboch G.A., Tovbis M.S., Mironovich L.M., Ivanov S.M., Kurbatov S.V., Kletskii M.E., Burov O.N., Kobrakov K.I., Kuznetsov D.N. Russ. J. Org. Chem. 2018, 54, 157-371.] doi 10.1134/ S107042801802001X

- 13. Bruker, SAINT, Bruker AXS Inc., Madison, WI, 2013.
- Krause L., Herbst-Irmer R., Sheldrick G.M., Stalke D. J. Appl. Crystallogr. 2015, 48, 3–10. doi 10.1107/ S1600576714022985
- Battye T.G.G., Kontogiannis L., Johnson O., Powell H.R., Leslie A.G.W. *Acta Crystallogr., Sect. D.* 2011, 67, 271–281. doi 10.1107/S0907444910048675
- Evans P.R. Acta Crystallogr., Sect. D. 2006, 62, 72–82. doi 10.1107/S0907444905036693
- Sheldrick G.M. Acta Crystallogr., Sect. C. 2015, 71, 3–8. doi 10.1107/S2053229614022985

Alkylation of Malonitrile and its Dimer with α-Bromketones

I. V. Dyachenko^{*a*}, V. D. Dyachenko^{*a*}, P. V. Dorovatovskii^{*b*}, V. N. Khrustalev^{*c*, *d*}, and V. G. Nenajdenko^{*e*}, *

^a Lugansk State Pedagogical University, ul. Oboronnaya, 2, Lugansk, 91011 Ukraine
 ^b National Research Center "Kurchatov Institute", pl. Ak. Kurchatova, 1, Moscow, 123182 Russia
 ^c Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), ul. Miklukho-Maklaya, 6, Moscow, 117198 Russia
 ^d Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Leninsky prosp., 47, Moscow, 119991 Russia
 ^e Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 1/3, Moscow, 119991 Russia
 *e-mail: nenajdenko@gmail.com

Received November 30, 2021; revised December 10, 2021; accepted December 13, 2021

The alkylation of malononitrile and its dimer with α -bromoketones was studied. Substituted furans and pyrroles were synthesized. Their molecular and crystal structures were studied by XRD.

Keywords: a-bromoketone, malononitrile, furan, pyrrole, X-ray structural analysis

УДК 547.833.3 + 548.737

НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНОВ

© 2022 г. И. В. Дяченко^{*a*}, В. Д. Дяченко^{*a*}, П. В. Дороватовский^{*b*}, В. Н. Хрусталев^{*c*, *d*}, В. Г. Ненайденко^{*e*}, *

^a Луганский государственный педагогический университет, Украина, 91011 Луганск, ул. Оборонная, 2
 ^b НИЦ «Курчатовский институт», Россия, 123182 Москва, ул. Акад. Курчатова, 1
 ^c ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
 ^d ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского, Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 47
 ^e ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Россия, 119991 Москва, Ленинские горы 1, стр. 3
 *e-mail: nenajdenko@gmail.com

Поступила в редакцию 23.11.2021 г. После доработки 12.12.2021 г. Принята к публикации 14.12.2021 г.

Изучена реакция циклогексилиденцианотиоацетамида с диметилацеталем *N*,*N*-диметилформамида. Данное превращение в зависимости от условий реакции приводит к различным результатам: при кипячении исходных реагентов без растворителя образуется 3-метилтио-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил, а кипячение в бензоле заканчивается образованием 3-диметиламино-2-цианопроп-2-ентиоамида. Строение этих продуктов изучено методом PCA.

Ключевые слова: тиоамид, диметилацеталь *N*,*N*-диметилформамида, тетрагидроизохинолин, рентгеноструктурный анализ

DOI: 10.31857/S0514749222050032, EDN: CTUTIT

ВВЕДЕНИЕ

Производные частично гидрированного изохинолина являются структурными фрагментами алкалоидов [1, 2], оптическим материалом для пленок Ленгмюра–Блоджетт [3–5], антагонистами калиевых рецепторов [6] и противомикробными средствами [7]. Основные методы их синтеза сводятся к 2 направлениям: достройке циклогексанового фрагмента к пиридиновому или пиридинового фрагмента к циклогексановому. Функционализированные изохинолины с тиоэфирной группой остаются до настоящего времени малоизученными [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В продолжение исследований по химии частично гидрированных функционализированных изохинолинов [9–11] нами изучена конденсация циклогексилиденцианотиоацетамида (1) с диметилацеталем *N*,*N*-диметилформамида (2). Обнаружено, что при кипячении в течение 3 ч исходных реагентов (1) и (2) образуется 3-метилтио-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (3), а восьмичасовое кипячение в бензоле заканчивается образованием 3-диметиламино-2-цианопроп-2-ентиоамида (4) (схема 1) – перспективного реагента для синтеза функционализированных азинов [12].

Вероятный механизм образования соединения 3 изображен на схеме 1. Первоначально реализуется алкилирование циклогексанового кольца по положению 2 с образованием интермедиата A, трансформирующегося далее в енамин B. Затем следует внутримолекулярное нуклеофильное винильное замещение (S_NVin) [13, 14] (или переаминирование), приводящее к замыканию изохинолинового цикла и образованию структуры C. Будучи доста-





точно сильной, кислота C выступает в качестве источника протона, в результате чего возникают тиолат D и оксонийкатион E. В дальнейшем оксониевый катион E элиминирует молекулу метанола и превращается в иминиевый катион F, способный к метилированию анионов [15], что приводит к образованию конечных соединений – тиоэфира 3 и $ДM\Phi A$.

Проведение конденсации соединений 1 и 2 в кипящем бензоле изменяет ее направление. Повидимому, в ходе данной реакции реализуется прототропная таутомерия соединения 1, что приводит к замещенному циклогексену G, в дальнейшем подвергшемуся формилированию по атому C^2 цианотиоацетамидного фрагмента молекулы G с образованием интермедиата H. Последний в условиях реакции трансформируется в конечное соединение 4, полученное нами ранее, исходя из циклопентилиденцианотиоацетамида и диметилацеталя *N*,*N*-диметилформамида в аналогичных

условиях [16]. Таким образом хемоселективность реакции удается переключить за счет растворителя.

Строение соединений 3 и 4 подтверждено спектральными данными и методом РСА. Циклогексеновый цикл в соединении 3 принимает конформацию полукресло с выходом атомов углерода С⁶ (С^{6'}) и С⁷ (С^{7'}) из базальной плоскости С⁵/С^{4A}/С^{8A}/С⁸ на 0.434(5) [-0.481(6)] и -0.372(5) [0.295(6)] Å, соответственно (рис. 1). Вследствие стерических эффектов метилтиозаместитель слегка скручен относительно плоскости пиридинового цикла [торсионный угол N²-C³-S¹-C⁹ равен 10.10(19)°]. В кристалле молекулы 3 образуют зигзагообразные цепочки вдоль кристаллографической оси с за счет слабых межмолекулярных водородных связей С-Н···N (см. таблицу, рис. 1). Цепочки расположены на ван-дер-ваальсовых расстояниях.



Рис. 1. Молекулярная и кристаллическая структура соединения **3** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью. Альтернативная конформация циклогексенового цикла показана толстыми штриховыми линиями. Тонкими штриховыми линиями показаны межмолекулярные водородные связи

Молекула соединения 4 практически плоская (среднеквадратичное отклонение атомов, исключая атомы водорода метильных групп, от средней плоскости равно 0.046 Å) и представляет *E*-изомер относительно центральной двойной связи $C^2=C^3$ (рис. 2). В кристалле молекулы 4 образуют центро-

симметричные димеры за счет межмолекулярных водородных связей N–H…S (см. таблицу, рис. 2). Димеры далее связаны в гофрированные слои, параллельные плоскости (100), посредством слабых межмолекулярных водородных связей N–H…N (см. таблицу, рис. 2).

Соединение	D–H A, Å	d(D–H), Å	d(H…A), Å	d(D…A), Å	Угол(DHA), град
3	C ⁸ –H ^{8A} N ^{1a}	0.99	2.60	3.541(3)	158
4	N^1 – H^{1A} ···· N^{3b}	0.84(2)	2.62(2)	3.0958(18)	117.9(14)
4	N^1 – H^{1B} ···· S^{1c}	0.84(2)	2.60(2)	3.4102(16)	163.2(16)

Водородные связи в структурах соединений 3 и 4

^а Кристаллографические операции для генерации симметрически эквивалентных атомов: x, y, z+1

^b x, -y+1/2, z+1/2

 $^{c}-x+1, -y+1, -z+2$



Рис. 2. Молекулярная и кристаллическая структура соединения **4** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью. Штриховыми линиями показаны межмолекулярные водородные связи

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Параметры элементарных ячеек и интенсивности отражений измерены на трехкружном рентгеновском дифрактометре Bruker D8 QUEST PHOTON-III CCD (предприятие-изготовитель – фирма «Bruker AXS Inc.», США) (T = 100 K, MoK_{α} -излучение, графитовый монохроматор, ω -и φ -сканирование с шагом 0.5°) (соединение **3**) и синхротронной станции «РСА» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» с использованием двухкоординатного детектора Rayonix SX165 CCD (T = 100 K, $\lambda =$

0.78790 Å, ф-сканирование с шагом 1.0°), (страна-производитель – США) (соединение 4). Обработка экспериментальных данных проведена с помощью программы SAINT (соединение 3) [17] и iMOSFLM, входящей в комплекс программ ССР4 (соединение 4) [18]. Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по программе SADABS (соединение 3) [19] и Scala (соединение 4) [20]. Основные кристаллоструктурные данные и параметры уточнения представлены в приложении (табл. S1, дополнительные материалы). Структуры определены прямыми методами и

уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 в анизотропном приближении для неводородных атомов. Циклогексеновый цикл в соединении (3) разупорядочен по 2 положениям с заселенностями позиций 0.55:0.45. Атомы водорода аминогруппы в соединении (4) выявлены объективно в разностных Фурье-синтезах и уточнены изотропно с фиксированными параметрами смещения $[U_{\mu_{30}}(H) = 1.2U_{3\kappa_B}(N)]$. Положения остальных атомов водорода в обоих соединениях рассчитаны геометрически и включены в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель наездник) и изотропными параметрами смещения $[U_{\mu_{30}}(H) = 1.5U_{3KB}(C)$ для CH₃-групп и $U_{\mu 30}(H) = 1.2 U_{3KB}(C)$ для остальных групп]. Все расчеты проведены с использованием комплекса программ SHELXTL [21]. Таблицы координат атомов, длин связей, валентных и торсионных углов и анизотропных параметров смещения для соединений 3 и 4 депонированы в Кембриджском Банке Структурных Данных, номера депонирования -ССДС 2123695 (соединение 3) и ССДС 2123696 (соединение 4).

ИК спектры получали на приборе Varian Vertex 70 в таблетках КВг. Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С регистрировали на спектрофотометре Varian VXR-400 (предприятие-изготовитель – фирма «Varian», США), (399.97 и 100 МГц соответственно) в растворах ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – ТМС. Macc-спектры снимали на спектрометре Agilent 1100 Series (страна-производитель - США) с селективным детектором Agilent LS/MSDLS (образцы вводили в матрице СН₃СООН, ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ осуществляли на приборе Perkin Elmer CHN-analyser (страна-производитель – США). Температуру плавления определяли на блоке Кофлера (страна-производитель -США). Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон-гексан, 3:5, проявление парами йода и УФ-облучением.

3-Метилтио-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (3). Смесь 1.8 г (10 ммоль) циклогексилиденцианотиоацетамида (1) [22] и 20 мл диметилацеталя *N*,*N*-диметилформамида (2) (Aldrich, 94%) кипятили 3 ч и оставляли на 48 ч при комнатной температуре. Образовавшийся оса-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 5 2022

док отфильтровывали и промывали этанолом и гексаном. Выход 1.3 г (63%), желтые кристаллы, т.пл. 80–82°С (ЕtOH). ИК спектр, v, см⁻¹: 2202 (С=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.64–1.82 уш.с [4H, (CH₂)₂], 2.51 с (3H, Me), 2.65 т (2H, CH₂, J 5.3 Гц), 2.75 т (2H, CH₂, J 5.1 Гц), 8.34 с (1H, H¹). Масс-спектр, *m*/*z* ($I_{\text{отн}}$, %): 205.2 (100) [M + 1]⁺. Найдено, %: С 64.50; H 5.86; N 13.68. C₁₁H₁₂N₂S. Вычислено, %: С 64.67; H 5.92; N 13.71. M 204.3.

3-Диметиламино-2-цианопроп-2-ентиоамид (4). Смесь 1.8 г (10 ммоль) циклогексилиденцианотиоацетамида (1) и 1.3 мл (10 ммоль) диметилацеталя N,N-диметилформамида (2) в 30 мл бензола кипятили с обратным холодильником 8 ч. После остывания реакционной смеси до комнатной температуры образовавшийся осадок в виде темно-красных кристаллов отфильтровывали и промывали гексаном. Выход 1.1 г (73%) т.пл. 193-195°С (бензол). ИК спектр, v, см⁻¹: 3338, 3247, 3142 (NH₂), 2172 (C=N), 1115 (C=S). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 3.24 с (3H, Me), 3.30 с (3H, Me), 7.94 уш.с (1H, NH₂), 8.36 с (1H, CH=), 8.81 уш.с (1H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 44.75, 53.25, 81.87, 118.96, 157.44, 188.16. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 156.2 (100) [M + 1]⁺. Найдено, %: С 46.31; Н 5.76; N 26.99. C₆H₉N₃S. Вычислено, %: С 46.43; Н 5.84; N 27.07. M 155.21.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимодействие циклогексилиденцианотиоацетамида с диметилацеталем *N*,*N*-диметилформамида при кипячении без растворителя приводит к образованию 3-метилтио-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрила. Однако в кипящем бензоле происходит образование 3-диметиламино-2-цианопроп-2-ентиоамида.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дяченко Иван Владимирович, ORCID: https:// orcid/org/0000-0001-7255-3446

Дяченко Владимир Данилович, ORCID: https:// orcid/org/0000-0002-0993-4091

Хрусталев Виктор Николаевич, ORCID: https:// orcid/org/0000-0001-8806-2975

Ненайденко Валентин Георгиевич, ORCID: https://orcid/org/0000-0001-9162-5169

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы доступны на https://www.elibrary.ru.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Shi J. Baran Group Meeting. 2006, 10, 1-11.
- Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Изохинолины. Химия и биологическая активность. Ред. В.Г. Карцев. М.: МБФНС (ICSPF) Фонд: Научное партнерство, 2008, 7.
- Ashwell G.J., Ranjan R., Whittam A.J., Gandolfo D.S. J. Mater: Chem. 2000, 10, 63–68. doi 10.1039/a902954k
- Ashwell G.J., Maxwell A.A., Green A. J. Mater. Chem. 2002, 12, 2192–2196. doi 10.1039/B200565B
- 5. Ashwell G.J., Gandolfo D.S. *J. Mater. Chem.* **2002**, *12*, 411–415. doi 10.1039/B109872C
- Hsin L.-W., Chang L.-T., Rothman R.B., Dersch C.M., Fishback J.A., Matsumoto R.R. *J. Med. Chem.* 2010, 53, 1392–1396. doi 10.1021/jm901503e
- Kamal A.M., Radwan S.M., Zaki R.M. *Eur. J. Med. Chem.* 2011, 46, 567–578. doi 10.1016/ j.ejmech.2010.11.036
- Дяченко И.В., Дяченко В.Д. ЖОрХ. 2017, 53, 1735–1754. [Dyachenko I.V., Dyachenko V.D. Russ. J. Org. Chem. 2017, 53, 1769–1787.] doi 10.1134/ s1070428017120016
- Дяченко И.В., Вовк М.В. *ЖОрХ*. 2013, 49, 771–772.
 [Dyachenko I.V., Vovk M.V. *Russ. J. Org. Chem.* 2013, 49, 787–788.] doi 10.1134/s107042801305028x
- Дяченко И.В., Русанов Э.Б., Вовк М.В. ЖОрХ. 2013, 49, 1364–1368. [Dyachenko I.V., Rusanov E.B.,

Vovk M.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 1379–1383.] doi 10.1134/s1070428013090224

- Сукач С.М., Дяченко В.Д. ЖОрХ. 2015, 51, 919–920. [Sukach S.M., Dyachenko V.D. Russ. J. Org. Chem. 2015, 51, 903–905.] doi 10.1134/s1070428015060160
- Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г. Усп. хим. 2018, 87, 1–27. [Dyachenko V.D., Dyachenko I.V., Nenajdenko V.G. Russ. Chem. Rev. 2018, 87, 1–27.] doi 10.1070/rcr4760
- Смит М. Органическая химия Марча. Реакции, механизмы, строение: углубленный курс для университетов и химических вузов. М.: Лаборатория знаний, 2020, 2.
- Литвинов В.П., Якунин Я.Ю., Дяченко В.Д. *ХГС*. 2001, 41–80. [Litvinov V.P., Yakunin Ya.Yu., Dyachenko V.D. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2001, 37, 37–76.] doi 10.1023/A:1017536700235
- 15. Пушкарева Т.И., Зенкевич И.Г. *Вестн. СПбГУ.* **2015**, Сер. 4, *2*, 269–284.
- Дяченко И.В. ЖОХ. 2019, 89, 701–706. [Dyachenko I.V. Russ. J. Gen. Chem. 2019, 89, 896–900.] doi 10.1134/S1070363219050062
- 17. Bruker, SAINT, Bruker AXS Inc., Madison, WI, 2012.
- Battye T.G.G., Kontogiannis L., Johnson O., Powell H.R., Leslie A.G.W. *Acta Crystallogr., Sect. D.* 2011, 67, 271–281. doi 10.1107/S0907444910048675
- Sheldrick G.M. SADABS, Bruker/Siemens Area Detector Absorption Correction Program; Bruker AXS Inc., Madison, WI, 2003.
- Evans P.R. Acta Crystallogr., Sect. D. 2006, 62, 72– 82. doi 10.1107/S0907444905036693
- 21. Sheldrick G.M. Acta Crystallogr., Sect. C. 2015, 71, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
- 22. Abdel-Latif F.F. Pharmazie. 1990, 45, 283-284.

New Synthesis of Tetrahydroisoquinolines

I. V. Dyachenko^{*a*}, V. D. Dyachenko^{*a*}, P. V. Dorovatovsky^{*b*}, V. N. Khrustalev^{*c*, *d*}, and V. G. Nenajdenko^{*e*}, *

^a Lugansk State Pedagogical University, ul. Oboronnaya, 2, Lugansk, 91011 Ukraine
 ^b National Research Center "Kurchatov Institute", ul. Akad. Kurchatova, 1, Moscow, 123182 Russia
 ^c Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), ul. Miklukho-Maklaya, 6, Moscow, 117198 Russia
 ^d Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Leninsky prosp., 47, Moscow, 119991 Russia
 ^e Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 1/3, Moscow, 119991 Russia
 *e-mail: nenajdenko@gmail.com

Received November 23, 2021; revised December 12, 2021; accepted December 14, 2021

The reaction of cyclohexylidenecyanothioacetamide with *N*,*N*-dimethylformamide dimethylacetal was studied. This transformation, depending on the reaction conditions, leads to different results: when the starting reagents are boiled without a solvent, 3-methylthio-5,6,7,8-tetrahydroisoquinoline-4-carbonitrile is formed, and boiling them in benzene ends with the formation of 3-dimethylamino-2-cyanoprop-2-entiamide. The structure of these products was studied by X-ray.

Keywords: thioamide, *N*,*N*-dimethylformamide dimethyl acetal, tetrahydroisoquinoline, X-ray structural analysis

УДК 547.759.2

СИНТЕЗ И АНТИАМИНОКСИДАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ 2-(3-ИМИНОИЗОИНДОЛ-1-ИЛИДЕН)-2-АРИЛАЦЕТОНИТРИЛОВ

© 2022 г. А. И. Григорьева^{*a*}, А. А. Шетнев^{*b*}, А. Д. Котов^{*a*}, *, С. А. Ивановский^{*b*}, Anél Petzer^{*c*}, Jacobus P. Petzer^{*c*}

 ^a ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского», Россия, 150000, Ярославль, ул. Республиканская, 108
 ^b Центр трансфера фармацевтических технологий им. М.В. Дорогова, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского», Россия, 150000, Ярославль, ул. Республиканская, 108
 ^c Pharmaceutical Chemistry and Centre of Excellence for Pharmaceutical Sciences, North-West University, Potchefstroom 2520, South Africa *e-mail: kotad@mail.ru

> Поступила в редакцию 29.09.2021 г. После доработки 10.10.2021 г. Принята к публикации 13.10.2021 г.

Предложен однореакторный метод синтеза 2-(3-иминоизоиндол-1-илиден)-2-арилацетонитрилов каскадной конденсацией фталонитрила с арилацетонитрилами в суперосновной среде NaOH/ДМСО, обеспечивающий выход до 95%. Разработан метод получения (E)-2-(3-оксоизоиндол-1-илиден)-2-арилацетонитрилов на основе реакции гидролиза 2-(3-иминоизоиндол-1-илиден)-2-арилацетонитрилов в уксусной кислоте. Показано, что полученные (E)-2-(3-иминоизоиндол-1-илиден)-2-арилацетонитрилы являются высокоактивными ингибиторами моноаминоксидазы человека [для (E)-2-(3-иминоизоиндол-1-илиден)-2-(3-иминоизоиндол-1-илиде

Ключевые слова: изоиндол, фталонитрил, арилацетонитрилы, конденсация, каскадная реакция, МАО ингибитор

DOI: 10.31857/S0514749222050044, EDN: CUBHPP

ВВЕДЕНИЕ

Производные изоиндола представляют интерес для исследователей не только благодаря широкому спектру биологической активности [1–6], но и как удобные лиганды в координационной и металлоорганической химии [7–9], основа для получения красителей, агрохимикатов, различных гетероциклических продуктов [10–12]. При этом наличие в их структуре таких функций, как нитрильная и аминогруппа, имеет большое значение, что связано с их высокой реакционной способностью и легкостью трансформаций в другие функциональные группы и гетероциклы. Известные подходы к получению изоиндолинов включают или несколько стадий, или труднодоступные реагенты. Целью данной работы была разработка однореакторного метода синтеза 2-(3-иминоизоиндол-1-илиден)-2-арилацетонитрилов из фталонитрила и арилацетонитрилов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из литературных данных известно, что взаимодействие бензонитрилов с арилацетонитрилами в присутствии оснований приводит к образованию 3-амино-2,3-диарилакрилонитрилов (реакция Торпа). На основании этого нами было сделано предположение о том, что при использовании в




качестве субстрата фталонитрила будет протекать каскадная реакция, завершающаяся образованием соответствующего производного изоиндола.

Предполагаемый механизм процесса взаимодействия фенилацетонитрила с фталонитрилом в присутствии гидроксида натрия представлен на схеме 1.

На первой стадии под действием гидроксида натрия генерируется карбанион фенилацетонитрила. Этот нуклеофил далее атакует одну из цианогрупп фталонитрила 1 с образованием аддукта **A**, который подвергается внутримолекулярной гетероциклизации при нуклеофильной атаке аниона имина на вторую цианогруппу. Образовавшийся анион далее таутомеризуется в условиях реакции в более стабильный таутомер **B**, который при водной обработке протонируется и осаждается из реакционной смеси с получением чистого (*E*)-стереоизомера **3**а.

Результаты изучения влияния условий протекания процесса на выход 2-(3-иминоизоиндол-1-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 5 2022

илиден)-2-фенилацетонитрила представлены в табл. 1.

Из данных табл. 1 видно, что для образования (*E*)-2-(3-иминоизоиндол-1-илиден)-2-фенилацетонитрила (**3a**) необходимо наличие сильного основания, апротонного полярного растворителя и нагрева, а наилучшими условиями для протекания целевой реакции являются среда NaOH/ДМФА и NaOH/ДМСО, температура 70–80°С, время 6 ч.

Полученные данные были использованы для проведения взаимодействия фталонитрила с замещенными арилацетонитрилами. В результате проведенных экспериментов в суперосновной среде NaOH/ДМСО при 80°С из фталонитрила и ряда арилацетонитрилов были получены соответствующие 2-(3-иминоизоиндол-1-илиден)-2-арилацетонитрилы с выходами 57–96% (схема 2).

В этом взаимодействии фталонитрила с арилацетонитрилами возможно образование продуктов реакции в различных таутомерных амино-иминных формах. Проведенный комплексный анализ

Основание/растворитель	<i>T</i> , °C	Время, ч	Выход, %
K ₂ CO ₃ /ДМСО	70–80	6	Сложная смесь
КОН/ДМСО	70-80	6	59
NaOH/ДМСО	70-80	6	93
(C ₂ H ₅) ₃ N/ДМФА	70-80	6	37
К2СО3/ДМФА	70–80	6	Сложная смесь
КОН/ДМФА	70-80	6	77
NaOH/ДМФА	70-80	6	95
NaOH/толуол/ТБАБ	80–90	6	Сложная смесь
NaOH/пропан-2-ол	70–80	6	Сложная смесь
NaOH/ДМСО	70–80	6	76
NaOH/ДМСО	20	16	_
NaOH/-	70–80	16	Следы

Таблица 1. Влияние условий реакции на выход соединения За

структуры полученных соединений (данные ЯМР 1 H, ЯМР 13 C, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии) позволяет однозначно установить их строение. Согласно данным анализа, все полученные соединения существуют в виде чистых (*E*)-изомеров, что доказывает высокую стереоселективность этой реакции. По всей видимости, движущей силой для образования чистых (*E*)-изомеров **За–е** является их повышенная термодинамическая стабильность.

В ИК спектрах синтезированных веществ имеются полосы поглощения циано- и иминогруппы. Для масс-спектров данных соединений характерен интенсивный пик молекулярного иона, а значения *m/z* фрагментов его распада подтверждают предложенную структуру полученных соединений. Два отдельных широких синглета NH-протонов при 8.50–8.90 м.д. в спектрах ЯМР ¹Н наблюдаются для соединений **3a**, **b**, **d**, **e**. В то же время спектр ЯМР ¹Н соединения **3c** имеет широкий синглет для двух протонов при 8.65 м.д., что может указывать на то, что эта молекула существует как аминотаутомер.

Соединения **3b**-**d** были испытаны в качестве потенциальных ингибиторов моноаминоксидазы человека (MAO). В табл. 2 представлены полученные константы (IC₅₀) полуингибирования ферментов MAO типа A и Б синтезированных соединений в сравнении с препаратами толоксатоном и лазабемидом.

Значения IC₅₀ соединения **3с** ингибирования MAO-A составляет $3.26\pm0.81 \mu$ M, что превосходит по эффективности препарат сравнения толоксатон (3.92 μ M) [13].

В этой связи соединения класса 2-(3-иминоизоиндол-1-илиден)-2-арилацетонитрилов можно





Соединение	$IC_{50}, \mu M \pm SD$		
	MAO-A	МАО-В	
3b	115±48.1	54.3±15.5	
3c	3.26±0.815	11.6±1.08	
3d	4.32±0.603	15.6±4.81	
Толоксатон	3.92 [13]		
Лазабемид		0.091 [13]	

Таблица 2. Значения констант полуингибирования МАО соединений 3b-d

рассматривать в качестве базовых структур для дизайна препаратов для лечения депрессии.

Кроме того, предложен эффективный метод модификации (E)-2-(3-иминоизоиндол-1-илиден)-2-арилацетонитрилов в реакции гидролиза. Этот подход был продемонстрирован на примере синтеза (E)-2-(3-оксоизоиндол-1-илиден)-2-арилацетонитрилов **4а**-**d** из **3а**-**d** нагреванием последних в уксусной кислоте с добавлением каталитических количеств соляной кислоты (схема 3).

В результате разработан двухстадийный метод синтеза сопряженных гетероциклических систем на основе 3-оксоизоиндола, широко востребованных в качестве лигандов для конструирования люминесцентных борсодержащих комплексов класса BODIPY [14], не требующий труднодоступных реагентов, жестких условий синтеза и трудоемких процедур выделения целевых продуктов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Органические, неорганические реагенты и растворители, если это не оговорено отдельно, были получены из коммерческих источников (Aldrich, «Вектон», «Экрос») и использовались без дополнительной очистки. Контроль протекания реакции проводили методом ТСХ на силикагеле на алюминиевых пластинках SilufolUV с использованием элюента следующего состава: толуол-ацетон-петролейный эфир в объемном соотношении 3:5:5. ИК спектры записывали на приборе Perkin Elmer Spectrum 65 FT-IR Spectrometer на приставке Universal ATR Sampling Accessory методом НПВО. Элементный анализ проводили на приборе «PerkinElmer 2400». Температуру плавления определяли на аппарате для определения точки плавления и кипения «Büchi M-560». Массспектры получены на масс-спектрометре марки Clarus SO 8T. совмещенном с прибором Perkin Elmer Clarus 680 (газовый хроматограф), температура инжектора 280°С, скорость газа-носителя 1 мл/мин, газ-носитель гелий марки «х.ч.», температура колонки 180-220°С, растворитель – ДМФА, ионизация ЭУ при 70 эВ.

Спектры ЯМР регистрировали на приборе «VarianXL – 400» для растворов в ДМСО- d_6 при 25°С. В качестве эталона для отсчёта химических сдвигов были выбраны сигналы остаточных протонов растворителя в спектрах ЯМР ¹Н ($\delta_{\rm H}$ 2.50 м.д.) или ЯМР ¹³С ($\delta_{\rm C}$ 39.5 м.д.), в качестве маркера использовали сигнал тетраметилсилана, форма сигналов с – синглет, д – дублет, т – три-







плет, д.д – дублет дублетов, т.д – триплет дублетов, м – мультиплет.

2-(3-Иминоизоиндол-1-илиден)-2-арилацетонитрилы За-е (*общая методика*). Смесь 4 г (0.1 моль) гидроксида натрия, 0.011 моль арилацетонитрила, 1.28 г (0.01 моль) фталонитрила в 15 мл ДМСО выдерживали при интенсивном перемешивании и температуре 80...90°С в течение 6 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ на пластинах Silufol-254 (визуализация хроматограмм УФ облучением при 254 нм). По окончании реакции содержимое колбы выделяли в воду, осадок отделяли фильтрованием и при необходимости перекристаллизовывали из этанола, либо смеси этанол-толуол.

(Е)-2-(З-Иминоизоиндол-1-илиден)-2-фенилацетонитрил (За). Выход 2.35 г (96%), жёлтый порошок, т.пл. 200°С (с разл.) (этанол-толуол в объемном соотношении 1:1). ИК спектр. v. см⁻¹: 1673 (C=N), 2200 (C=N), 3323, 3461 (N-H), Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 7.30 д (1Н, Ј 6.9 Гц), 7.42 т (2Н, Ј 7.7 Гц), 7.58 д (1Н, Ј 7.7 Гц), 7.64 т (1Н, Ј 7.7 Гц), 7.97 д (1Н, Ј 7.4 Гц), 8.15 д (2Н, Ј 7.8 Гц), 8.41 д (1Н, Ј 7.6 Гц), 8.63 с (1H, NH), 8.73 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 93.06, 121.22, 122.15, 123.71, 128.14, 128.92, 129.94, 130.34, 131.68, 134.21, 134.85, 140.24, 160.46, 169.23. Масс-спектр, m/z (I_{0TH} , %): 246 (100) [M]⁺, 218 (34) [M – N₂]⁺, 190 (25), 163 (10), 130 (28) $[C_6H_4C_2N_2H_2]^+$, 102 (21) [C₆H₄CN]⁺, 76 (15) [C₆H₄]⁺. Найдено, %: С 78.40; Н 4.44; N 17.16. С₁₆Н₁₁N₃. Вычислено %: С 78.35; H 4.52; N 17.13.

(*E*)-2-(3-Иминоизоиндол-1-илиден)-2-(3хлорфенил)ацетонитрил (3b). Выход 2.40 г (86%), бежевый порошок, т.пл. 237–239°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 7.35 д (1Н, *J* 8.0 Гц), 7.45 т (1Н, *J* 8.8 Гц), 7.59 т (1Н, *J* 8.8 Гц), 7.65 т (1Н, *J* 8.8 Гц), 7.97 т (2Н, *J* 9.1 Гц), 8.37–8.43 м (2Н), 8.81 с (1Н, NН), 8.90 с (1Н, NН). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 91.16, 120.84, 122.34, 123.85, 127.81, 127.88, 129.52, 130.61, 130.75, 131.93, 133.73, 134.19, 137.00, 140.14, 161.61, 169.65. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 279 (51) [*M*]⁺, 278 [*M* – H]⁺, 244 (43) [*M* – C1]⁺, 215 (11), 190 (12), 140 (8), 129 (11) [C₆H₄C₂N₂H]⁺, 122 (21), 114 (10), 108 (20), 102 (17) [C₆H₅CN]⁺, 95 (17), 76 (9) [C₆H₄]⁺. Найдено, %: С 68.66; Н 3.68; N 15.13. C₁₆H₁₀ClN₃. Вычислено %: С 68.70; Н 3.60; N 15.02.

(*E*)-2-(3-Иминоизоиндол-1-илиден)-2-(4-метилфенил)ацетонитрил (3с). Выход 1.48 г (57%), жёлтый порошок, т.пл. 215–217°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.33 с (3H), 7.25 д (2H, *J* 8.0 Гц), 7.58 т (1H, *J* 7.3 Гц), 7.65 т (1H, *J* 7.4 Гц), 7.99 д (1H, *J* 7.4 Гц), 8.11 д (2H, *J* 8.0 Гц), 8.43 д (1H, *J* 7.7 Гц), 8.65 с (2H). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 21.49, 93.30, 121.24, 122.08, 123.61, 129.51, 129.81, 130.12, 131.53, 132.00, 134.14, 137.71, 140.28, 159.68, 168.92. Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 259 (100) [*M*]⁺, 244 (99) [*M* – CH₃]⁺, 233 (14) [*M* – CN]⁺, 190 (10), 129 (47) [*M* – C₅H₄N₂]⁺, 115 (16), 102 (26) [C₆H₅CN]⁺, 77 (9) [C₆H₅]⁺. Найдено, %: С 78.77; H 4.94; N 16.29. С₁₇H₁₃N₃. Вычислено %: С 78.74; H 5.05; N 16.20.

(Е)-2-(3-Иминоизоиндол-1-илиден)-2-(4-метоксифенил)ацетонитрил (3d). Выход 1.92 г (70%), жёлтый порошок, т.пл. 205-207°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 3.77 с (3Н), 6.98 д.д (2H, J 7.6, 1.6 Гц), 7.54 т (1H, J 9.3 Гц), 7.60 т (1Н, Ј 8.7 Гц), 7.94 д.д (1Н, Ј 7.4, 1.6 Гц), 8.12 д.д (2Н, Ј 7.6, 1.6 Гц), 8.38 д.д (1Н, Ј 7.8, 2.3 Гц), 8.50 с (1H, NH), 8.60 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 55.92, 93.36, 114.44, 121.27, 122.0, 123.52, 127.22, 129.96, 131.38, 131.44, 134.04, 140.29, 158.61, 159.39, 168.65. Масс-спектр, m/z (I_{0TH} , %): 275 (100) $[M]^+$, 260 (40) $[M - CH_3]^+$, 244 (51) $[M - OCH_3]^+$, 232 (19), 205 (18), 190 (8), 177 (9), 151 (8), 138 (12), 129 (14) $[C_6H_4C_2N_2H]^+$, 116 (17), 102 (22) $[C_6H_5CN]^+$, 76 (11) $[C_6H_4]^+$. Найдено, %: С 74.26; Н 4.84; N 15.32. С₁₇Н₁₃N₃O. Вычислено %: С 74.17; Н 4.76; N 15.26.

(*E*)-2-(3-Иминоизоиндол-1-илиден)-2-(нафталин-2-ил)ацетонитрил (3е). Выход 1.98 г (67%), бордовый порошок, т.пл. 227–229°С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 7.54–7.57 м (3H), 7.59–7.67 м (2H), 7.72–7.76 м (1H), 7.88–8.01 м (4H), 8.47 д (1H, *J* 6.2 Гц), 8.50 с (1H), 8.63 с (1H). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 90.69, 121.46, 122.05, 123.42, 126.03, 126.13, 126.70, 127.16, 129.00, 129.14, 129.71, 130.64, 131.66, 131.83, 132.52, 133.98, 135.10, 139.16, 163.28, 168.89. Найдено, %: С 81.27; H 4.54; N 14.19. С₂₀H₁₃N₃. Вычислено %: С 81.34; H 4.44; N 14.23.

(E)-2-(3-Оксоизоиндол-1-илиден)-2-арилацетонитрилы 4а-d (общая методика). Раствор 1 ммоль соответствующего 2-(3-иминоизоиндол-1-илиден)-2-арилацетонитрила 3а-d в 5 мл уксусной кислоты с добавлением нескольких капель раствора соляной кислоты кипятили в течение 24 ч. Раствор охлаждали, выпавший осадок отделяли фильтрованием.

(*E*)-2-(3-Оксоизоиндол-1-илиден)-2-фенилацетонитрил (4а). Выход 0.20 г (80%), белый порошок, т.пл. 230–232°С (АсОН). ИК спектр, v, см⁻¹: 3220 (N–H), 1724 (С=О), 2208 (С≡N). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.41–7.48 м (1H), 7.49–7.59 м (5H), 7.75–7.80 м (1H), 7.88–7.93 м (2H), 8.52 д.д (1H, *J* 7.7, 1.1 Гц), 11.14 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 89.04, 120.09, 123.82, 124.35, 129.56, 129.88, 130.37, 130.77, 132.34, 132.63, 134.37, 135.12, 146.04, 168.37. Найдено %: С 78.09; Н 4.13; N 11.31. С₁₆H₁₀N₂O. Вычислено %: С 78.04; Н 4.09; N 11.38.

(*E*)-2-(3-Оксоизоиндол-1-илиден)-2-(3-хлорфенил)ацетонитрил (4b). Выход 0.16 г (56%), желтоватый порошок, т.пл. 270–273°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 7.51–7.53 м (3H), 7.59 с (1H), 7.78 г (1H, *J* 7.5 Гц), 7.88–7.93 м (2H), 8.50 д (1H, *J* 7.9 Гц), 11.21 с (1H, NH). Найдено, %: С 68.55; Н 3.29; N 10.05. С₁₆H₉ClN₂O. Вычислено %: С 68.46; Н 3.23; N 9.98.

(*E*)-2-(3-Оксоизоиндол-1-илиден)-2-(4-метилфенил)ацетонитрил (4с). Выход 0.12 г (45%), желтый порошок, т.пл. 258–260°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.37 с (3Н), 7.33 д (2Н, *J* 8.0 Гц), 7.44 д (2Н, *J* 8.0 Гц), 7.76 т (1Н, *J* 7.4 Гц), 7.89 т (2Н, *J* 7.9 Гц), 8.51 д (1Н, *J* 7.8 Гц), 11.05 с (1Н, NН). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 21.39, 120.12, 123.83, 124.19, 129.61, 129.74, 130.43, 132.32, 132.50, 134.11, 134.32, 135.14, 139.20, 145.57, 168.31. Найдено, %: С 78.49; Н 4.59; N 10.81. С₁₇Н₁₂N₂O. Вычислено %: С 78.44; Н 4.65; N 10.76.

(*E*)-2-(3-Оксоизоиндол-1-илиден)-2-(4-метоксифенил)ацетонитрил (4d). Выход 0.15 г (55%), желтый порошок, т.пл. 243–245°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 3.82 с (3H), 7.08 д (2H, *J* 8.0 Гц), 7.48 д (2H, *J* 8.0 Гц), 7.47–7.55

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 5 2022

м (1H), 7.73–7.91 м (2H), 8.43–8.51 м (1H), 11.04 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 56.02, 89.06, 115.33, 120.17, 123.65, 124.28, 124.45, 130.32, 131.32, 132.35, 134.25, 135.13, 145.03, 160.25, 168.28. Найдено %: С 73.79; H 4.43; N 10.19. С₁₇H₁₂N₂O₂. Вычислено %: С 73.90; H 4.38; N 10.14.

Методика измерения константы полуингибирования IC₅₀ для ингибирования МАО. Значения констант ІС50 ингибирования МАО определяли с использованием метода [15]. Рекомбинантные человеческие МАО-А и МАО-В использовали в качестве источников ферментов, калий-фосфатный буфер (рН 7.4, 100 мМ, изотонический с KCl) – в качестве реакционного буфера. Тестовые кюветы содержали кинурамин (50 мкМ), МАО-А (0.0075 мг белка/мл) или МАО-В (0.015 мг белка/мл) и исследуемый ингибитор в концентрации (0.003-100 мкМ) и доводились до конечного объема 200 мкл с использованием сорастворителя 4%-ного ДМСО. Реакции к кюветах инициировали добавлением ферментов, инкубировали при 37°С в течение 20 мин и останавливали гидроксидом натрия (2 н, 80 мкл). Концентрацию 4-гидроксихинолина измеряли методом флуоресцентной спектрофотометрии ($\lambda_{ex} = 310$ нм; $\lambda_{em} =$ 400 нм) с использованием калибровочной кривой (0.047-1.56 мкМ). Полученные таким образом данные были сопоставлены с моделью конкурентного ингибирования, включенной в программный пакет Prism 5. Это давало сигмоидальные графики каталитической скорости фермента в зависимости от $\log[I]$, из которого определяли значения IC₅₀. Значения IC₅₀ были измерены в 3 повторностях и представлены как среднее значение ± стандартное отклонение (SD).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен однореакторный метод синтеза новых производных 2-(3-иминоизоиндол-1-илиден)-2-арилацетонитрилов взаимодействием фталонитрила с арилацетонитрилами. Наилучшими условиями для протекания целевой реакции являются среда NaOH/ДМФА или NaOH/ДМСО, температура 70–80°С, время 6 ч, обеспечивающие выход целевых продуктов до 95%.

Полученные (*E*)-2-(3-иминоизоиндол-1-илиден)-2-арилацетонитрилы были гидролизованы кипячением в уксусной кислоте с добавлением каталитических количеств соляной кислоты в (*E*)-2-(3-оксоизоиндол-1-илиден)-2-арилацетонитрилы.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства просвещения Российской Федерации в рамках государственного задания № 073-00077-21-02 на выполнение научных исследований по теме «Разработка инновационного лекарственного средства для лечения открытоугольной глаукомы путем селективного ингибирования карбоангидразы II» (№ реестровой записи 730000Ф.99.1.БВ10АА00006).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Григорьева Анастасия Игоревна, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4364-0342

Шетнев Антон Андреевич, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-4389-461X

Котов Александр Дмитриевич, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-0567-2880

Ивановский Сергей Александрович, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1421-9236

Anél Petzer, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8114-8223

Jacobus P. Petzer, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7114-8120

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Sović I., Jambon S., Pavelić, S.K., Markova-Car E., Ilić N., Depauw S., David-Cordonnier M.-H., Karminski-Zamola G. *Bioorg. Med. Chem.* 2018, 26, 1950–1960. doi 10.1016/j.bmc.2018.02.045
- Abdel-Aziz A.A.-M., El Tahir K.E.H., Asiri Y.A. Eur. J. Med. Chem. 2011, 46, 1648–1655. doi 10.1016/ j.ejmech.2011.02.013

- Lawson E.C., Luci D.K., Ghosh S., Kinney W.A., Reynolds C.H., Qi J., Smith C.E., Wang Y., Minor L.K., Haertlein B.J., Parry T.J., Damiano B.P., Maryanoff B.E. *J. Med. Chem.* 2009, *52*, 7432–7445. doi 10.1021/jm900683d
- Masterson L.A., Croker S.J., Jenkins T.C., Howard P.W., Thurston D.E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 901–904. doi 10.1016/j.bmcl.2003.12.017
- Van Goethem S., Van der Veken P., Dubois V., Soroka A., Lambeir A.-M., Chen X., Haemers A., Scharpe S., De Meester I., Augustyns K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 4159–4162. doi 10.1016/j.bmcl.2008.05.079
- Sovic I., Pavelic S.K., Markova-Car E., Ilic N., Nhili R., Depauw S., David-Cordonnier M.-H., Karminski-Zamola G. *Eur. J. Med. Chem.* 2014, *87*, 372–385. doi 10.1016/j.ejmech.2014.09.079
- Chitanda J.M., Prokopchuk D.E., Quail J.W., Foley S.R. Organometallics. 2008, 27, 2337–2345. doi 10.1021/om800080e
- Broering M., Kleeberg C., Koehler S. *Inorg. Chem.* 2008, 47, 6404–6412. doi 10.1021/ic800507k
- Broering M., Kleeberg C. *Inogr. Chim. Acta.* 2009, 362, 1065–1070. doi 10.1016/j.ica.2008.05.018
- Claessens C.G., Gonzalez-Rodriguez D., Rodriguez-Morgade M.S., Medina A., Torres T. *Chem. Rev.* 2014, *114*, 2192–2277. doi 10.1021/cr400088w
- Crandall L.A., Rhoda H.M., Nemykin V.N., Ziegler C.J. *New J. Chem.* 2016, 40, 5675–5678. doi 10.1039/C6NJ00085A
- Zatsikha Y.V., Shamova L.I., Blesener T.S., Kuzmin I.A., Germanov Y.V., Herbert D.E., Nemykin V.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14540–14557. doi 10.1021/acs.joc.9b02074
- 13. Petzer A., Pienaar A., Petzer J.P. *Drug. Res.* **2013**, *63*, 462–467. doi 10.1055/s-0033-1345163.
- Wang X., Liu H., Cui J., Wu Y., Lu H., Lu J., Liu Z., He W. New J. Chem. 2014, 38, 1277–1283. doi 10.1039/ C3NJ01361H
- Mostert S., Petzer A., Petzer J.P. *ChemMedChem*. 2015, 10, 862–873. doi 10.1002/cmdc.201500059

Synthesis and Antiamineoxidase Activity of 2-(3-Iminoisoindol-1-ylidene)-2-arylacetonitriles

A. I. Grigor'eva^a, A. A. Shetnev^b, A. D. Kotov^a, *, S. A. Ivanovskii^b, A. Petzer^c, and J. P. Petzer^c

^a Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky, ul. Respublikanskaya, 108, Yaroslavl, 150000 Russia ^b Pharmaceutical Technology Transfer Center, Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky, ul. Respublikanskaya, 108, Yaroslavl, 150000 Russia ^c Pharmaceutical Chemistry and Centre of Excellence for Pharmaceutical Sciences, North-West University, Potchefstroom 2520, South Africa *e-mail: kotad@mail.ru

Received September 29, 2021; revised October 10, 2021; accepted October 13, 2021

A one-pot method for the synthesis of 2-(3-iminoisoindol-1-ylidene)-2-arylacetonitriles by cascade condensation of phthalonitrile with arylacetonitriles in a superbasic NaOH/DMSO medium was proposed, which gave yields of up to 95%. A method has been developed for the synthesis of (*E*)-2-(3-oxoisoindol-1-ylidene)-2-arylacetonitriles based on the hydrolysis reaction 2-(3-iminoisoindol-1-ylidene)-2-arylacetonitriles in a cetic acid. The obtained (*E*)-2-(3-iminoisoindol-1-ylidene)-2-arylacetonitriles were shown to be active inhibitors of human monoamine oxidase [IC₅₀(MAO-A) for (*E*)-2-(3-iminoisoindol-1-ylidene)-2-(4-methylphenyl)acetonitrile = 3.26μ M].

Keywords: isoindole, phthalonitrile, arylacetonitriles, condensation, cascade reaction, MAO inhibition

УДК 547-304

СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ *N*-АДАМАНТИЛИРОВАННЫХ АМИДОВ

©2022 г. Ю. Н. Климочкин, Е. А. Ивлева*

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

> Поступила в редакцию 27.09.2021 г. После доработки 11.10.2021 г. Принята к публикации 13.10.2021 г.

Синтезированы новые азотсодержащие соединения каркасного строения на основе реакций 1-адамантилнитратов с амидами карбоновых кислот в среде серной кислоты. Предложен новый способ получения противовирусного препарата тромантадин. Взаимодействием *N*-(1-адамантил)-2-хлорацетамида с азотсодержащими нуклеофилами получен ряд новых аминоамидов адамантанового ряда, обладающих потенциальной биологической активностью.

Ключевые слова: адамантилирование, амиды, нитроксипроизводные, серная кислота, биологическая активность

DOI: 10.31857/S0514749222050056, EDN: CUDMLP

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в международной медицинской практике применяют 7 препаратов, имеющих каркас адамантана в своих структурах [1–3]. Из этих препаратов большинство являются азотсодержащими соединениями, а у 4 из них NH-фрагмент непосредственно связан с адамантаном (см. рисунок). Многие азотсодержащие производные адамантана, в которых имеется связь С–N, проявляют противовирусную [3–11] и другие виды биологической активности [12–20]. Поэтому одной из важных задач представляется разработка удобных методов введения NH-группы в адамантановый каркас в результате карбокатионных превращений. К таким методам относят реакцию Риттера [21] и адамантилирование амидов карбоновых кислот.

Адамантилирование амидов может быть проведено методом сплавления исходных реагентов [22], их нагреванием в среде трифторуксусной кислоты [23, 24], нагреванием в избытке исходного амида [25, 26], в присутствии соединений марганца как катализаторов [27], под действием трифлата алюминия при микроволновом облучении [28]. В качестве алкилирующих агентов используют спирты или галогенпроизводные адамантанового ряда.

Нитроксипроизводные адамантана тоже могут быть использованы в качестве алкилирующих агентов для получения соответствующих амидов. Имеются примеры, в которых *N*-формиламиноадамантан и *N*-ацетиламиноадамантан получают напрямую из адамантана через стадию образования соответствующего нитрата *in situ* [29, 30]. Однако введение адамантильного остатка непосредственно в азотнокислой среде ограничено устойчивостью амидного компонента и может быть применимо для субстратов, не имеющих акцепторных заместителей в каркасе. В серной же кислоте 1-адамантилнитраты легко генерируют карбокатион, способный атаковать неподеленную пару электронов азотсодержащего нуклеофила.

В продолжение исследований по разработке методов получения функциональных производных на основе превращений нитратов адамантанового ряда [31–37] в настоящей работе мы представляем





OH





Адапален

(Differin) Препараты адамантанового ряда

синтез ряда новых азотсодержащих соединений каркасного строения и их химические свойства.

 $NH_3^+ Cl^-$

 $C1^{-}$ ·Me

MeO

Мe

Амантадина гидрохлорид

(Symmetrel)

Тромантадина гидрохлорид

(Viru-Merz)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Реакцией 3-трифторметил-1-нитроксиадамантана (1) с этилкарбаматом в 94%-ной серной кислоте получен уретан 2, из которого затем синтезирован гидрохлорид 3-трифторметил-1-адамантанамина (3) (схема 1). Синтез уретана 2 проводили при комнатной температуре.

N-Адамантилирование карбоновых амидов кислот и сульфамидов необходимо проводить при температуре 60-70°С. Таким образом из 1-нитроксиадамантана (4) в среде 94%-ной серной кислоты получены соединения 6-9 (схема 2). Аналогично из 3,5-диметил-1-нитроксиадамантана (5) получен *N*-(1-адамантил)-2-йодацетамид (10). В реакции нитрата 4 с 2-[2-(диметиламино)этокси]ацетамидом был получен продукт адамантилирования, выделенный в виде гидрохлорида 11. Амид 11 является действующим веществом препарата «тромантадина гидрохлорид», применяемого в качестве противовирусного средства, эффективного в отношении Herpes Simplex и Varicella Zoster.





Схема 2



R = H (4), CH_3 (5), R = H, $R' = SO_2C_6H_5$ (6), R = H, $R' = SO_2-4-CH_3C_6H_4$ (7), R = H, $R' = COCH_2CI$ (8), R = H, $R' = COCH_2I$ (9), $R = CH_3$, $R' = COCH_2I$ (10).



Предлагаемый метод получения является новым, так как все существующие способы строятся на использовании *N*-(1-адамантил)-2-хлорацетамида **(8)** в качестве исходного субстрата [38, 39].

Наличие подвижных атомов галогена в α -положении по отношению к фрагменту NHCO в соединениях **8–10** делает их перспективными субстратами в синтезе широкого ряда новых потенциально биологически активных веществ. Например, при взаимодействии йодсодержащего *N*-(1-адамантил)ацетамида (9) с KSCN происходит циклизация промежуточно образующегося тиоцианата (**A**) в иминотиазолинон (**12**) (схема 3). В спектре ЯМР ¹Н соединения **12** имеются сигналы, отвечающие протонам метиленовой группы и NH-протону гетероциклического фрагмента при 3.88 и 7.11 м.д. соответственно.

Реакция хлорацетамида **8** с тиомочевиной приводит к продукту циклизации – 2-амино-4-(1адамантил)аминотиазолу, выделенному в виде гидрохлорида **13**. Синтез проводили при кипячении в изопропиловом спирте (схема 4). В спектре ЯМР ¹Н полученного соединения имеются сигналы протонов аминогруппы, связанной с каркасным фрагментом, протонированной аминогруппы и связи С–Н гетероциклического фрагмента при 6.26, 8.77 и 7.05 м.д. соответственно. В спектре ЯМР ¹³С сигналы атомов углерода гетероциклического фрагмента проявляются в области слабого поля при 122.3, 159.0 и 161.5 м.д.







Аналогичным образом проводили алкилирование аминов, содержащих алифатические, ароматические и гетероциклические фрагменты. Новые аминоамиды адамантанового ряда выделяли в виде гидрохлоридов 14–24, за исключением соединений 25, 26 (схема 5).

Структуры полученных соединений подтверждены совокупностью спектральных данных. В спектрах ЯМР ¹Н соединений **14–24** сигналы протонированных аминогрупп проявлялись в виде синглета в области слабого поля при 7.9–11.2 м.д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на спектрометре Shimadzu IR Affinity-1 (Япония) в таблетках КВг. Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С зарегистрированы на спектрометре JEOL NMR-ECX400 (Япония) (400, 100 МГц, соответственно) с использованием остаточного сигнала дейтерированного растворителя в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги сигналов определены по шкале δ , м.д. Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе SRS OptiMelt MPA 100 (Германия), не корректировались. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе EuroVector 3000 EA (Италия) с использованием в качестве стандарта L-цистина. 3-Трифторметил-1нитроксиадамантан (1) получен по методике [40]. Нитроксипроизводные 4, 5 синтезировали по методике [41].

Этил(3-трифторметил-1-аламантил)карбамат (2). К раствору 2.6 г (0.01 моль) 3-трифторметил-1-нитроксиадамантана (1) в 20 мл 94%-ной серной кислоты при охлаждении порциями при перемешивании добавляли 8 г (0.09 моль) этилкарбамата. Реакционную смесь оставляли на ночь при комнатной температуре и выливали на лед. Продукт экстрагировали бензолом (3×50 мл), объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, затем водой и сушили. Растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса, остаток перекристаллизовывали из метанола. Бесцветные кристаллы. Выход 2.4 г (84%), т.пл. 62-65°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3340, 1710, 1515, 1280, 1130. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), б, м.д.: 1.22 т (3Н, СН₃, *J* 7.1 Гц), 1.60–2.25 м (14Н, CH_{Ad}), 4.06 к (2Н, CH₂, *J* 7.1 Гц), 4.60 с (1Н, NН). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 7.3 (СН₃), 30.3 (СН), 33.9 (СН₂), 38.1 (СН₂), 39.6 (CH₂), 39.9 (CH₂), 40.8 к (С_{четв}, ²*J*_{C-F} 26.8 Гц), 42.3 (CH₂), 51.7 (С_{четв}), 130.0 к (С_{четв}, ¹*J*_{C-F} 279.9 Гц), 157.7 (С_{четв}). Найдено, %: С 57.65; Н 7.00; N 4.73. С₁₄Н₂₀F₃NO₂. Вычислено, %: С 57.72; H 6.92; N 4.81.

Гидрохлорид 3-трифторметиладамантан-1амина (3). Смесь 2 г (0.0069 моль) 3-трифторметил-1-этоксикарбониламиноадамантана (2), 2 г (0.05 моль) гидроксида натрия и 20 мл 80%-ного этанола нагревали при кипении в течение 5 ч. После охлаждения смесь разбавляли водой, продукт экстрагировали эфиром (2×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над твердым NaOH, а затем насыщали газообразным HCl. Выпавший осалок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси гексан-изопропанол. Бесцветные кристаллы. Выход 1.3 г (74%), т.пл. 255–260°С (с разл.). ИК спектр, v, см⁻¹: 2080, 1610, 1500, 1290, 1145. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.38-2.27 м (14H, CH_{Ad}), 8.54 с (3H, NH₃⁺). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), б, м.д.: 29.8 (СН), 33.6 (СН₂), 38.5 (CH₂), 39.7 (CH₂), 40.7 к (С_{четв}, ²*J*_{C-F} 26.8 Гц), 42.1 (CH₂), 53.1 (С_{четв}), 129.8 к (С_{четв}, ¹*J*_{C-F} 279.9 Гц). Найдено, %: С 51.59; Н 6.77; N 5.40. С₁₁Н₁₇ClF₃N. Вычислено. %: С 51.67: Н 6.70: N 5.48.

N-(1-Адамантил)бензолсульфамид (6). Смесь 20 мл 94%-ной серной кислоты, 6.5 г (0.033 моль) 1-нитроксиадамантана (4) и 11 г (0.07 моль) бензолсульфонамида выдерживали при 60°С в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь выливали на лед, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из бензола. Бесцветные кристаллы. Выход 5.85 г (61%), т.пл. 119–120°С (т.пл. 124.3°С [42]).

N-(1-Адамантил)-4-метилбензолсульфамид (7) получен аналогично соединению 6 из 1 г (0.005 моль) 1-нитроксиадамантана (4) и 1.7 г (0.01 моль) 4-метилбензолсульфонамида. Бесцветные кристаллы. Выход 0.97 г (66%), т.пл. 160– 161°С (бензол) (т.пл. 164.7°С [42]).

N-(1-Адамантил)-2-хлорацетамид (8) получен аналогично соединению 6 из 10 г (0.05 моль) 1-нитроксиадамантана (4) и 9.3 г (0.1 моль) 2-хлорацетамида. Бесцветные кристаллы. Выход 9.8 г (85%), т.пл. 109–111°С (изопропанол) (т.пл. 119°С [43]). ИК спектр, v, см⁻¹: 3260, 1646, 1550. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО- d_6), δ, м.д.: 1.64–1.69 м (6H, CH_{Ad}), 1.99–2.03 м (6H, CH_{Ad}), 2.05–2.07 м (3H, CH_{Ad}), 3.94 с (2H, CH₂), 6.22 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО- d_6), δ, м.д.: 29.0 (CH), 36.2 (CH₂), 41.1 (CH₂), 42.8 (CH₂), 52.3 (С_{четв}), 164.5 (С_{четв}). Найдено, %: С 63.38; Н 7.90; N 6.06. С₁₂Н₁₈СІNО. Вычислено, %: С 63.29; Н 7.97; N 6.15. *N*-(1-Адамантил)-2-иодацетамид (9) получен аналогично соединению 6 из 2 г (0.01 моль) 1-нитроксиадамантана (4) и 3.7 г (0.02 моль) 2-иодацетамида. Бесцветные кристаллы. Выход 2.3 г (71%), т.пл. 156–159°С (бензол–гептан). ИК спектр, v, см⁻¹: 3260, 1640, 1550. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.65–1.70 м (6Н, СН_{Ad}), 1.86–1.93 м (6Н, СН_{Ad}), 1.97–2.01 м (3Н, СН_{Ad}), 3.75 с (2Н, СН₂), 6.14 с (1Н, NН). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 29.2 (СН), 35.9 (СН₂), 41.4 (СН₂), 43.4 (СН₂), 52.2 (С_{четв}), 164.3 (С_{четв}). Найдено, %: С 45.10; Н 5.60; N 4.44. С₁₂Н₁₈INO. Вычислено, %: С 45.16; Н 5.68; N 4.39.

N-(3,5-Диметил-1-адамантил)-2-иодацетамид (10) получен аналогично соединению 6 из 1.5 г (0.0066 моль) 3,5-диметил-1-нитроксиадамантана (5) и 2.47 г (0.013 моль) 2-иодацетамида. Бесцветные кристаллы. Выход 1.71 г (74%), т.пл. 135–138°С (гептан). ИК спектр, v, см⁻¹: 3280, 1655, 1545. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО- d_6), δ, м.д.: 0.87 с (6H, CH₃), 1.20–2.13 м (13H, CH_{Ad}), 3.53 с (2H, CH₂), 5.84 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО- d_6), δ, м.д.: 29.2 (CH), 29.5 (CH₃), 32.1 (С_{четв}), 35.9 (CH₂), 37.8 (CH₂), 39.2 (CH₂), 41.6 (CH₂), 43.4 (CH₂), 52.2 (С_{четв}), 164.2 (С_{четв}). Найдено, %: С 48.34; H 6.30; N 4.12. С₁₄H₂₂INO. Вычислено, %: С 48.43; H 6.39; N 4.03.

Гидрохлорид *N*-(1-адамантил)-2-[(2-диметиламино)этокси]ацетамида (11) получен аналогично соединению 6 из 2 г (0.01 моль) 1-нитроксиадамантана (4) и 2.92 г (0.02 моль) 2-[2-(диметиламино)этокси]ацетамида. Выпавший после фильтрования осадок растворяли в 15%-ном растворе NaOH, экстрагировали эфиром (5×10 мл), сушили над твердым NaOH и насыщали газообразным HCl. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали. Бесцветные кристаллы. Выход 1.54 г (55%), т.пл. 137-145°С (ацетон). ИК спектр, v, см⁻¹: 3260, 1640, 1550. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.57 с (6H, CH_{Ad}), 1.93–1.96 м (9H, CH_{Ad}), 2.72 с (6H, CH₂), 3.21 т (2H, CH₂, J 4.8 Гц), 3.33 с (4H, CH₂), 3.81 т (2H, CH₂, J 4.8 Гц), 7.29 с (1H, NH), 10.74 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 29.3 (СН), 36.5 (CH₂), 41.5 (CH₂), 42.7 (CH₃), 51.6 (C_{uerr}), 55.9 (CH₂), 65.0 (CH₂), 70.4 (CH₂), 168.4 (C_{четв}). Найдено, %: С 62.60; Н 9.58; N 8.20. С₁₈Н₃₃ClN₂O₂. Вычислено, %: С 62.68; Н 9.64; N 8.12.

3-(1-Адамантил)-2-иминотиазолидин-4-он (12). Смесь 4 г (0.012 моль) N-(1-адамантил)-2иодацетамида (9), 4 г безводного карбоната натрия и 1.2 г (0.012 моль) роданистого калия в 40 мл этанола нагревали при кипении в течение 3 ч. После этого этанол отгоняли, добавляли 100 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой. Бесцветные кристаллы. Выход 2.54 г (76%), т.пл.148–150°С (вода). ИК спектр, v, см⁻¹: 3260, 1645, 1545, 1310, 1155, 995, 665. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), б, м.д.: 1.68–1.73 м (6Н, СН_{Аd}), 1.84–1.92 м (6Н, СН_{Ad}), 1.99–2.04 м (3Н, CH_{Ad}), 3.88 с (2H, CH₂), 7.11 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), б, м.д.: 29.0 (СН), 35.8 (СН₂), 37.4 (C_{четв}), 41.2 (CH₂), 44.5 (CH₂), 65.7 (CH), 166.7 (С_{четв}), 203.2 (С_{четв}). Найдено, %: С 62.44; Н 7.18; N 11.26; S 12.95. С₁₃Н₁₈N₂OS. Вычислено, %: С 62.37; H 7.25; N 11.19; S 12.81

Гидрохлорид 4-(1-адамантиламино)тиазол-2-амина (13). Смесь 1 г (0.0044 моль) N-(1-адамантил)-2-хлорацетамида (8), 0.33 г (0.0044 моль) тиомочевины и 5 мл изопропилового спирта нагревали при кипении в течение 8 ч. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывали. Бесцветные кристаллы. Выход 0.62 г (50%), т.пл. 218-219°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1655, 1510, 1500, 1260, 1200, 1120, 905, 795. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), б, м.д.: 1.64–1.72 м (6H, CH_{Ad}), 1.77– 1.88 м (6Н, СН_{Аd}), 1.96–2.05 м (3Н, СН_{Аd}), 6.26 с (1H, NH), 7.05 с (1H, CH), 8.77 с (3H, NH₃⁺). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), б, м.д.: 29.8 (СН), 36.0 (СН₂), 43.2 (CH₂), 52.5 (C_{четв}), 122.3 (CH), 158.0 (C_{четв}), 162.5 (С_{четв}). Найдено, %: С 54.70; Н 7.15; N 14.62. C₁₃H₂₀ClN₃S. Вычислено, %: С 54.63; Н 7.05; N 14.70.

Гидрохлорид 1-{[2-(1-адамантил)амино]-2оксоэтил}пиперидина (14). Смесь 1 г (0.0044 моль) *N*-(1-адамантил)-2-хлорацетамида (8), 0.9 мл (0.009 моль) пиперидина и 5 мл изопропилового спирта нагревали при кипении в течение 8 ч. После охлаждения реакционной смеси выпавший осадок отфильтровывали, промывали небольшим количеством изопропилового спирта. Фильтрат упаривали в вакууме водоструйного насоса и дважды переупаривали с 10 мл толуола. Остаток растворяли в 10 мл диэтилового эфира, далее полученный раствор насыщали газообразным HCl. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили на воздухе и перекристаллизовывали. Бесцветные кристаллы. Выход 0.74 г (54%), т.пл. 220–223°С (бензол). ИК спектр, v, см⁻¹: 3180, 1675, 1555. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.50–2.32 м (19H, CH_{Ad}, CH₂), 2.82–2.92 с (6H, CH₂), 3.85 с (2H, CH₂), 8.38 с (1H, NH), 10.08 с (1H, NH⁺). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 21.2 (CH₂), 22.4 (CH₂), 29.1 (CH), 35.8 (CH₂), 40.1 (CH₂), 52.7 (С_{четв}), 53.6 (CH₂), 58.1 (CH₂), 164.2 (С_{четв}). Найдено, %: С 65.35; H 9.28; N 8.87. С₁₇H₂₉ClN₂O. Вычислено, %: С 65.26; H 9.34; N 8.95.

Дигидрохлорид 1-{[2-(1-адамантил)амино]-2-оксоэтил | пиперазина (15) получен аналогично соединению 14 из 1 г (0.0044 моль) N-(1-адамантил)-2-хлорацетамида (8), 0.77 г (0.009 моль) пиперазина и 5 мл изопропилового спирта. Бесиветные кристаллы. Выход 0.69 г (45%), т.пл. 247-248°С (этанол). ИК спектр, v, см⁻¹: 3240, 1675. 1560. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.60–1.67 м (6H, CH_{Ad}), 1.74–1.82 м (6H, CH_{Ad}), 1.86–1.97 м (3H, CH_{Ad}), 3.42–3.54 м (8H, CH₂), 3.86 с (2H, CH₂), 7.43 c (1H, NH), 8.2 c (1H, NH⁺), 10.10 c (2H, NH⁺). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 29.0 (СН), 35.9 (CH₂), 40.4 (CH₂), 42.0 (CH₂), 48.7 (CH₂), 52.2 (С_{четв}), 58.2 (СН₂), 163.9 (С_{четв}). Найдено, %: С 54.79; Н 8.40; N 12.07. С₁₆Н₂₉Сl₂N₃O. Вычислено, %: C 54.86; H 8.34; N 11.99.

Гидрохлорид 1-{[2-(1-адамантил)амино]-2оксоэтил морфолина (16) получен аналогично соединению 14 из 1 г (0.0044 моль) N-(1-адамантил)-2-хлорацетамида (8), 0.78 мл (0.009 моль) морфолина и 5 мл изопропилового спирта. Бесцветные кристаллы. Выход 1.2 г (87%), т.пл. 237–238°С (этанол–бензол). ИК спектр, v, см⁻¹: 3200, 1680, 1550, 1125. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.62–1.70 м (6H, CH_{Ad}), 1.77–1.80 м (6H, CH_{Ad}), 1.84–1.95 м (3H, CH_{Ad}), 3.38 с (4H, CH₂), 3.85 c (2H, CH₂), 3.90 c (4H, CH₂), 8.32 c (1H, NH). 10.65 c (1H, NH⁺). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 29.3 (СН), 36.4 (СН₂), 39.8 (СН₂), 51.6 (С_{четв}), 53.2 (CH₂), 57.4 (CH₂), 64.6 (CH₂), 163.1 (C_{четв}). Найдено, %: С 61.12; Н 8.53; N 8.85. С₁₆Н₂₇ClN₂O₂. Вычислено, %: С 61.04; Н 8.64; N 8.90.

Гидрохлорид 1-{[2-(1-адамантил)амино]-2оксоэтил}-4-карбоксипиперидина (17) получен аналогично соединению 14 из 1 г (0.0044 моль) *N*-(1-адамантил)-2-хлорацетамида (**8**), 1.16 г (0.009 моль) 4-пиперидинкарбоновой кислоты и 5 мл изопропилового спирта. Бесцветные кристаллы. Выход 1.00 г (63%), т.пл. 255–257°С (этанол). ИК спектр, v, см⁻¹: 3280, 1690, 1645, 1536. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.63–2.07 м (17Н, CH_{Ad}, CH₂), 2.45–2.52 м (1H, CH), 3.05–3.42 м (6H, CH₂), 3.78 с (2H, CH₂), 8.02 с (1H, NH), 8.91 с (1H, OH), 10.32 с (1H, NH⁺). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 29.1 (CH), 30.3 (CH₂), 36.4 (CH₂), 37.3 (CH), 39.9 (CH₂), 52.6 (С_{четв}), 53.0 (CH₂), 58.4 (CH₂), 164.3 (С_{четв}), 172.1 (С_{четв}). Найдено, %: C 60.68; H 8.12; N 7.92. C₁₆H₂₉ClN₂O₃. Вычислено, %: C 60.58; H 8.19; N 7.85.

Гидрохлорид 1-{[2-(1-адамантил)амино]-*N*,*N*-дибензил-2-оксоэтил}-1-амина (18) получен аналогично соединению 14 из 1 г (0.0044 моль) N-(1-адамантил)-2-хлорацетамида (8), 1.73 мл (0.009 моль) дибензиламина и 5 мл изопропилового спирта. Бесцветные кристаллы. Выход 1.32 г (71%), т.пл. 196-198°С (бензол). ИК спектр, v, см⁻¹: 3200, 1675, 1550, 1300. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), б, м.д.: 1.63–1.67 м (6H, CH_{Ad}), 1.72– 1.85 м (6H, CH_{Ad}), 1.89–1.97 м (3H, CH_{Ad}), 3.81 с (2H, CH₂), 4.45 c (4H, CH₂), 7.10 c (1H, NH), 7.32-7.70 м (10H_{аром}), 7.88 с (1H, NH⁺). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 29.2 (СН), 35.4 (СН₂), 38.9 (СН₂), 52.3 (С_{четв}), 57.2 (СН₂), 57.4 (СН₂), 119.8 (CH), 121.3 (CH), 122.4, 124.4 (C_{четв}), 163.2 (C_{четв}). Найдено, %: С 73.40; Н 7.76; N 6.67. С₂₆Н₃₃ClN₂O. Вычислено, %: С 73.48; Н 7.83; N 6.59.

Гидрохлорид 1-{[2-(1-адамантил)амино]-2оксоэтил}-3-гидроксипропан-1-амина (19) получен аналогично соединению 14 из 1 г (0.0044 моль) N-(1-адамантил)-2-хлорацетамида (8), 0.69 мл (0.009 моль) 3-аминопропанола и 5 мл изопропилового спирта. Бесцветные кристаллы. Выход 0.54 г (41%), т.пл. 151-153°С (ацетонхлороформ). ИК спектр, v, см⁻¹: 3260, 1670, 1550, 1080. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), б, м.д.: 1.68–1.74 м (6H, CH_{Ad}), 1.82–1.95 м (6H, CH_{Ad}), 1.98–2.01 м (3H, CH_{Ad}), 2.10–2.17 м (2H, CH₂), 3.07–3.12 м (2H, СН₂), 3.68–3.78 м (2H, CH₂), 3.93 с (2H, CH₂), 4.37 с (1H, OH), 7.48 с (1H, NH), 8.94 с (2H, NH⁺₂). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), б, м.д.: 29.3 (СН), 30.0 (СН₂), 36.1 (CH₂), 39.9 (CH₂), 44.1 (CH₂), 49.6 (CH₂), 52.4 (С_{четв}), 64.7 (СН₂), 164.2 (С_{четв}). Найдено, %: С 59.56; Н 9.06; N 9.34. С₁₅Н₂₇СlN₂O₂. Вычислено, %: С 59.49; Н 8.99; N 9.25.

Дигидрохлорид 1-{[2-(1-адамантил)амино]-N-(2-аминоэтил)-2-оксоэтил}-1-амина (20) получен аналогично соединению 14 из 1 г (0.0044 моль) *N*-(1-адамантил)-2-хлорацетамида (8), 0.6 мл (0.009 моль) 1,2-этандиамина и 5 мл изопропилового спирта. Бесцветные кристаллы. Выход 0.61 г (43%), т.пл. 232-235°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3230, 1670, 1550, 1295. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.61–1.68 м (6H, CH_{Ad}), 1.74– 1.85 м (6H, CH_{Ad}), 1.88–1.95 м (3H, CH_{Ad}), 3.30 с (4H, CH₂), 3.7 c (2H, CH₂), 7.42 c (1H, NH), 8.12 с (2H, NH₂⁺), 9.32 с (3H, NH₃⁺). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), б, м.д.: 29.0 (СН), 35.8 (СН₂), 36.5 (CH₂), 39.2 (CH₂), 44.5 (CH₂), 51.6 (CH₂), 52.0 (С_{четв}), 164.6 (С_{четв}). Найдено, %: С 51.92; Н 8.32; N 12.89. С₁₄H₂₇Cl₂N₃O. Вычислено, %: С 51.85; Н 8.39; N 12.96.

Гидрохлорид 1-{[2-(1-адамантил)амино]-*N*бензил-2-оксоэтил}-1-амина (21) получен аналогично соединению 14 из 1 г (0.0044 моль) N-(1-адамантил)-2-хлорацетамида (8), 0.82 мл (0.009 моль) анилина и 5 мл изопропилового спирта. Бесцветные кристаллы. Выход 0.78 г (53%), т.пл. 167–169°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3220, 1680, 1555, 1295. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.62–1.67 м (6Н, СН_{Аd}), 1.73–1.83 м (6Н, СН_{Аd}), 1.86–1.94 м (3H, CH_{Ad}), 3.90 с (2H, CH₂), 4.14 с (2H, CH₂), 6.98 с (1H, NH), 7.46–7.50 м (5H_{апом}), 9.59 с (2H, NH₂⁺). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 29.1 (СН), 35.5 (СН₂), 38.9 (СН₂), 50.9 (СН₂), 52.3 (С_{четв}), 54.1 (СН₂), 120.2 (СН), 121.3 (СН), 122.1 (CH), 124.3 (С_{четв}), 163.4 (С_{четв}). Найдено, %: С 68.09; Н 8.06; N 8.28. С₁₉Н₂₇СlN₂О. Вычислено, %: C 68.14; H 8.13; N 8.37.

Гидрохлорид 1-{[2-(1-адамантил)амино]-N,N-бис(гидроксиэтил)-2-оксоэтил}-1-амина (22) получен аналогично соединению 14 из 1 г (0.0044 моль) N-(1-адамантил)-2-хлорацетамида (8), 0.95 г (0.009 моль) диэтаноламина и 5 мл изопропилового спирта. Бесцветные кристаллы. Выход 0.90 г (62%), т.пл. 175–180°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3260, 1665, 1540, 1085. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.61–1.72 м (6H, CH_{Ad}), 1.86– 1.95 м (6H, CH_{Ad}), 1.99–2.05 м (3H, CH_{Ad}), 3.28 т (4H, CH₂, J 4.32 Гц), 3.78 с (2H, CH₂), 3.88 т (4H,

СН₂, *J* 4.32 Гц), 4.78 с (2H, CH₂), 6.25 с (1H, NH), 8.82 с (1H, NH⁺). Спектр ЯМР ¹³С (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 29.2 (CH), 36.2 (CH₂), 40.1 (CH₂), 52.4 (С_{четв}), 55.6 (CH₂), 57.1 (CH₂), 62.4 (CH₂), 163.3 (С_{четв}). Найдено, %: С 57.80; H 8.71; N 8.50. С₁₆H₂₉ClN₂O₃. Вычислено, %: С 57.73; H 8.78; N 8.42.

Дигидрохлорид *N*-{[(1-адамантил)амино]-2оксоэтил}-N', N'-диэтилэтан-1, 2-амина (23) получен аналогично соединению 14 из 1 г (0.0044 моль) *N*-(1-адамантил)-2-хлорацетамида (8), 1.05 г (0.009 моль) *N*,*N*-диэтилэтан-1,2-амина и 5 мл изопропилового спирта. Бесцветные кристаллы. Выход 0.92 г (55%), т.пл. 220-228°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3240, 1665, 1540, 1295. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), б, м.д.: 1.28 т (6Н, СН₃, *J* 7.3 Гц), 1.66-1.73 м (6Н, СН_{Аd}), 1.78-1.87 м (6Н, СН_{Аd}), 1.92–1.97 м (3H, CH_{Ad}), 3.29 к (4H, CH₂, *J* 7.3 Гц), 3.53 c (4H, CH₂), 3.82 c (2H, CH₂), 8.22 c (1H, NH), 9.55 с (2H, NH₂⁺), 11.22 с (1H, NH⁺). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), б, м.д.: 8.7 (СН₃), 29.6 (СН), 35.3 (CH₂), 36.6 (CH₂), 39.7 (CH₂), 41.1 (CH₂), 48.3 (CH₂), 49.0 (CH₂), 50.1 (CH₂), 50.4 (CH₂), 52.0 (С_{четв}), 165.3 (С_{четв}). Найдено, %: С 56.90; Н 9.18; N 11.10. С₁₈Н₃₅Сl₂N₃О. Вычислено, %: С 56.83; Н 9.27; N 11.05.

Гидрохлорид N-2-{[(1-адамантил)амино]-2оксоэтил}-1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пропан-2-амина (24) получен аналогично соединению 14 из 1 г (0.0044 моль) N-(1-адамантил)-2хлорацетамида (8), 1.57 г (0.0088 моль) 1-(бензо[d]-[1,3]диоксол-5-ил)пропан-2-амина и 5 мл изопропилового спирта. Бесцветные кристаллы. Выход 0.84 г (47%), т.пл. 167–168°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3290, 1680, 1545, 1135. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.12 д (3Н, СН₃, *J* 7.3 Гц), 1.63–1.70 м (6Н, CH_{Ad}), 1.74–1.98 м (6Н, CH_{Ad}), 2.01–2.04 м (3Н, CH_{Ad}), 2.62–2.76 м (1Н, CH), 2.92–3.08 м (2Н, CH₂), 3.69 c (2H, CH₂), 5.99 c (2H, CH₂), 6.67–6.87 м (3H_{апом}), 8.05 с (1H, NH), 8.87 уш.с (2H, NH₂⁺). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), б, м.д.: 14.8 (СН₃), 29.0 (CH), 35.8 (CH₂), 40.1 (CH₂), 42.3 (CH₂), 47.6 (CH₂), 52.2 (C_{четв}), 54.3 (CH), 100.6 (CH₂), 116.4 (CH), 118.2 (CH), 129.4 (CH), 130.8 (С_{четв}), 142.3 (С_{четв}), 145.9 (С_{четв}), 163.9 (С_{четв}). Найдено, %: С 64.87; Н 7.77; N 6.80. С₂₂Н₃₁СlN₂O₃. Вычислено, %: C 64.93; H 7.68; N 6.88.

N-(1-Адамантил)-2-[(2-гидроксиэтил)(фенил)амино]ацетамид (25). Смесь 1 г (0.0044 моль)

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 5 2022

N-(1-адамантил)-2-хлорацетамида (8), 1.1 ΜЛ (0.0088 моль) *N*-фенилэтаноламина и 5 мл изопропилового спирта нагревали при кипении в течение 8 ч. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывали, промывали небольшим количеством изопропанола. Маточный раствор упаривали в вакууме водоструйного насоса, остаток перекристаллизовывали. Бесцветные кристаллы. Выход 0.85 г (59%), т.пл. 179-181°С (гептан-изопропанол). ИК спектр, v, см⁻¹: 3220, 1635, 1556, 1345. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), б, м.д.: 1.62–1.67 м (6H, CH_{Ad}), 1.75–1.81 м (6H, CH_{Ad}), 1.85–1.93 м (3H, CH_{Ad}), 2.37 c (2H, CH₂), 3.51 c (2H, CH₂), 3.81 с (2H, CH₂), 5.18 с (1H, OH), 6.56–7.24 м (5H_{аром}), 7.70 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 28.3 (СН), 35.4 (СН₂), 40.1 (СН₂), 52.7 (С_{четв}), 54.0 (CH₂), 55.6 (CH₂), 63.9 (CH₂), 116.0 (CH), 117.2 (СН), 127.1 (СН), 140.9 (С_{четв}), 164.9 (С_{четв}). Найдено, %: С 73.22; Н 8.65; N 8.45. С₂₀Н₂₈N₂O₂. Вычислено, %: С 73.14; Н 8.59; N 8.53.

N-(1-Адамантил)-2-[циклогексил(2-гидроксиэтил)амино]ацетамид (26) получен аналогично соединению 25 из 1 г (0.0044 моль) *N*-(1-адамантил)-2-хлорацетамида (8), 1.26 Г (0.0088 моль) 2-(циклогексиламино)этанола и 5 мл изопропилового спирта. Бесцветные кристаллы. Выход 1.08 г (74%), т.пл. 147-149°С (бензол). ИК спектр, v, см⁻¹: 3270,1645, 1535, 1060. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), б, м.д.: 1.22–1.33 м (6Н, СН₂), 1.59–1.74 м (6H, CH_{Ad}), 1.82–1.98 (10H, CH_{Ad}, CH₂), 2.12–2.18 м (3H, CH_{Ad}), 2.67 т (2H, CH₂, J 4.8 Гц), 2.85–2.95 м (1H, CH), 3.55 т (2H, CH₂, J 4.8 Гц), 3.74 с (2H, CH₂), 4.96 с (1H, OH), 7.50 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 25.9 (CH₂), 26.2 (CH₂), 29.0 (CH), 32.4 (CH₂), 35.7 (CH₂), 42.0 (CH₂), 51.8 (C_{четв}), 53.7 (CH₂), 57.1 (CH₂), 63.8 (CH₂), 66.0 (CH), 164.5 (С_{четв}). Найдено, %: С 71.90; Н 10.17; N 8.45. С₂₀Н₃₄N₂O₂. Вычислено, %: C 71.81; H 10.25; N 8.37.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен метод получения *N*-адамантилированных амидов за счет реализации карбокатионных превращений нитроксипроизводных каркасного строения в среде 94%-ной серной кислоты. Данным методом осуществлен синтез противовирусного препарата тромантадин. Показана возможность использования полученных азотсодержаших соединений каркасного строения в качестве структурных блоков в синтезе новых веществ с перспективной биологической активностью.

БЛАГОДАРНОСТИ

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

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 21-73-20103). Исследование спектральных характеристик выполнено при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках проектной части государственного задания № 0778-2020-0005.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Климочкин Юрий Николаевич, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-7335-4040

Ивлева Елена Александровна, ORCID: https:// orcid.org/0000-0001-5778-860X

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Wanka L., Iqbal K., Schreiner P.R. Chem. Rev. 2013, 113, 3516–3604. doi 10.1021/cr100264t
- Stockdale T.P., Williams C.M. Chem. Soc. Rev. 2015, 44, 7737–7763. doi 10.1039/c4cs00477a
- Spilovska K., Zemek F., Korabecny J., Nepovimova E., Soukup O., Windisch M., Kuca K. *Curr. Med. Chem.* 2016, 23, 3245–3266. doi 10.2174/092986732366616 0525114026
- Ширяев В.А., Климочкин Ю.Н. *ХГС*. 2020, 56, 626–635. [Shiryaev V.A., Klimochkin Y.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2020, 56, 626–635.] doi 10.1007/ s10593-020-02712-6
- Климочкин Ю.Н., Ширяев В.А., Леонова М.В. Изв. AH. Cep. хим. 2015, 64, 1473–1496. [Klimochkin Y.N., Shiryaev V.A., Leonova M.V. Russ. Chem. Bull. 2015, 64, 1473–1496.] doi 10.1007/s11172-015-1035-y
- Shiryaev V.A., Skomorohov M.Yu., Leonova M.V., Bormotov N.I., Serova O.A., Shishkina L.N., Agafonov A.P., Maksyutov R.A., Klimochkin Y.N. *Eur. J. Med. Chem.* 2021, 221, 113485. doi 10.1016/ j.ejmech.2021.113485

- Shiryaev V.A., Radchenko E.V., Palyulin V.A., Zefirov N.S., Bormotov N.I., Serova O.A., Shishkina L.N., Baimuratov M.R., Bormasheva K.M., Gruzd Y.A., Ivleva E.A., Leonova M.V., Lukashenko A.V., Osipov D.V., Osyanin V.A., Reznikov A.N., Shadrikova V.A., Sibiryakova A.E., Tkachenko I.M., Klimochkin Y.N. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *158*, 214–235. doi 10.1016/j.ejmech.2018.08.009
- Zarubaev V.V., Golod E.L., Anfimov P.M., Shtro A.A., Saraev V.V., Gavrilov A.S., Logvinov A.V., Kiselev O.I. *Bioorg. Med. Chem.* 2010, *18*, 839–848. doi 10.1016/ j.bmc.2009.11.047
- Suslov E.V., Mozhaytsev E.S., Korchagina D.V., Bormotov N.I., Yarovaya O.I., Volcho K.P., Serova O.A., Agafonov A.P., Maksyutov R.A., Shishkina L.N., Salakhutdinov N.F. *RSC Med. Chem.* 2020, *11*, 1185–1195. doi 10.1039/D0MD00108B
- Климочкин Ю.Н., Моисеев И.К., Владыко Г.В., Коробченко Л.В., Бореко Е.И. Хим.-фарм. ж. 1991, 25, 46–49. [Klimochkin Yu.N., Moiseev I.K., Vlady-ko G.V., Korobchenko L.V., Boreko E.I. Pharm. Chem. J. 1991, 25, 485–488.] doi 10.1007/BF00772005
- 11. Lamoureux G., Artavia G. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 2967–2978. doi 10.2174/092986710792065027
- Спасов А.А., Хамидова Т.В., Бугаева Л.И., Морозов И.С. *Хим.-фарм. ж.* **2000**, *34*, 3–9. [Spasov A.A., Khamidova T.V., Bugaeva L.I., Morozov I.S. *Pharm. Chem. J.* **2000**, *34*, 1–7.] doi 10.1007/BF02524549
- Papanastasiou I., Tsotinis A., Kolocouris N., Nikas S.P., Vamvakides A. *Med. Chem. Res.* 2014, 23, 1966–1975. doi 10.1007/s00044-013-0798-7
- Kadernani Y.E., Zindo F.T., Kapp E., Malan S.F., Joubert J. *MedChemCommun.* 2014, *5*, 1678–1684. doi 10.1039/C4MD00244J
- Protopopova M., Hanrahan C., Nikonenko B., Samala R., Chen P., Gearhart J., Einck L., Nacy C.A. J. Antimicrob. Chemother. 2005, 56, 968–974. doi 10.1093/jac/dki319
- Cheng H., Hoffman J., LeSajiv P., Nair K., Cripps S., Matthews J., Smith C., Yang M., Kupchinsky S., Dress K., Edwards M., Cole B., Walters E., Loh C., Ermolieff J., Fanjul A., Bhat G. B., Herrera J., Pauly T., Hosea N., Paderes G., Rejto P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, 20, 2897–2902. doi 10.1016/j.bmcl.2010.03.032
- Dembitsky V.M., Gloriozova T.A., Poroikov V.V. *Bio. Biophys. Res. Commun.* 2020, *529*, 1225–1241. doi 10.1016/j.bbrc.2020.06.123
- Шокова Э.А., Ковалев В.В. Хим.-фарм. ж. 2016, 50, 3–15. [Shokova É.A., Kovalev V.V. Pharm. Chem. J. 2016, 50, 63–75.] doi 10.1007/s11094-016-1400-7

- Спасов А.А., Васильев П.М., Бабков Д.А., Прохорова Т.Ю., Стурова Е.А., Климочкин Ю.Н., Леонова М.В., Баймуратов М.Р. *Биоорг. хим.* 2017, 43, 420–426. [Spasov A.A., Vasil'ev P.M., Babkov D.A., Prokhorova T.Y., Sturova E.A., Klimochkin Y.N., Leonova M.V., Baimuratov M.R. *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2017, 43, 449–455.] doi 10.1134/S1068162017040124
- Liu Z., Yang S., Jin X., Zhang G., Guo B., Chen H., Yu P., Sun Y., Zhang Z., Wang Y. *Med. Chem. Commun.* 2017, *8*, 135–147. doi 10.1039/c6md00509h
- Климочкин Ю.Н., Леонова М.В., Ивлева Е.А., Казакова А.И., Заборская М.С. *ЖОрХ*. 2021, 57, 7–20. [Klimochkin Yu.N., Leonova M.V., Ivleva E.A., Kazakova A.I., Zaborskaya M.S. *Russ. J. Org. Chem.* 2021, 57, 1–12.] doi 10.1134/S1070428021010012
- Соколенко В.А., Свирская Н.М., Павленко Н.И. *ЖОХ*. 2006, 76, 348. [Sokolenko V.A., Svirskaya N.M., Pavlenko N.I. *Russ. J. Gen. Chem.* 2006, 76, 331–332.] doi 10.1134/S1070363206020320
- Shokova E., Mousoulou T., Luzikov Y., Kovalev V. Synthesis. 1997, 9, 1034–1040. doi 10.1055/s-1997-1304.
- Шокова Э.А., Masulu Т., Лузиков Ю.Н., Ковалев В.В. *ЖОрХ*. **1999**, *35*, 869–881. [Shokova E.A., Masulu T., Luzikov Y.N., Kovalev V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **1999**, *35*, 844–856.]
- Reddy J. M., Prasad G., Raju V., Ravikumar M., Himabindu V., Reddy G.M. Org. Process Res. Dev. 2007, 11, 268–269. doi 10.1021/op060246+
- Hartrampf F.W.W., Barber D.M., Gottschling K., Leippe P., Hollmann M., Trauner D. *Tetrahedron*. 2017, 73, 4905–4912. doi 10.1016/j.tet.2017.06.056
- Хуснутдинов Р.И., Щаднева Н.А., Хисямова Л.Ф. *ЖОрХ*. 2015, 51, 495–497. [Khusnutdinov R.I., Shchadneva N.A., Khisamova L.F. *Russ. J. Org. Chem.* 2015, 51, 476–479.] doi 10.1134/S107042801504003X
- Ohshima T., Ipposhi J., Nakahara Y., Shibuya R., Mashima K. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2447–2452. doi 10.1002/adsc.201200536
- Климочкин Ю.Н., Багрий Е.И., Долгополова Т.Н., Моисеев И.К. *Изв АН СССР*. **1988**, *4*, 878–880. [Klimochkin Y.N., Bagrii E.I., Dolgopolova T.N., Moiseev I.K. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1988**, *4*, 757–759.] doi 10.1007/BF01455495
- Vu B.D., Ba N.M.H., Tran H.V., Phan D.C. Org. Prep. Proced. Int. 2020, 52, 463–467. doi 10.1080/ 00304948.2020.1785807

- Климочкин Ю.Н., Моисеев И.К. ЖОрХ. 1991, 27, 1795–1796. [Klimochkin Yu.N., Moiseev I.K. Russ. J. Org. Chem. 1991, 27, 1577–1578.]
- Климочкин Ю.Н., Ивлева Е.А., Ширяев В.А. *ЖОрХ*.
 2021, 57, 373–383. [Klimochkin Yu. N., Ivleva E.A., Shiryaev V.A. *Russ. J. Org. Chem.* 2021, 57, 355–363.] doi 10.1134/S1070428021030052
- Моисеев И.К., Багрий Е.И., Климочкин Ю.Н., Долгополова Т.Н., Трахтенберг П.Л., Земцова М.Н. Изв. АН. СССР. Сер. хим. 1985, 9, 2141–2143. [Moiseev I.K., Bagrii E.I., Klimochkin Yu.N., Dolgopolova T.N., Zemtsova M.N., Trakhtenberg P.L. Bull. Akad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. 1985, 9, 1980–1982.] doi 10.1007/BF00953950
- 34. Моисеев И.К., Дорошенко Р.И. *ЖОрХ*. **1983**, *19*, 1117–1118.
- Моисеев И.К., Стулин Н.В., Юдашкин А.В., Климочкин Ю.Н. ЖОХ. 1985, 55, 1655–1656.
- Моисеев И.К., Багрий Е.И., Климочкин Ю.Н., Долгополова Т.Н., Земцова М.Н., Трахтенберг П.Л. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* **1985**, *9*, 2144–2146. [Moiseev I.K., Bagrii E.I., Klimochkin Yu.N., Dolgopolova T.N., Zemtsova M.N. Trakhtenberg P.L. *Bull. Akad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1985**, *9*, 1983–1985.]
- Климочкин Ю.Н., Моисеев И.К., Леонова М.В., Николаева С.Н., Бореко Е.И. Хим.-фарм. ж. 2017, 51, 15–19. [Klimochkin Yu.N., Moiseev I.K., Leonova M.V., Nikolaeva S.N., Boreko E.I. Pharm. Chem. J. 2017, 51, 13–17.] doi 10.1007/s11094-017-1548-9
- 38. Scherm A. Пат. 553748 (**1973**). ФРГ. С.А. **1974**, 82, 16618.
- 39. May G., Peteri D. Arzneim. Forsch. 1973, 23, 718-721.
- Климочкин Ю.Н., Ивлева Е.А., Моисеев И.К. *ЖОрХ.* 2020, 56, 1353–1362. [Klimochkin Yu.N., Ivleva E.A., Moiseev I.K. *Russ. J. Org. Chem.* 2020, 56, 1532–1539.] doi 10.1134/S1070428020090055
- 41. Моисеев И.К., Климочкин Ю.Н., Земцова М.Н., Трахтенберг П.Л. *ЖОрХ*. **1984**, *20*, 1435–1438.
- Perlovich G.L., Ryzhakov A.M., Tkachev V.V., Proshin A.N. *CrystEngComm.* 2015, 17, 753–763. doi 10.1039/C4CE02076F
- 43. Pace V., Castoldi L., Holzer W. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8383–8386. doi 10.1039/C3CC44255A

КЛИМОЧКИН, ИВЛЕВА

Synthesis and Chemical Transformations of N-Adamantylated Amides

Yu. N. Klimochkin and E. A. Ivleva*

Samara State Technical University, ul. Molodogvardeiskaya, 244, Samara, 443100 Russia *e-mail: ivleva.ea@samgtu.ru

Received September 27, 2021; revised October 11, 2021; accepted October 13, 2021

N-Adamantylated amides have been synthesized from 1-adamantyl nitrate. The reactions were carried out in the sulfuric acid media. The proposed method is usefulness for the preparation of antiviral drug tromantadine. A number of new cage aminoamides have been synthesized by reactions of N-(1-adamantyl)-2-chloroacetamide with nitrogen-containing nucleophiles. with potential biological activity.

Keywords: adamantylation, amides, 1-adamantyl nitrates, sulfuric acid, biological activity

УДК 547.785.51 + 547.1-304.2 + 547.551.51

ОСОБЕННОСТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ 7-НИТРО-9-R-2,3-ДИГИДРОИМИДАЗО[1,2-*a*]БЕНЗИМИДАЗОЛОВ SnCl₂ В СОЛЯНОЙ КИСЛОТЕ

© 2022 г. В. С. Сочнев*, Т. А. Кузьменко, А. С. Морковник, Ю. В. Кощиенко

НИИ физической и органической химии, ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», Россия, 344090 Ростов-на-Дону, просп. Стачки, 194/2 *e-mail: vsochnev@sfedu.ru

> Поступила в редакцию 22.09.2021 г. После доработки 08.10.2021 г. Принята к публикации 11.10.2021 г.

При восстановлении 7-нитро-N(9)-замещенных 2,3-дигидроимидазо[1,2-*а*]бензимидазолов двухлористым оловом в конц. HCl образуется смесь не известных ранее 7-амино- и 7-амино-6-хлорпроизводных этого ряда в соотношенях, зависящих от природы N-заместителя. Обосновано предположение, что хлорированию подвергается не конечный гетариламин, а промежуточно образующийся гетарилгидроксиламин, за счет его кислотно-индуцируемой перегруппировки, аналогичной перегруппировке Бамбергера.

Ключевые слова: 7-нитро-2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]бензимидазолы, восстановление, хлорирование, двухлористое олово, 7-амино-2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]бензимидазолы, 7-амино-6-хлор-2,3-дигидро-имидазо[1,2-*a*]бензимидазолы

DOI: 10.31857/S0514749222050068, EDN: CUJQFU

ВВЕДЕНИЕ

2,3-Дигидроимидазо[1,2-a]бензимидазолы представляют существенный интерес в плане поиска новых биологически активных соединений [1-5], но все еще остаются довольно малоизученным классом гетероциклических соединений. Это относится, в частности, и к реакциям С-замещения в этом ряду и относящимся к этому ряду функционализированным по трициклическому ядру призводным, таким, например, как амины, пока представленными лишь 1-R-6- и 7-амино-2,3-дигидроимидазобензимидазолами (R = H, Alk) [6, 7], N-гетероарилкарбоксамиды которых были запатентованы в качестве потенциальных анальгетиков, модуляторов рецепторов TRPV1 [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами было показано, что и 2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]бензимидазол, и его N(9)замещенные производные при действии HNO₃ в среде трифторуксусной кислоты подвергаются достаточно селективному нитрованию по положению 7 [8]. В настоящей работе с целью расширения круга доступных функционализированных 2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазолов, нами была изучена возможность восстановления синтезированных таким путем 7-нитропроизводных 1a-f (схема 1) двухлористым оловом в конц. HCl до соответствующих ранее не описанных аминов 3a-f, важных полупродуктов для дальнейшего синтеза новых биологически активных соединений ряда 2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазола. Как реагент, SnCl₂ был выбран с учетом его доступности и большой практики использования для лабораторного синтеза аминов, а также того, что реакции с ним проводятся в сильнокислотной среде, что важно для стабилизации в этих условиях целевых аминопроизводных как заведомо весьма легкоокисляющихся продуктов.

Исходное нитросоединение 1е, содержащее фармакологически интересный пирролидиновый



1, **3**, **4**, R = H (**a**), CH₂NEt₂ (**b**), CH₂-пиперидин-1-ил (**c**), CH₂-морфолин-4-ил (**d**), CH₂-пирролидин-1-ил (**e**), 4-ClC₆H₄ (**f**); **3**, *n* = 1 (**a**), 2 (**b**, **e**), 0 (**c**, **d**, **f**).

заместитель [10], которое ранее не было описано, получали нитрованием динитрата 9-[2-(пирролидин-1-ил)этил]-2,3-дигидроимидазо[1,2-*а*]бензимидазола **2** по методике [8] (схема 1). При этом его основную форму синтезировали циклизацией 2-амино-1-[2-(пирролидин-1-ил)этил]бензимидазола дибромэтаном, по аналогии с другими 9-R-2,3-дигидроимидазобензимидазолами [2] и далее, для очистки и последующего нитрования, переводили в соль **2**.

Предварительные исследования восстановления двухлористым оловом, проведенные для 9-метил-7-нитропроизводного 1а, показали, что для ее практически полного завершения требуется кипячение раствора субстрата и трех эквивалентов реагента в конц. HCl в течение 40–45 мин. Однако продуктом восстановления соединения 1а оказался не сам соответствующий амин 3а, а его смесь с 6-хлорпроизводным 4а с соотношением 3а:4а ~ 1:1.5 при общем выходе 60%.

Аналогичным образом восстанавливаются в этих условиях и остальные нитросоединения **1b–f**, но соотношение аминов **3** и **4** при этом существенно варьируется. Так, если в случае нитросоединений **1d** и **e** содержание и аминов, и хлораминов в продуктах реакции довольно значительное (в выделенных смесях их соотношение составляет $\sim 2:1$

и 1:2, соответственно), то нитропроизводные **1b** и **f** дают в основном лишь амины **3b** и **f**, которые от примесей хлораминов легко очищаются при перекристаллизации. В остальных случаях смеси аминов **3** и **4** разделяли хроматографически, на оксиде алюминия. Суммарные выходы выделенных аминопродуктов для нитропроизводных **1b–f** варьируются в пределах от 64 до 92%. Наиболее легко окисляющиеся на воздухе, особенно в растворах низших спиртов, нехлорированные амины **3a**, **b** и **e** были идентифицированы в виде гидрохлоридов. Хлорпроизводные **4** в этом отношении оказались значительно более стабильными и охарактеризованы как основания.

В спектрах ЯМР ¹Н основных форм аминов **3с**, **d**, **f** в дейтерохлороформе сигналы первичной аминогруппы расположены в сильнопольной части спектров (3.41-3.48 м.д.). Электронодонорное влияние этой группы в отношении ароматических протонов особенно сильно проявляется для протонов H⁶ и H⁸. Так, при переходе от нитросоединения **1d** к амину **3d** их химические сдвиги уменьшаются на 1.42 и 1.7 м.д. соответственно.

Спектры ЯМР ¹Н хлораминов **4** характеризуются наличием в их ароматической области лишь двух однопротонных синглетов, что однозначно подтверждает ориентацию атома хлора в поло-ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 5 2022 жение 6 при его введении в ароматическую часть трицикла. Сигналы первичной аминогруппы находятся при этом в области 3.81–3.98 м.д. То, что соединения 4 являются именно хлорпроизводными аминов 3 следует из масс-спектров соединений 4а и е, в которых в области молекулярного иона присутствуют системы пиков, отвечающие наличию в молекулах атома хлора.

Возникает вопрос о том, какие же именно процессы ответственны в описанной реакции за сопутствующее хлорирование. В литературе имеются данные о двух существующих здесь возможностях. Более простой из возможных путей реакции предполагает, что хлорариламин образуется путем электрофильного хлорирования обычного продукта реакции, т.е. ариламина тетрахлоридом олова [11, 12]. В случае нитросоединений **1а-f** этот путь, однако, вряд ли возможен, поскольку увеличение продолжительности реакции с нитросоединением 1а до 4 ч не приводит к повышению выхода хлорпроизводного 4а. Кроме того, в литературе нам вообще не удалось обнаружить каких-либо сведений о хлорировании аренов SnCl₄, за исключением реакций, протекающих в присутствии такого мощного окислителя как Pb(OAc)₄ [12] и, очевидно, имеющих особый механизм активации реагента. Согласно другому варианту [13], который, как мы полагаем, реализуется и в нашем случае, хлорариламин образуется из интермедиата обычного восстановления хлоридом олова – арилгидроксиламина. Это происходит за счет его перегруппировки, протекающей при участии хлорид-аниона и по своему механизму аналогичной перегруппировке арилгидроксиламинов в аминофенолы, т.е. перегруппировке Бамбергера. Данная перегруппировка, тоже может протекать двояким образом. Во-первых, по ее классическому маршруту [13], включающему образование О-протонированной формы арилгидроксиламина и далее, продукта его протодегидратации – соответствующего арилнитрениевого катиона с последующей нуклеофильной атакой последнего хлорид-анионом. Во-вторых, посредством предсказываемого квантовохимическими расчетами [14, 15] образования водородно-стабилизированного макроциклического ассоциата N-протонированной формы арилгидроксиламина с несколькими молекулами воды и анионом Cl⁻ с его дальнейшей концертной перегруппировкой в σ-комплекс Уэланда, аналогичный образующемуся при присоединении катиона Cl⁺ к соответствующему ариламину. Пока, однако, оценить значимость каждого из этих двух путей реакции затруднительно. Можно лишь отметить, что в пользу первого из них свидетельствует крайнее ослабление связи N-O в О-протонированной форме арилгидроксиламинов, такое, что в простейшем случае фенилгидроксиламина данная форма, согласно расчету методом DFT (B3LYP/6-311G**), претерпевает безбарьерный распад на фенилнитрениевый катион и молекулу воды. В то же время, для второго пути были рассчитаны лишь полные энергии активации перегруппировки, не учитывающие вклад энтропийного фактора, который изза полимолекулярного характера локализованных переходных состояний может быть весьма существенным.

Отметим далее, что труднообъяснимые, на первый взгляд, вариации в соотношении продуктов реакции для разных нитросоединений могут быть связаны с возмущающим влиянием на результат реакции участия в ней наряду с самими гетарилгидроксиламинами их комплексов с солями SnCl₂ и SnCl₄, Факторами такого влияния могут служить различия в структуре, растворимости и реакционной способности этих комплексов, так или иначе участвующих в конкурирующих процессах обычного восстановления гидроксиламинов и их перегруппировки с образованием хлоргетариламинов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹Н сняты на приборе Varian Unity-300 (300 МГц) (США) в ДМСО-d₆ для соединений 2, 3a, b, e, остальных – в CDCl₃. Сдвиги ядер ¹Н приведены относительно остаточного сигнала дейтерорастворителя. Масс-спектры получены на трехквадрупольном масс-спектрометре Agilent 6470 LC/TQ (Сингапур). Температуры плавления определены на приборе Fisher-Johns Meting Point Apparatus (США). Элементный анализ проведен классическим методом микроанализа [16]. Контроль за протеканием реакций и индивидуальностью полученных соединений осуществлялся методом TCX (пластины с Al₂O₃ IV степени активности, элюент этилацетат, проявление парами йода во влажной камере). Квантовохимические расчеты выполнены с использованием программы

Firefly 8.0 [17], частично основанной на коде программы Gamess [18].

Использовались коммерчески доступные реагенты и растворители. Синтез 2-амино-1-[2-(пирролидин-1-ил)этил]бензимидазола описан в работе [19], нитросоединений **1а–d**, **f** [8].

9-[2-(Пирролидин-1-ил)этил]-2,9-дигидро-ЗН-имидазо[1,2-а]бензимидазола динитрат (2). Перемешиваемую смесь 6.90 г (0.03 моль) 2-амино-1-[2-(пирролидин-1-ил)этил]бензимидазола, 12 мл дибромэтана и 2 мл ДМФА нагревали при 115-120°С в течение 35-40 мин, контролируя окончание реакции методом ТСХ. При этом из промежуточно образующегося раствора выделялся осадок дигидробромида дигидроимидазобензимидазола. После охлаждения в реакционную массу добавляли 100 мл ацетона, тщательно перемешивали, осадок отфильтровывали и промывали на фильтре вначале 20-30 мл ДМФА, а затем 50 мл ацетона. Далее его растворяли в 100 мл воды, обрабатывали 40%-ным NaOH до pH 12 и выделившееся густое масло основания соли 2 экстрагировали хлороформом (3×60 мл). Полученный после испарения хлороформа остаток растворяли в 80 мл ацетона, подкисляли HNO₂ (d 1.39) до рН 1, выделившийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из EtOH. Выход 8.37 г (73%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 229-231°С. Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 1.87–2.03 м (4Н, 2СН₂ пирролидина), 3.17 уш.с (2Н, 1'1-СН₂), 3.58-3.65 м (4Н, 2СН₂ пирролидина), 4.31-4.38 м (4Н, 2,3-СН₂), 4.45 т (2Н, 2'-СН₂, *J* 6.6 Гц), 7.33–7.37 м (2Н, H^{6,7}), 7.50 д.д [1H, H⁵⁽⁸⁾ J 7.4, 1.2 Гц], 7.64 д.д [1H, Н⁸⁽⁵⁾, J 7.2, 1.2 Гц], 9.71 уш.с (2H, 2N⁺H). Найдено, %: C 47.31; H 5.98; N 21.66. C₁₅H₂₀N₄·2HNO₃. Вычислено, %: С 47.12; Н 5.80; N 21.98.

7-Нитро-9-[2-(пирролидин-1-ил)этил]-2,9-дигидро-3*Н*-имидазо[1,2-*а*]бензимидазол (1е). К раствору 3.82 г (0.01 моль) динитрата 2 в 15 мл CF₃COOH прибавляли 0.7 мл (0.01 моль) азотной кислоты (*d* 1.39) и далее проводили процесс по методике [8] для нитрования 9-диалкиламиноалкилдигидроимидазобензимидазолов. Выход 2.71 г (90%). Ярко-желтые кристаллы с т.пл. 93–94°С (изооктан–толуол 9:1). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.74–1.80 м (4Н, 2СН₂ пирролидина), 2.57– 2.61 м (4Н, 2СН₂ пирролидина), 2.85 т (2Н, 2'-СН₂, *J* 6.9 Гц), 3.89–3.94 м (4Н, 1',3-СН₂), 4.32 т (2Н, 2-СН₂, *J* 8.2 Гц), 6.61 д (1Н, Н⁵, *J* 8.7 Гц), 7.68 д (1Н, Н⁸, *J* 2.1 Гц), 7.93 д.д (1Н, Н⁶, *J* 8.4, 2.1 Гц). Найдено, %: С 59.54; Н 6.50; N 23.02. С₁₅Н₁₉N₅O₂. Вычислено, %: С 59.79; Н 6.36; N 23.24.

Амины 3 и хлорамины 4 (общая методика). К раствору 3 ммоль соответствующего нитросоединения 1 в 7-10 мл конц. HCl добавляли 2.03 г (9 ммоль) дигидрата двухлористого олова и кипятили в течение 40-60 мин. При этом вначале образовывался объемный осадок, который постепенно растворялся. После охлаждения полученный раствор обрабатывали 40%-ным NaOH до pH 12 и экстрагировали хлороформом (3×15 мл). Хлороформный слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, упаривали до минимального объема и хроматографировали на колонке с Al₂O₃, элюент этилацетат. В первой фракции (R_f 0.5) отделялись хлорпроизводные 4, затем амины 3 ($R_{\rm f}$ 0.12).

Амины **3a**, **b**, **e** идентифицировали в виде гидрохлоридов, которые получали при обработке растворов их оснований в ацетоне насыщенным раствором HCl в *i*-PrOH.

9-Метил-2,9-дигидро-3*Н***-имидазо[1,2-***а***]бензимидазол-7-амина гидрохлорид (3а). Выход 0.17 г (25%), розоватые кристаллы, т.пл. 283– 284°С (ЕtOH). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 3.62 с (3H, Me), 4.21–4.31 м (4H, 2,3-CH₂), 6.90 д (1H, H⁶,** *J* **8.4 Гц), 7.00 с (1H, H⁸), 7.28 д (1H, H⁵,** *J* **8.4 Гц), 8.30 уш.с (2H, NH₂), 10.01 с (1H, N⁺H). Найдено, %: С 53.62; Н 5.70; Cl 15.95; N 24.69. C₁₀H₁₂N₄·HCl. Вычислено, %: С 53.46; Н 5.83; Cl 15.78; N 24.94.**

9-Метил-6-хлор-2,9-дигидро-3*Н***-имидазо[1,2-***а***]бензимидазол-7-амин (4а). Выход 0.25 г (35%), бесцветные кристаллы, т.пл. 184–185°С (толуол). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 3.26 с (3H, Me), 3.72 т (2H, 3-CH₂,** *J* **8.1 Гц), 3.81 уш.с (2H, NH₂), 4.17 т (2H, 2-CH₂,** *J* **8.1 Гц), 6.22 с (1H, H⁸), 6.59 с (1H, H⁵). Масс спектр,** *m/z* **(***I***_{отн}, %): 223 (100) [***M* **+ H]⁺, 225 (32). Найдено, %: С 53.63; Н 4.89; Cl 16.13; N 25.31. C₁₀H₁₁ClN₄. Вычислено, %: С 53.94; Н 4.98; Cl 15.92; N 25.16.**

9-[2-(Диэтиламино)этил]-2,9-дигидро-3*Н*-имидазо[1,2-*а*]бензимидазол-7-амина дигидро-

¹ Цифрами со штрихом обозначены атомы углерода этильной группы боковой цепи.

хлорид (3b). Выход 0.57 г (69%), бледно-розовые кристаллы, т.пл. 247–248°С (*i*-PrOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.26 т (6H, 2CH₂C<u>H₃</u> *J* 7.2 Гц), 3.25 к (4H, C<u>H</u>₂CH₃ *J* 7.2 Гц), 3.48 т (2H, 1'-CH₂, *J* 6.8 Гц), 4.29–4.33 м (4H, 2,3-CH₂), 4.75 т (2H, 2'-CH₂, *J* 6.9 Гц), 7.29 д.д (1H, H⁶, *J* 8.4, 1.2 Гц), 7.48 д (1H, H⁵, *J* 8.4 Гц), 7.68 д (1H, H⁸, *J* 1.2), 10.86 уш.с (1H, N⁺H), 11.25 уш.с (1H, N⁺H). Найдено, %: С 52.34; Н 7.12; Cl 20.72; N 20.46. C₁₅H₂₃N₅·2HCl. Вычислено, %: C 52.03; H 7.28; Cl 20.47; N 20.22.

9-[2-(Пиперидин-1-ил)этил]-2,9-дигидро-*ЗН*-имидазо[1,2-*а*]бензимидазол-7-амин (3с). Выход 0.23 г (27%), светло-бежевые кристаллы, т.пл. 83–84°С (толуол). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 1.40–1.59 м (6Н, 3СН₂ пиперидина), 2.44–2.47 м (4Н, 2СН₂ пиперидина), 2.62 т (2Н, 2'-СН₂, *J* 7.8 Гц), 3.48 уш.с (2Н, NH₂), 3.73 т (2Н, 3-СН₂, *J* 8.4 Гц), 3.82 т (2Н, 1'-СН₂, *J* 7.8 Гц), 4.16 т (2Н, 2-СН₂, *J* 8.1 Гц), 6.23–6.28 м (2Н, Н^{6,8}), 6.48 д (1Н, H⁵, *J* 8.1 Гц). Найдено, %: С 67.45; Н 8.37; N 24.86. С₁₆Н₂₃N₅. Вычислено, %: С 67.34; Н 8.12; N 24.54.

9-[2-(Пиперидин-1-ил)этил]-6-хлор-2,9-дигидро-3*H***-имидазо[1,2-***а***]бензимидазол-7-амин (4c). Выход 0.39 г (41%), бесцветные кристаллы, т.пл. 156–157°С (толуол). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.40–1.56 м (6Н, 3СН₂ пиперидина), 2.43–2.46 м (4H, 2СН₂ пиперидина), 2.61 т (2H, 2'-CH₂,** *J* **7.5 Гц), 3.68–3.82 м (6H, 3-CH₂, 1'-CH₂, NH₂), 4.17 т (2H, 2-CH₂,** *J* **8.1 Гц), 6.33 с (1H, H⁸), 6.58 с (1H, H⁵). Найдено, %: С 60.30; Н 6.89; Сl 11.31; N 21.68. С₁₆H₂₂ClN₅. Вычислено, %: С 60.09; Н 6.93; Cl 11.08; N 21.90.**

9-[2-(Морфолин-4-ил)этил]-2,9-дигидро-*ЗН*-имидазо[1,2-*а*]бензимидазол-7-амин (3d). Выход 0.53 г (62%), светло-бежевые кристаллы, т.пл. 181–182°С (толуол). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 2.50–2.53 м (4H, 2CH₂ морфолина), 2.68 т (2H, 2'-CH₂, *J* 7.5 Гц), 3.47 уш.с (2H, NH₂), 3.66–3.77 м (6H, 2CH₂ морфолина, 3-CH₂), 3.81 т (2H, 1'-CH₂, *J* 7.2 Гц), 4.16 т (2H, 2-CH₂, *J* 8.4 Гц), 6.25–6.27 м (2H, H^{6,8}), 6.49 д (1H, H⁵, *J* 8.4 Гц). Найдено, %: С 62.44; H 7.22; N 24.53. C₁₅H₂₁N₅O. Вычислено, %: C 62.70; H 7.37; N 24.37.

9-[2-(Морфолин-4-ил)этил]-6-хлор-2,9-дигидро-3*H*-имидазо[1,2-*а*]бензимидазол-7-амин (4d). Выход 0.29 г (30%), бесцветные кристаллы,

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 5 2022

т.пл. 146–147°С (этилацетат). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 2.49–2.52 м (4H, 2CH₂ морфолина), 2.65 т (2H, 2'-CH₂, *J* 7.5 Гц), 3.64–3.81 м (10H, 2CH₂ морфолина, 3-CH₂, 1'-CH₂, NH₂), 4.17 т (2H, 2-CH₂, *J* 8.4 Гц), 6.29 с (1H, H⁸), 6.59 с (1H, H⁵). Найдено, %: С 56.22; H 6.10; Cl 11.34; N 21.94. C₁₅H₂₀ClN₅O. Вычислено, %: С 55.99; H 6.26; Cl 11.02; N 21.76.

9-[2-(Пирролидин-1-ил)этил]-2,9-дигидро-*ЗН*-имидазо[1,2-*а*]бензимидазол-7-амина дигидрохлорид (3е). Выход 0.22 г (21%), бежевые кристаллы, т.пл. 231–232°С (ЕtOH). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.86–1.99 м (4Н, 2CH₂ пирролидина), 3.16–3.61 м (6Н, 2CH₂ пирролидина, 1'-CH₂), 4.31 уш.с (4H, 2,3-CH₂), 4.69 уш.с (2H, 2'-CH₂), 7.30 д (1H, H⁶, *J* 8.4 Гц), 7.48 д (1H, H⁵, *J* 8.4 Гц), 7.61 с (1H, H⁸), 10.78 с (1H, N⁺H), 11.51 с (1H, N⁺H). Найдено, %: С 51.98; Н 6.69; Cl 20.87, N 20.11. С₁₅H₂₁N₅·2HCl. Вычислено, %: С 52.33; Н 6.73; Cl 20.59, N 20.34.

9-[2-(Пирролидин-1-ил)этил]-6-хлор-2,9-дигидро-3*H***-имидазо[1,2-***а***]бензимидазол-7-амин (4е). Выход 0.47 г (42%), бесцветные кристаллы, т.пл. 156–157°С (толуол). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.94–1.97 м (4Н, 2СН₂ пирролидина), 2.76–2.78 м (4Н, 2СН₂ пирролидина), 2.99 т (2Н, 2'-СН₂,** *J* **7.5 Гц), 3.92 т (2Н, 3-СН₂,** *J* **8.3 Гц), 3.98 уш.с (2H, NH₂), 4.00 т (2H, 1'-СН₂,** *J* **7.5 Гц), 4.38 т (2H, 2-СН₂,** *J* **8.3 Гц), 6.51 с (1H, H⁸), 6.78 с (1H, H⁵). Масс спектр,** *m/z* **(***I***_{отн}, %): 306 (100.0) [***M* **+ H]⁺, 308 (35.9). Найдено, %: С 59.22; Н 6.75; СІ 11.69; N 23.24. С₁₅Н₂₀СІN₅. Вычислено, %: С 58.91; Н 6.59; СІ 11.59; N 22.90.**

9-[(4-Хлорфенил)метил]-2,9-дигидро-3*H***имидазо[1,2-***а***]бензимидазол-7-амин (3f). Выход 0.57 г (64%), светло-бежевые кристаллы, т.пл. 182–183°С (толуол). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 3.41 уш.с (2H, NH₂), 3.78 т (2H, 3-CH₂,** *J* **8.1 Гц), 4.19 т (2H, 2-CH₂,** *J* **8.1 Гц), 4.84 с (2H, C<u>H</u>₂Ar), 6.02 д (1H, H⁸,** *J* **2.1 Гц), 6.24 д.д (1H, H⁶,** *J* **7.8, 2.1 Гц), 6.50 д (1H, H⁵,** *J* **8.1 Гц), 7.24 с (4H_{аром}). Найдено, %: С 64.14; H 5.29; Cl 11.70; N 19.03. C₁₆H₁₅ClN₄. Вычислено, %: С 64.32; H 5.06; Cl 11.87; N 18.75.**

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что система SnCl₂–HCl может быть использована для синтеза из 7-нитро-N(9)-2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]бензимидазолов как соответствующих им ранее неизвестных 7-аминопроизводных, так и их более труднодоступных 7-амино-6-хлор-аналогов, являющихся важными полупродуктами для получения различных соединений ряда 2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]бензимидазола.

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектральные результаты получены на оборудовании ЦКП «Молекулярная спектроскопия» Южного федерального университета.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках Госзадания (ЮФУ) № FENW-2020-0031 (0852-2020-0031).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Спасов А.А., Анисимова В.А., Петров В.И., Кучерявенко А.Ф., Толпыгин И.Е., Минкин В.И. Пат. 2453312 (2010). РФ. *Б.И.* 2012, № 17.
- Анисимова В.А., Балаболкин М.И., Вдовина Г.П., Дедов И.И., Минкин В.И., Петров В.И., Спасов А.А. Пат. 2386634 (2007). РФ. Б.И. 2010, № 11.
- Анисимова В.А., Толпыгин И.Е., Спасов А.А., Косолапов В.А., Степанов А.В., Кучерявенко А.Ф. *Хим. фарм. ж.* 2006, 40, 27–33. [Anisimova V.A., Tolpygin I.E., Spasov A.A., Kosolapov V.A., Stepanov A.V., Kucheryavenko A.F. *Pharm. Chem. J.* 2006, 40, 261–267.] doi 10.1007/s11094-006-0105-8
- Oh S., Kim S., Kong S., Yang G., Lee N., Han D., Goo J., Siqueira-Neto J.L., Freitas-Junior L.H., Song, R. *Eur. J. Med. Chem.* 2014, *84*, 395–403. doi 10.1016/ j.ejmech.2014.07.038
- Khan K.M., Shah Z., Ahmad V.U., Ambreen N., Khan M., Taha M., Rahim F., Noreen S., Perveen S., Choudhary M.I., Voelter W. *Bioorg. Med. Chem.* 2012, 20, 1521–1526. doi 10.1016/j.bmc.2011.12.041

- North R.J., Day A.R. J. Heterocycl. Chem. 1969, 6, 655–662. doi 10.1002/jhet.5570060511
- Dubois L., Evanno Y., Even L., Gille C., Malanda A., Machnik D., Rakotoarisoa N. Междунар. заявка WO 2007088277 (2007).
- Sochnev V.S., Kuz'menko T.A. Morkovnik A.S., Divaeva L.N., Podobina A.S., Zubenko A.A., Chepurnoy P.B., Borodkin G.S., Klimenko A.I. *Mendeleev Commun.* 2021, 31, 555–557. doi 10.1016/ j.mencom.2021.07.040
- Симонов А.М., Кощиенко Ю.В., Полудненко В.Г., Хорунжев В.Е. *ХГС*. **1970**, *6*, 1406–1409. [Simoov A.M., Koshchienko Yu.V., Poludnenko V.G., Khorunzhev V.E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1970**, *6*, 1313–1316.] doi 10.1007/BF00755086
- Wishart D.S., Knox C., Guo A.C., Shrivastava S., Hassanali M., Stothard P., Chang Z., Woolsey J. *Nucleic Acids Res.* 2006, 34, 668–672. doi 10.1093/nar/gkj067
- De Kiewiet T.E., Stephen H. J. Chem. Soc. 1931, 82– 84. doi 10.1039/JR9310000082
- Hussni A.M. Tetrahedron. 1996, 52, 8863–8866. doi 10.1016/0040-4020(96)00433-4
- Bamberger E. Chem. Ber. 1894, 27, 1548–1557. doi 10.1002/cber.18940270276
- Yamabe Sh., Yamazaki Sh. J. Phys. Org. Chem. 2016, 29, 361–367. doi 10.1002/poc.3543
- Yamabe Sh., Zeng G., Guan W., Sakaki Sh. *Beilstein J. Org. Chem.* 2013, *9*, 1073–1082. doi 10.3762/ bjoc.9.119
- Гельман Н.Э., Терентьева Е.А., Шанина Т.М., Кипаренко Л.М. Методы количественного органического элементного анализа. М: Химия, 1987.
- 17. Granovsky A.A. Firefly version 8. http://classic.chem. msu.su/gran/gamess/index.html
- Schmidt M.W., Baldridge K.K., Boatz J.A., Elbert S.T., Gordon M.S., Jensen J.H., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K.A., Su S., Windus T.L., Dupuis M., Montgomery J.A. J. Comput. Chem. 1993, 14, 1347–1363.
- Di Braccio M., Grossi G., Signorello M.G., Leoncini G., Cichero E., Fossa P., Alfei S., Damonte G. *Eur. J. Med. Chem.* 2013, *62*, 564–578. doi 10.1016/ j.ejmech.2013.01.026

Specific Features of 7-Nitro-9-R-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]benzimidazoles Reduction by SnCl₂ in Hydrochloric Acid

V. S. Sochnev*, T. A. Kuz'menko, A. S. Morkovnik, and Yu. V. Koshchienko

Institute of Physical and Organic Chemistry, Southern Federal University, prosp. Stachki, 194/2, Rostov-on-Don, 344090 Russia *e-mail: vsochnev@sfedu.ru

Received September 22, 2021; revised October 8, 2021; accepted October 11, 2021

During the reduction of 7-nitro-N(9)-substituted 2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]benzimidazoles with SnCl₂ in conc. HCl forms a mixture of the previously unknown 7-amino and 7-amino-6-chloro derivatives in a ratio depending on the nature of the substituent at position 9. Therefore, it is assumed that it is not the final hetarylamine that undergoes chlorination, but hetarylhydroxylamine, which is formed intermediately by a mechanism similar to the acid-induced Bamberger rearrangement of arylhydroxylamines.

Keywords: 7-nitro-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]benzimidazoles, reduction, chlorination, tin (II) chloride, 7-amino-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]benzimidazoles, 7-amino-6-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]benzimidazoles УДК 547.781.2 + 547.562 + 547.446.8

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 1-(АДАМАНТИЛ-1)-2-[4-(1*Н*-ИМИДАЗОЛ-1-ИЛМЕТИЛ)ФЕНОКСИ]ЭТАНОНА

©2022 г. А. А. Данилин^{*a*, *, В. Л. Гузман^{*a*}, А. В. Басанцев^{*a*}, А. А. Голованов^{*b*}, П. П. Пурыгин^{*a*}}

^а ФГБОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. Академика С. П. Королева», Естественнонаучный институт, Россия, 443086 Самара, Московское ш., 34 ^b ФГБОУ ВО «Тольяттинский государственный университет», Россия, 445020 Тольятти, ул. Белорусская, 14

**e-mail:* vulck1@yandex.ru

Поступила в редакцию 03.10.2021 г. После доработки 20.10.2021 г. Принята к публикации 30.10.2021 г.

Предложены 2 метода получения производных 1-(адамантил-1)-2-[4-(1*H*-имидазол-1-илметил)фенокси]этанона на основе реакции алкилирования 4-(2-алкил-1*H*-имидазол-1-илметил)фенола (адамантил-1)бромметилкетоном и 2-этил-, 2-изопропил- и 4-нитроимидазола 1-(адамантил-1)-2-[4-(гидроксиметил)фенокси]этаноном. Установлена зависимость суммарного выхода целевых продуктов от стерического объема и электронного влияния заместителей в положениях 2 и 4 имидазольного кольца.

Ключевые слова: (адамантил-1)бромметилкетон, производные имидазола, встречный синтез, О-алкилирование фенолов, 4-гидроксибезиловый спирт, *n*-метиленхинон

DOI: 10.31857/S051474922205007X, EDN: CUKUPL

ВВЕДЕНИЕ

Синтез эфиров 4-[(1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенола и его производных является в ряде случаев ключевой стадией получения соединений с широким спектром биологической активности [1–3]. Однако сами рассматриваемые структуры, как было установлено в результате биологических испытаний, также проявляют высокую антибиотическую и противотуберкулезную активность [4–6].

Анализ литературы показывает, что для получения О-алкилированных 4-[(1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенолов могут быть использованы 3 основных метода [7–10]. Наиболее распространенным является N-алкилирование производных имидазола 4-алкоксибензилхлоридами. Другим способом служит О-алкилирование производных 4-[(1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенолов. В настоящее время менее распространен, но тем не менее весьма перспективен электросинтез на основе 4-алкокситолуола и 1-замещенных имидазолов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В представленной работе был осуществлен синтез 1-(адамантил-1)-2-[4-(2-этил-1H-имидазол-1-илметил)фенокси]этанона (**1a**), 1-(адамантил-1)-2-[4-(2-изопропил-1H-имидазол-1-илметил) фенокси]этанона (**1b**) и 1-(адамантил-1)-2-[4-(4нитро-1H-имидазол-1-илметил)фенокси]этанона (**1c**) двумя различными методами *a* (схема 1) и *b* (схема 2) с целью установления оптимальных условий проведения реакции и оценки влияния характера заместителя в составе имидазола на выход конечных продуктов.

В соответствии с методом *а* получение производных 4-[(1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенола **3a**, **b** было осуществлено сплавлением 4-гидроксибензилового спирта (**4**) с производными имидазола **2a**, **b** при 160°С без растворителя в течение 15 мин. Завершение реакции устанавливали по окончанию выделения воды из реакционной смеси. Выходы соединений **3a** и **b** составили 71 и 80% соответственно.





1–3, $R = C_2H_5$ (**a**), (CH₃)₂CH (**b**).

В спектрах ЯМР ¹Н соединений **3а**, **b** обнаруживаются сигналы алкильных групп в области 1.13–3.08 м.д., сигналы протонов фрагмента CH₂N в области 5.00–5.02 м.д., сигналы ароматических колец в области 6.72–7.07 м.д., а также синглеты в области 7.29–9.50 м.д., соответствующие OH-группе.

Показано [11], что реакции подобного типа протекают через промежуточное образование реакционноспособного *n*-метиленхинона (схема 3).

Сплавление 4-нитроимидазола (2c) и спирта 4 не приводило к химическому взаимодействию и образованию соединения 3c, на что указывало, в частности, отсутствие выделяющейся воды.

Схема 2







По-видимому, это вызвано электроноакцепторным действием нитрогруппы, понижающей основность азола, что препятствовало образованию *n*-метиленхинона (схема 4).

Последующее О-алкилирование соединений **3a**, **b** было осуществлено (адамантил-1)бромметилкетоном в присутствии карбоната цезия в ацетоне при кипячении в течение 6 ч в токе аргона.

Выход продукта **1а** после очистки составил 67%, **1b** – 70%.

Доказательство строения соединений **1а** и **b** основано на их спектральных характеристиках и результатах элементного анализа. Так, в ИК спектрах соединений **1а** и **b** имеются характеристические полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям С–Н связей адамантана (2912– 2848 см⁻¹), карбонильной группы (1718, 1713 см⁻¹) и простой эфирной связи (1245, 1235 см⁻¹) соответственно. В спектре ЯМР ¹Н этанонов **1а** и **b** ключевыми являются сигналы протонов адамантильного радикала (м, 1.70–2.17 м.д.), фрагментов СН₂О (с, 4.82–4.87 м.д.) и СН₂N (с, 5.05–5.06 м.д.), а также бензольного и имидазольного кольца (м, 6.74–7.11 м.д.). Протоны этильной группы проявляют себя при 1.34 м.д. (триплет) и 2.79 м.д. (квадруплет), изопропильной группы – при 1.31 м.д. (дублет) и при 2.99–3.08 м.д. (мультиплет).

Попытки получения соединений **1a**, **b** с применением других оснований (гидрида натрия, триэтиламина и карбоната калия) оказались безуспешными, так как реакция в данных условиях сопровождалась значительным осмолением реакционной смеси, компоненты которой не поддавались спектральной идентификации.

С целью осуществления встречного синтеза соединений **1а–с** (метод *b*) нами был получен 1-(адамантил-1)-2-[4-(гидроксиметил)фенокси]этанон (**5**) в результате нагревания соединения **4** с (адамантил-1)бромметилкетоном в ацетонитриле в присутствии карбоната цезия в токе аргона (схема 2). Выход продукта **5** составил 87%.

В спектре ЯМР ¹Н соединения **5** ключевыми являются сигналы протонов адамантильного радикала (м, 1.72–2.02 м.д.) и фрагмента CH₂O (с, 5.05 м.д.). В ИК спектре соединения **5** присутствуют полосы поглощения валентных колебаний С–Н связей адамантана (2905, 2849 см⁻¹), карбонильной группы (1698 см⁻¹) и простой эфирной связи (1228 см⁻¹).





N-Алкилирование соединений **2а**-с с помощью соединения **6**, предварительно полученного действием хлористого тионила на соединение **5** в присутствии пиридина, привело к образованию продуктов **1а**-с с выходами на данной стадии 63, 58 и 38% соответственно.

Строение соединений 1а-с (метод b) подтверждено методами ИК, ЯМР ¹Н спектроскопии и данными элементного анализа. Так, отсутствие характеристической полосы поглощения валентного колебания связи C-Cl при 661 см⁻¹ и наличие полосы поглощения, соответствующей связи C=N имидазода. в области 1511-1515 см⁻¹ позволяет судить об образовании продуктов 1а-с в ходе *N*-алкилирования азолов. В спектрах ЯМР ¹Н соединений **1a**, **b**, полученных методом b, наблюдаются синглеты протонов фрагмента CH₂N в области 5.05-5.06 м.д и мультиплетные сигналы 6 ароматических протонов в интервале 6.81-6.87 и 6.98-7.07 м.д. соответственно. Для соединения 1с, помимо синглетного пика при 5.23 м.д., характерно наличие 2 синглетов, относящихся к протонам второго (7.99 м.д.) и пятого (8.46 м.д.) положений 4-нитроимидазольного кольца.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на ИК Фурье-спектрометре ФТ-801 с приставкой НПВО (Россия) в таблетках КВг. Спектры ЯМР ¹Н сняты на приборе Bruker AM300 (300.13 МГц) (Германия) в $CDCl_3$ и ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ проведен на установке для экспресс-гравиметрического определения элементов [12]. Абсолютирование растворителей осуществляли согласно методикам [13]. ТСХ проведена на пластинах Sorbfil ПТСХ-П-В-УФ (Россия), проявители – пары иода или хроматографический облучатель УФС 254/365 (Россия). Температуру плавления определяли на приборе ПОТП-2 (Россия) в запаянном капилляре. В работе использовали коммерческие реактивы фирм «Fluka» (Германия), «Aldrich», «Sigma» (США), «Вектон» (Россия).

Метод а.

Соединения 3a, b (общая методика). В широкогорлую круглодонную колбу, снабженную термометром, добавляли смесь 8.4 ммоль соот-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 5 2022

ветствующего производного имидазола 2 и 1.04 г (8.4 ммоль) соединения 4. Реакционную смесь перемешивали и нагревали на металлической бане при 160°С в течение 15 мин, затем охлаждали до комнатной температуры. Образовавшийся коричневый твердый плав измельчали, затем в случае соединения 3а промывали горячей водой и 25 мл этилацетата, в случае соединения 3b – холодной водой и 25 мл дихлорметана, отфильтровывали и сушили на воздухе.

4-(2-Этил-1*H***-имидазол-1-илметил)фенол** (**3a**). Выход 1.22 г (71%), светло-бежевые кристаллы, т.пл. 167–169°С, *R*_f 0.30 (MeOH–CCl₄, 1:5). ИК спектр, v, см⁻¹: 2978 (OH), 1516 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.13 т (3H, CH₃, *J* 7.5 Гц), 2.58 к (2H, C<u>H</u>₂CH₃, *J* 7.5 Гц), 5.00 с (2H, CH₂), 6.72–6.77 м (3H_{аром}), 6.98–7.07 м (3H_{аром}), 9.50 с (1H, OH). Найдено, %: С 71.25; H 6.72. С₁₂H₁₄N₂O. Вычислено, %: С 71.26; H 6.98.

4-(2-Изопропил-1*H***-имидазол-1-илметил)фенол (3b).** Выход 1.45 г (80%), светло-коричневые кристаллы, т.пл. 53–56°С, *R*_f 0.45 (EtOH–CCl₄, 1:3). ИК спектр, v, см⁻¹: 2970 (OH), 1514 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.30 д.д (6H, CH₃, *J*₁ 6.9, *J*₂ 7.0 Гц), 2.99–3.08 м [1H, C<u>H</u>(CH₃)₂], 5.02 с (2H, CH₂), 6.81–6.99 м(6H_{аром}), 7.29 с (1H, OH). Найдено, %: С 71.79; H 6.98. С₁₃H₁₆N₂O. Вычислено, %: С 72.19; H 7.46.

Соединения 1а, b (*общая методика*). В круглодонную колбу к раствору 1.2 ммоль соответствующего фенола 3 в 8 мл ацетона поместили 0.31 г (1.2 ммоль) (адамантил-1)бромметилкетона при интенсивном перемешивании с последующим добавлением 0.75 г (2.3 ммоль) карбоната цезия. Реакционную смесь кипятили в токе аргона в течение 6 ч, отфильтровывали от осадка, затем упаривали на роторном испарителе. Образовавшийся продукт 1а промывали водой и перекристаллизовывали из этилацетата, полученное масло 1b очищали методом флэш-хроматографии на сухой колонке (AcOEt–CCl₄, 1:1).

1-(Адамантил-1)-2-[4-(2-этил-1*H***-имидазол-1-илметил)фенокси]этанон (1а).** Выход 0.29 г (67%), белые кристаллы, т.пл. 129–132°С, *R*_f 0.19 (MeCN–CCl₄, 5:1). ИК спектр, v, см⁻¹: 2912, 2848 (Ad, C–H), 1713 (C=O), 1516 (C=N), 1245 (С–О–С). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.34 т (3H, CH₃, *J* 7.8 Гц), 1.71–2.10 м (15H, Ad), 2.79 к (2H, CH₂CH₃, *J* 7.8 Гц), 4.87 с (2H, CH₂O), 5.06 с (2H, CH₂N), 6.82– 6.88 м (3H_{аром}), 7.00–7.07 м (3H_{аром}). Найдено, %: С 76.67; Н 8.41. С₂₄Н₃₀N₂O₂. Вычислено, %: С 76.16; Н 7.99.

1-(Адамантил-1)-2-[4-(2-изопропил-1*Н***-имидазол-1-илметил)фенокси]этанон (1b).** Выход 0.30 г (70%), желтое масло, *R*_f 0.54 (ЕtOH–CCl₄, 1:3). ИК спектр, v, см⁻¹: 2906, 2850 (Ad, C–H), 1718 (С=О), 1511 (С=N), 1235 (С–О–С). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.31 д (6H, 2CH₃, *J* 6.6 Гц), 1.70–2.17 м (15H, Ad), 2.99–3.08 м [1H, (CH₃)₂C<u>H</u>], 4.82 с (2H, CH₂O), 5.05 с (2H, CH₂N), 6.74–6.83 м (3H_{аром}), 6.97–7.11 м (3H_{аром}). Найдено, %: С 70.45; Н 7.51. С₂₅H₃₂N₂O₂. Вычислено, %: С 70.49; Н 8.22.

Метод b.

1-(Адамантил-1)-2-[4-(гидроксиметил)фенокси]этанон (5). В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, к раствору 1.50 г (12 ммоль) соединения 4 в 40 мл ацетонитрила прибавляли 3.11 г (12 ммоль) (адамантил-1)бромметилкетона при интенсивном перемешивании с последующим добавлением 6.05 г (19 ммоль) карбоната цезия. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в токе аргона в течение 2 ч, затем кипятили 8 ч, после чего отфильтровывали и упаривали на роторном испарителе. Образовавшийся остаток промывали горячим гексаном, отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 3.16 г (87%), т.пл. 85-87°С, Rf 0.54 (EtOH–CCl₄, 1:3). ИК спектр, v, см⁻¹: 3494 (OH), 2905, 2849 (Ad, C-H), 1698 (C=O), 1228 (C-O-C). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 1.72–2.02 м (15H, Ad), 3.34 с (1H, OH) 4.42 д (2H, CH₂OH, J 3.3 Гц), 5.05 с (2H, CH₂O), 6.81 д (2H_{аром}, *J* 7.8 Гц), 7.21 д (2H_{аром}, J 8.1 Гц). Найдено, %: С 76.03; Н 8.12. С₁₉Н₂₄О₃. Вычислено, %: С 75.97; Н 8.05.

1-(Адамантил-1)-2-[4-(хлорметил)фенокси]этанон (6). К раствору 1.79 г (14.5 ммоль) хлористого тионила и 0.78 г (9.6 ммоль) пиридина в 11 мл абсолютного бензола прикапывали раствор 2.89 г (9.6 ммоль) соединения 5 в 38 мл абсолютного бензола при комнатной температуре и интенсивном перемешивании в течение 1 ч. Реакционную смесь отфильтровывали от образовавшегося осадка, дважды промывали водой, после чего водную фазу экстрагировали небольшим количеством бензола. Органические слои объединяли и сушили над сульфатом магния, после чего упаривали в вакууме. Было получено белое кристаллическое вещество, которое без очистки использовали в дальнейших синтезах. Выход 2.33 г (73%), т.пл. 101–103°С, R_f 0.69 (EtOH–CCl₄, 1:3). ИК спектр, v, см⁻¹: 2907, 2849 (Ad, C–H), 1709 (C=O), 1230 (С–О–С), 661 (С–Сl). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.72–2.02 м (15H, Ad), 4.73 с (2H, CH₂Cl), 5.11 с (2H, CH₂O), 6.86 д (2H_{аром}, *J* 8.7 Гц), 7.34 д (2H_{аром}, *J* 8.4 Гц). Найдено, %: С 71.57; H 7.38; Cl 10.77. С₁₉H₂₃ClO₂. Вычислено, %: С 71.57; H 7.27; Cl 11.12.

Соединения 1а, b, c (общая методика). В круглодонную колбу к раствору 0.41 г (1.3 ммоль) соединения 6 в 14 мл ацетонитрила помещали 5.2 ммоль соответствующего производного имидазола 2 (1.3 ммоль в случае 2c) с последующим добавлением 0.18 г (1.3 ммоль) карбоната калия. Реакционную смесь кипятили в токе аргона при перемешивании в течение 5 ч, затем отфильтровывали от образовавшегося осадка и упаривали. Полученный остаток растворяли в дихлорметане, дважды промывали водой и сушили над сульфатом натрия, после чего растворитель снова упаривали. Целевой продукт очищали флэш-хроматографией на сухой колонке (в случае 1а и с – AcOEt–CCl₄, 1:1, 1b – AcOEt–CCl₄, 2:1).

1-(Адамантил-1)-2-[4-(2-этил-1*Н***-имидазол-1-илметил)фенокси]этанон (1а).** Выход 0.32 г (63%), белые кристаллы, т.пл. 130–132°С, *R*_f 0.20 (MeCN–CCl₄, 5:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 2913, 2851 (Ad, C–H), 1713 (С=О), 1515 (С=N), 1243 (С–О–С). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.34 т (3H, CH₃, *J* 7.8 Гц), 1.71–2.09 м (15H, Ad), 2.79 к (2H, CH₂CH₃, *J* 7.5 Гц), 4.87 с (2H, CH₂O), 5.05 с (2H, CH₂N), 6.82– 6.87 м (3H_{аром}), 7.00–7.07 м (3H_{аром}). Найдено, %: С 75.88; Н 8.13. С₂₄Н₃₀N₂O₂. Вычислено, %: С 76.16; Н 7.99.

1-(Адамантил-1)-2-[4-(2-изопропил-1*H***-имидазол-1-илметил)фенокси]этанон (1b).** Выход 0.35 г (58%), желтое масло, *R*_f 0.56 (EtOH–CCl₄, 1:3). ИК спектр, v, см⁻¹: 2910, 2850 (Ad, C–H), 1714 (C=O), 1511 (C=N), 1241 (С–О–С). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.32 д (6H, 2CH₃, *J* 6.9 Гц), 1.70–2.08 м ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 5 2022 (15H, Ad), 2.99–3.08 м [1H, (CH₃)₂C<u>H</u>], 4.86 с (2H, CH₂O), 5.06 с (2H, CH₂N), 6.81–6.84 м (3H_{аром}), 6.98–7.05 м (3H_{аром}). Найдено, %: С 70.90; Н 8.23. С₂₅H₃₂N₂O₂. Вычислено, %: С 70.49; Н 8.22.

1-(Адамантил-1)-2-[4-(4-нитро-1*Н***-имидазол-1-илметил)фенокси]этанон (1с).** Выход 0.29 г (38%), белые кристаллы, т.пл. 147–149°С, *R*_f 0.32 (AcOEt–CCl₄, 1:1). ИК спектр, v, см⁻¹: 2905, 2850 (Ad, С–Н), 1709 (С=О), 1514 (С=N), 1488 (NO₂), 1251 (С–О–С). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.71–2.00 м (15H, Ad), 5.09 с (2H, CH₂O), 5.23 с (2H, CH₂N), 6.87 д (2H_{аром}, *J* 8.4 Гц), 7.34 д (2H_{аром}, *J* 8.1 Гц), 7.99 с (1H, H², Im), 8.46 с (1H, H⁵, Im). Найдено, %: С 66.72; H 6.25. С₂₂H₂₅N₃O₄. Вычислено, %: С 66.82; H 6.37.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнивая выходы соединений **1a**, **b**, полученных методом *a*, можно утверждать об отсутствии стерического влияния алкильного заместителя на выход продуктов. В случае соединения **2c** наличие электроноакцепторной нитрогруппы значительно снижает основность азола, в результате чего получение соединения **3c** и, следовательно, соединения **1c** становится невозможным.

При проведении реакции по методу b получены 3 продукта **1а–с**, что указывает на его большую универсальность. Снижение выходов соединений **1b** и **c** по сравнению **c** соединением **1a**, по-видимому, обусловлено стерическим экранированием атома азота в случае соединения **1b** и уменьшением его нуклеофильности в случае соединения **1c**. В целом можно отметить более высокие суммарные выходы целевых соединений **1a**, **b**, полученных методом *a*.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Данилин Андрей Александрович, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3508-1811

Гузман Владислав Леонидович, ORCID: https:// orcid.org/0000-0003-3054-4992

Басанцев Антон Владимирович, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-8923-2531

Голованов Александр Александрович, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7133-3070

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 5 2022

Пурыгин Петр Петрович, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-9589-657X

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Pu J., Kreft A.F., Aschmies S.H., Atchison K.P., Berkowitz J., Caggiano T.J., Chlenov M., Diamantidis G., Harrison B.L., Hu Y., Huryn D., Jacobsen J.S., Jin M., Lipinski K., Lu P., Martone R.L., Morris K., Sonnenberg-Reines J., Riddell D.R., Sabalski J., Sun Sh.-Ch., Wagner E., Wang Y., Xu Zh., Zhou H., Resnick L. *Bioorg. Med. Chem.* 2009, *17*, 4708–4717. doi 10.1016/j.bmc.2009.04.052
- Jisue L., Jae-Goo K., Haena L., Hoon L.T., Ki-Young K., Hakwon K. *Pharmaceutics*. 2021, *13*, 1–20. doi 10.3390/pharmaceutics13030312
- Reayi A., Hosmane R.S. J. Med. Chem. 2004, 47, 1044–1050. doi 10.1021/jm0304257
- Arjomandi O.K., Kavoosi M., Adibi H. *Bioorg. Chem.* 2019, 92, 1–9. doi 10.1016/j.bioorg.2019.103277
- Miranda P.O., Gundersen L.-L. Arch. Pharm. 2010, 343, 40–47. doi 10.1002/ardp.200900149
- Гуревич К.Г., Ураков А.Л., Басанцев А.В, Абзалилов Т.А., Баширов И.И., Данилин А.А., Пурыгин П.П., Голованов А.А., Хайрзаманова К.А., Самородов А.В. *Хим. фарм. ж.* 2021, 55, 15–20. doi 10.30906/0023-1134-2021-55-8-15-20
- Hamada S., Sugimoto K., Iida M., Furuta T. *Tetrahedron* Lett. 2019, 60, 1–9. doi 10.1016/j.tetlet.2019.151277
- Dubois J., de Figueiredo R., Thoret S., Huet C. Synthesis. 2007, 4, 529–540. doi 10.1055/s-2007-965896
- Белоусова З.П., Пурыгин П.П., Кошелев В.Н. Бутлеров. сообщ. 2018, 54, 132–137. doi 10.37952/ROIjbc-01/18-54-6-132
- Morofuji T., Shimizu A., Yoshida J. J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 4496–4499. doi 10.1021/ja501093m
- Osyanin V.A., Sidorina N.E., Klimochkin Y.N. Synth. Commun. 2011, 42, 2639–2647. doi 10.1080/ 00397911.2011.563452
- 12. Климова В.А. Основные микрометоды анализа органических соединений. М.: Химия. **1975**, 57–59.
- Кейл Б. Лабораторная техника органической химии. М.: Мир. 1966, 594–606.

ДАНИЛИН и др.

Synthesis of 1-(Adamantyl-1)-2-[4-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl)phenoxy]ethanone Derivatives

A. A. Danilin^a, *, V. L. Guzman^a, A. V. Basantsev^a, A. A. Golovanov^b, and P. P. Purygin^a

 ^a Institute of Natural Sciences, S.P. Korolev Samara National Research University, Moskovskoe shosse, 34, Samara, 443086 Russia
 ^b Togliatti State University, ul. Belorusskaya, 14, Togliatti, 445020 Russia
 *e-mail: vulck1@yandex.ru

Received October 3, 2021; revised October 20, 2021; accepted October 30, 2021

Two methods have been developed for the first synthesis of 1-(adamantyl-1)-2-[4-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl)-phenoxy]ethanone derivatives by the reactions of 4-(2-alkyl-1*H*-imidazol-1-ylmethyl)phenol with (adamantyl-1)-bromomethylketone and 2-ethyl-, 2-isopropyl-, 4-nitroimidazole with 1-(adamantyl-1)-2-[4-(hydroxymethyl)-phenoxy]ethanone. It was found that total yields of the target products depend on steric and electronic substituent effects into position 2 and 4 of the imidazole core.

Keywords: (adamantyl-1)bromomethylketone, imidazole derivatives, counter synthesis, O-alkylation of phenols, (4-hydroxyphenyl)methanol, *p*-quinone methide

УДК 547.66 + 547.915

СИНТЕЗ ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 13,14-ДЕГИДРО-16-АРИЛОКСИПРОИЗВОДНЫХ 11-ДЕЗОКСИПРОСТАГЛАНДИНА Е₁

© 2022 г. Н. А. Иванова, Г. А. Шавалеева*, М. С. Мифтахов**

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

> Поступила в редакцию 25.10.2021 г. После доработки 16.11.2021 г. Принята к публикации 18.11.2021 г.

Сопряженным 1,4-присоединением купратных реагентов, полученных из триметилсилиловых эфиров 3-гидрокси-4-арилоксибут-1-инов, к 2-(6-этоксикарбонилгексил)циклопент-2-ен-1-ону синтезированы соответствующие 11-дезокси-13,14-дегидро-16-арилоксипростагландины E₁ в виде 8,12-*цис/транс*изомерных смесей.

Ключевые слова: простагландины, купратный синтез, 2-(6-этоксикарбонилксил)циклопент-2-ен-1-он, 3-гидрокси-4-арилоксибут-1-ины, 11-дезокси-13,14-дегидро-16-арилокси-ПГЕ₁, 8,12-*цис/транс*-изомерия

DOI: 10.31857/S0514749222050081, EDN: CUTEZR

ВВЕДЕНИЕ

При применении в клинической практике природных простагландинов (ПГ) Е-серии следует учитывать их химическую неустойчивость, быстрый метаболизм в основном под действием фермента 15-простагландиндегидрогеназы (15-ПГДГ) [1] и многочисленные побочные эффекты. Подходом к решению этих проблем явилось создание аналогов ПГ, не являющихся субстратами для 15-ПГДГ. Кроме того, положительный результат модифицирования – это не только повышение стабильности молекулы, но и часто повышение селективности и пролонгирование действия.

Примером таких трансформаций, приводящих к 15-ПГДГ-невосприимчивым аналогам ПГ, может служить перенос гидроксигруппы из положения 15 в положение 16, введение метильных групп в положение 15 или 16 [2]. Оказалось, что при замещении *н*-пентильного (C_{15} – C_{20}) остатка на аро-

матический фрагмент, например $ArOCH_2$ -группу, молекула ПГ также перестает служить субстратом для данного энзима. При этом активность и селективность действия таких ПГ резко возрастает. ω -Арилоксианалоги – одни из наиболее практически важных и востребованных модифицированных ПГ; на основе 16-фенокси-, *n*-F-, *м*-Cl- и *м*-CF₃-феноксианалогов ПГ Е- и F-типов созданы эффективные лекарственные препараты для медицины и ветеринарии [3–5].

Традиционным способом получения подобных аналогов до недавнего времени являлся фосфонатный метод, основанный на реакции конденсации по Виттигу–Хорнеру доступного из лактон-диола Кори альдегида с соответствующими арилоксисодержащими фосфонатами [6, 7]. После разработки нами эффективного способа синтеза арилоксисодержащих *E*-винилстаннанов/*E*-винилиодидов гидростаннилированием/иодированием соответствующих 3-гидрокси-4-арилокси-1-бутинов [8] мы



Рис. 1. Структуры ω-ацетиленового аналога ПГ 1 и простациклина 2

продемонстрировали возможность альтернативного получения ω-арилокси-ПГ купратным способом, а именно путем сопряженного 1,4-присоединения к доступным 2-замещенным циклопентенонам [9] соответствующих смешанных литийкупратных реагентов [10, 11] с использованием пентинилмеди в качестве малоактивной компоненты.

Биологически активными и устойчивыми в отношении 15-ПГДГ являются также аналоги ПГ, содержащие в положении 13–14 вместо двойной тройную связь [12]. Среди них наиболее востребованы (рис. 1) производное ПГ $\Phi_{2\alpha}$ – Alfaprostol (1) [13] и аналог простациклина – Cicaprost (2) [14, 15]. Первый используется в ветеринарии в качестве лютеолитического средства, второй применяется в терапии легочных артериальных гипертензий.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что ПГ серии Е (ПГЕ) являются одними из химически неустойчивых структур с легкой трансформацией за счет отщепления (даже при хранении) молекулы воды с образованием ПГ типа А с последующей изомеризацией их в ПГ серии С и далее В, склонных к образованию олигомерных продуктов с потерей стандартных видов активности ПГ [16]. Одним из подходов к повышению химической стабильности ПГЕ является синтез их 11-дезоксианалогов. Примечательно, что в отсутствие 11-ОН группы молекула ПГ сохраняет биологическую активность, о чем свидетельствуют как литературные данные [7, 17], так и результаты наших исследований [18]. В литературе имеется значительное число примеров аналогов различных типов ПГ, среди которых немалый интерес представляют ω-арилоксианалоги 11-дезокси-ПГЕ₁ [19, 20].

Цель данной работы – синтез новых 11-дезокси-13,14-дегидро-16-арилокси-ПГЕ₁ с использованием конвергентной купратной схемы, недавно успешно продемонстрированной на примере получения 13-ацетиленового аналога 11-дезоксимизопростола **3a** и его 17-феноксипроизводного **3b** (рис. 2) [21].

Синтез новых ω -арилокси-ПГ **4а–d** осуществили согласно разработанной для **3а** методике. Ключевой стадией данного подхода является сопряженное 1,4-присоединение к циклопентенону **5** купратных ацетиленовых реагентов **6**, полученных из ранее нами синтезированных арилоксисодержащих ацетиленовых спиртов **7** (схема 1) [10].

Синтезированные с умеренными выходами (выход и конверсия не оптимизированы) и выде-



Рис. 2. Структуры ω-ацетиленовых аналогов 11-дезоксимизопростола 3а, b



R' = H (4a-d, 7a-d), TMS (6a-d, 8a-d); X = H (a), 4'-F (b), 3'-CF₃ (c), 2',4'-Cl₂ (d).

ленные колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир–этилацетат, 7:3) аналоги ПГ **4а–d** представляют собой маслообразные вещества желтого цвета, строение которых следует из спектральных данных (ИК, ЯМР ¹Н и ¹³С и масс-спектры) и результатов элементного анализа.

Согласно данным ЯМР ¹Н и ¹³С соединения 4а-d являются смесью 8,12-цис/транс-изомеров. Следует отметить значительное отличие в результатах купратного синтеза ПГ с использованием алкенильных и ацетиленовых купратов: если в первом случае содержание 8,12-иис-изомеров обычно не превышало 5-10%, то во втором случае наблюдается образование значительных количеств 8,12-иис-изомерных ПГ (до 50%). Подобное снижение 8,12-*транс/цис*-селективности (до 35%) было отмечено нами и при получении 13,14-дидегидроаналогов 11-дезоксимизопростола [21]. Количественно это хорошо регистрируется в спектрах ЯМР ¹Н по данным соотношения интегральных кривых протона H¹⁵. Наличие дизамещенной тройной связи в соединениях 4а-d дополнительно подтверждается присутствием в их ИК спектрах полос поглощения в области 2100 см⁻¹.

Качественно наличие в реакционной смеси 8,12-*цис,транс*-изомеров ПГ регистрируется и в журнал ОрганичЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 5 2022

спектрах ЯМР ¹³С синтезированных аналогов ПГ **4а–d** по дублированию сигналов углеродов С; наибольшая разница значений химических сдвигов достигается для углеродов тройной связи С¹³ и С¹⁴ нижней боковой цепи и углеродов пятичленного кольца, за исключением С⁹. Например, для соединения **4a** $\Delta\delta$ составляет 2.69 (С¹³), 2.37 (С¹⁴), 1.88 (С⁸), 1.39 (С¹¹), 1.64 (С¹⁰), и 1.39 (С¹²).

Следует отметить, что в реакции 4а с циклопентеноном 5, наряду с ожидаемым аддуктом 4а, был выделен димер циклопентенона 10 (11%). Этот факт мы связываем с повышением основности Li-ацетиленида 6а, что делает его способным енолизировать циклопентенон 5 и в варианте сопряженного 1,4-присоединения реагировать со следующей молекулой циклопентенона 5 с образованием димера 10. В пользу образования димера 10 свидетельствуют и результаты экспериментов с ацетиленами, в которых вместо феноксигруппы присутствовал этильный остаток; образования димера 10 в этом случае не наблюдали [22, 23].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры образцов получены на спектрометре IR Prestige-21 Shimadzu в тонком слое. Спектры ЯМР 1 Н и 13 С записаны на спектрометрах Bruker AVANCE-500 с рабочими частотами 500.13 и 125.77 МГц соответственно, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры получены на приборе LCMS-2010EV (Shimadzu) и Thermo Finnigan MAT 95XP (ионизационное напряжение 70 эВ). Анализ методом ВЭЖХ проводили на хроматографической системе Waters Empower (Waters, CIIIA) со спектрофотометрическим детектором; колонка с фазой Nucleosil Chiral-1 250×4.6 мм, 5 мкм (MACHEREY-NAGEL, Германия). В качестве подвижной фазы использовали элюент состава ацетонитрил–вода, 1:1. Скорость потока составляла 1 мл/мин. Детектирование проводили при длине волны 215 нм.

Данные элементного анализа синтезированных соединений получены на CHNS-анализаторе EURO EA-3000. Ход реакций контролировали методом TCX на пластинках «Sorbfil» (Россия) с обнаружением веществ с помощью 10%-ного раствора анисового альдегида в этаноле с добавкой серной кислоты. Продукты реакции выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (30–60 г адсорбента на 1 г вещества).

По известным методикам были синтезированы арилоксисодержащие ацетиленовые спирты [8], 2-(6-этоксикарбонилгексил)циклопент-2-ен-1-он [9] и комплекс CuI×0.75 Me₂S [24, 25]. В работе использованы коммерчески доступные реагенты и растворители квалификации «ч», безводные растворители получали по стандартным методикам.

ТМЅІ-Промотируемое сопряженное 1,4-присоединение алкинилмедных реагентов к 2-(6этоксикарбонилксил)циклопент-2-ен-1-ону (общая методика). К 7.5 ммоль ацетиленового производного 8 в 20 мл безводного ТГФ при перемешивании при -10°С добавляли 1.1 экв раствора (1.2 н-BuLi) в гексане. Раствор перемешивали 20 мин при -10°C, затем одной порцией добавляли 8.25 ммоль CuI×0.75 Me₂S и образующийся ацетиленид меди перемешивали 45 мин при –10°С. Затем температуру смеси понижали до –78°С, добавляли 7.5 ммоль Me₃SiI, перемешивали 5 мин при –78°С и добавляли 5 ммоль циклопентенона 5 в 5 мл ТГФ. Температуру реакционной смеси повышали до -30°C, выдерживали 1 ч при этой температуре и к реакционной смеси добавляли 10 мл насыщенного раствора NH₄Cl. После перемешивания в течение 30 мин при комнатной температуре в реакционную массу добавляли 2.5 мл 3 М раствора HCl (до pH 7.0), выдерживали 30 мин при 20°C и продукт реакции экстрагировали Et₂O (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали 5%-ным раствором Na₂S₂O₃, H₂O, насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄ и концентрировали. Продукт очищали хроматографированием на колонке с силикагелем (петролейный эфир–этилацетат, 9:1–7:3).

Этиловый эфир 11-дезокси-13,14-дегидро-16фенокси[17.18.19.20] тетранор-ПГЕ1 (EZ-4a). Из 0.16 г енона 5 и 0.24 г ацетилена 8а получали 0.137 г соединения 4а в виде смеси 8:12 изомеров с соотношением E/Z = 1:1, желтое масло, $R_f 0.23$ (петролейный эфир-этилацетат, 7:3). Выход (конверсия), %: 99 (52). ИК спектр, v, см⁻¹: 3412 (ОН), 2128 (C=C), 1736 (C=O), 1600, 1590 (C₆H₅), 691, 755, 1049, 1172, 1246 (С-О-С, Аг-О-С). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д. (в скобках указаны значения для Z-изомера): 1.19 т (3H, CH₃, J 6.7 Гц), 1.27 уш.с (4H, 2CH₂), 1.34–1.50 м (2H, CH₂), 1.52–1.62 м (2H, CH₂), 1.76–1.88 м (1H, H¹¹), 1.93–2.03 м (1H, H¹¹), 2.04–2.17 м (1Н, Н¹⁰), 2.25 т (2Н, 2Н², *J* 7.5 Гц), 2.17–2.31 м (1H, H¹⁰), 2.39 д.д (1H, H⁸, J₁ 8.5, J₂ 19.4 Гц), 2.58–2.68 м (1Н, Н¹²), 3.19 (3.29) (1/1) т (1H, OH, *J* 6.8 Гц), 3.98–4.06 м (2H, H¹⁶), 4.08 к (2H, CH₂, J 7.0 Гц), 4.69 (4.74) м (1/1) (1H, H¹⁵), 6.88 м (2H, H³', H⁵'), 6.94–7.24 м (3H, H²', H⁴', H⁶'). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д. (в скобках указаны значения для Z-изомера): 15.13 (15.13) (C¹⁸), 25.68 (25.68) (C³), 27.36 (27.10) (C⁶), 28.37 (28.14) (C^4) , 29.41 (29.41) (C^5) , 34.19 (32.80) (C^{11}) , 35.16 (35.16) (C⁷), 35.35 (34.19) (C¹²), 36.54 (36.54) (C²), 38.18 (36.54) (C¹⁰), 55.95 (54.07) (C⁸), 61.15 (61.15) $(C^{15}), 62.28, (62.28), (C^{17}), 72.60, (72.60), (C^{16}), 80.25$ (82.62) (C¹⁴), 88.56 (85.87) (C¹³), 114.55 (114.55) $(C^{6'}), 114.55 (114.55) (C^{2'}), 122.25 (122.25) (C^{4'}),$ $130.42 (130.42) (C^{3'}), 130.42 (130.42) (C^{5'}), 159.19$ (159.19) (C¹), 174.87 (174.87) (C¹), 218.98 (218.87) (С⁹). Масс-спектр (ХИАД, 200 эВ), *m/z* (*I*_{отн}, %): 401 (24) $[M + H - H_2O]^+$, 383 (100) $[M + H]^+$, 337 (100) $[M + H_2O]^+$. Найдено, %: С 71.78; Н 8.25. С₂₄Н₃₂О₅. Вычислено, %: С 71.97; Н 8.05.

Этиловый эфир 11-дезокси-13,14-дегидро-16-*n*-фторфенокси[17.18.19.20]тетранор-ПГЕ₁ (*EZ*-4b). Из 0.16 г енона 5 и 0.25 г ацетилена 8b
получали 0.13 г соединения 4b в виде 8:12 изомеров в соотношении E/Z = 1:1, желтое масло, $R_f 0.25$ (петролейный эфир-этилацетат, 7:3). Выход (конверсия), %: 88 (52). ИК спектр, v, см⁻¹: 3447 (ОН), 3085, 3065, 835 (*n*-C₆H₄), 2241 (C≡C), 1731 (C=O), 1507, 1249, 1208, 830 (Аг-О-С). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), б, м.д. (в скобках указаны значения для Z-изомера): 1.21 т (3H, CH₃, J 7.2 Гц), 1.28 уш.с (4H, CH₂), 1.35–1.50 м (2H, CH₂), 1.53–1.62 м (2H, СН₂), 1.66–1.77 м (1Н, Н¹¹), 1.79–1.88 м (1Н, Н¹¹), 2.05–2.18 м (1Н, Н¹⁰), 2.25, 2.23 т (2Н, Н², *J* 7.5 Гц), 2.26–2.33 м (1Н, Н¹⁰), 2.39 д.д (1Н, Н⁸, J₁ 8.5, J₂ 19.4 Гц), 2.62–2.69 м (1Н, Н¹²), 3.19 (3.29) т (1/1) (1H, OH, J 6.8 Гц), 3.98–4.06 м (2H, H¹⁶), 4.08 к (2H, CH₂, J 6.8 Гц), 4.69 (4.74) м (1/1) (1H, H¹⁵), 6.82–4.87 м (2H, H^{3'}, H^{5'}), 6.93–6.97 м (2H, H^{2'}, H^{6'}). Спектр ЯМР¹³С (CDCl₃), δ, м.д. (в скобках указаны значения для Z-изомера): 14.23 (14.23) (С¹⁸), 24.76 (24.78) (C³), 26.45 (26.19) (C⁶), 27.47 (26.19) (C⁴), $28.54 (28.03) (C^5), 29.13 (29.30) (C^{11}), 34.27 (34.27)$ (C^7) , 35.32 (34.25) (C^{12}) , 35.62 (35.53) (C^2) , 37.28 (37.33) (C¹⁰), 54.92 (53.21) (C⁸), 60.27 (60.27) (C¹⁷), 61.44 (61.37) (C¹⁵), 71.79 (71.74) (C^{4'}), 72.43 (72.46) $(C^{16}), 81.47 (79.11) (C^{14}), 87.91 (85.25) (C^{13}), 115.90$ (115.84) (C^{3'}, C^{6'}), 116.02 (115.59) (C^{2'}, C^{5'}), 158.55 (154.44) (C^{1'}), 173.96 (173.78) (C¹), 217.90 (217.79) (С⁹). Масс-спектр (ХИАД, 200 эВ), *m/z* (*I*_{отн}, %): 419 (40) $[M + H]^+$, 401 (100) $[M + H - H_2O]^+$, 391 $(22) [M + H - C_2H_5]^+$. Найдено, %: С 68.71; Н 7.33. С₂₄Н₃₁FO₅. Вычислено, %: С 68.88; Н 7.47.

Этиловый эфир 11-дезокси-13,14-дегидро-16-м-трифторметилфенокси[17.18.19.20] тетранор-ПГЕ₁ (EZ-4c). Из 0.16 г енона 5 и 0.3 г ацетилена 8с получали 0.11 г соединения 4с в виде смеси 8:12 изомеров в соотношении E/Z = 2:3, желтое масло, $R_{\rm f}$ 0.24 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). Выход (конверсия), %: 99 (36). ИК спектр, v, cm⁻¹: 3459 (OH), 2241 (C≡C), 1738 (C=O), 1329 (CF₃), 1242, 858 (Ar–O–C). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д. (в скобках указаны значения для Z-изомера): 1.18 (1.21) т (2/3) (3Н, СН₃, J 7.2 Гц), 1.29 уш.с (4H, CH₂), 1.38–1.54 м (2H, CH₂), 1.53–1.65 м (2H, СН₂), 1.68–1.80 м (2H, CH₂), 1.78–1.88 м (1H, H¹¹), 1.95–2.08 м (1Н, Н¹¹), 2.15 м (1Н, Н¹⁰), 2.25 т (2Н, H², J 7.5 Гц), 2.38–2.82 м (1Н, Н¹⁰), 2.39 д.д (1Н, Н⁸, J₁ 8.5, J₂ 19.4 Гц), 2.62–2.69 м (1Н, Н¹²), 3.19 (3.29) т (2/3) (1Н, ОН, Ј 6.8 Гц), 3.98–4.06 м (1Н, Н¹⁶), 4.08 к (1Н, Н¹⁶), 4.69 (4.74) м (2/3) (1Н, Н¹⁵), 6.82-6.87 м (2H, H^{3'}, H^{5'}), 6.93-6.97 м (2H, H^{2'}, H^{6'}). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), б, м.д. (в скобках указаны значения для Z-изомера): 14.19 (14.19) (C¹⁸), 24.85 (24.72) (C³), 26.19 (2.43) (C⁶), 27.44 (28.14) (C^4) , 29.41 (28.92) (C^5) , 34.19 (32.80) (C^{11}) , 34.28 (34.23) (C⁷), 33.34 (31.93) (C¹²), 35.61 (35.61) (C²), 37.26 (36.54) (C¹⁰), 54.89 (53.19) (C⁸), 60.26 (62.28) (C¹⁷), 61.55 (61.27) (C¹⁵), 72.94 (72.91) (C¹⁶), 79.02 (81.38) (C¹⁴), 88.10 (85.46) (C¹³), 111.50 (111.50) (C²), 111.53, 118.13, 124.88, 126.85 (CF₃), 114.55 (114.55) (C^{6'}), 122.25 (122.25) (C^{4'}), 130.42 (130.42) $(C^{5'})$, 131.98 (131.98) $(C^{3'})$, 158.40 (159.36) $(C^{1'})$, 174.02 (174.02) (C¹), 217.84 (217.72) (C⁹). Maccспектр (ХИАД, 200 эВ), *m/z* (*I*_{отн}, %): 469 (100) [*M* + H]⁺, 451 (65) [*M* + H – H₂O]⁺. Найдено, %: С 68.71; Н 7.33. С₂₄Н₃₁FO₅. Вычислено, %: С 68.88; H 7.47.

Этиловый эфир 11-дезокси-13,14-дегидро-16-*о*,*n*-дихлорфенокси[17.18.19.20] тетранор-ПГЕ₁ (*EZ*-4d). Из 0.16 г енона 5 и 0.3 г ацетилена **8d** получали 0.16 г **4d** в виде смеси 8:12 изомеров с соотношением E/Z = 2:3, желтое масло, $R_f 0.22$ (петролейный эфир-этилацетат, 7:3). Выход (конверсия), %: 75 (69). ИК спектр, v, см⁻¹: 3447 (OH), 2241 (C=C), 1740 (C=O), 1489, 1457 $(o,n-C_6H_3)$, 1255, 1063 (Аг-О-С), 1115, 740 (Аг-СІ). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д. (в скобках указаны значения для Z-изомера): 1.23 т (3H, CH₃, J 6.3 Гц), 1.25-1.35 уш.с (4Н, СН₂), 1.37-1.50 м (2Н, СН₂), 1.52-1.64 м (2Н, СН₂), 1.68-1.78 м (1Н, СН), 1.80-1.90 м (1Н, СН¹¹), 2.05–2.18 м (2Н, Н¹⁰, Н¹¹), 2.25 т (3H, CH₃, J 7.5 Гц), 2.23–2.36 м (1H, H¹⁰), 2.39 д.д (1Н, Н⁸, J₁ 8.5, J₂ 19.4 Гц), 2.62–2.69 м (1Н, H¹²), 3.19 (3.29) т (2/3) (1Н, ОН, *J* 6.8 Гц), 4.00– 4.14 м (4H, 2H¹⁶, OCH₂), 4.75 (4.79) м (2/3) (1H, Н¹⁵), 6.87 д.д (1Н, Н⁶), 7.18 д.д (1Н, Н⁵, *J*₁ 8.8, *J*₂ 2.4 Гц), 7.36 т (1Н, Н⁵, *J* 2.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), б, м.д. (в скобках указаны значения для Z-изомера): 14.14 (14.14) (С¹⁸), 24.76 (24.76) (С³), 26.47 (26.45) (C⁶), 27.46 (26.23) (C⁴), 28.52 (28.00) (C^5) , 29.10 (29.30) (C^{11}) , 33.28 (31.92) (C^7) , 33.27 (30.02) (C¹²), 35.62 (35.53) (C²), 37.31 (35.65) (C¹⁰), 54.91 (53.21) (C⁸), 61.31 (61.31) (C¹⁵), 60.29 (60.29) (C^{17}) , 73.32 (73.28) (C^{16}) , 78.68 (81.02) (C^{14}) , 88.15 (85.50) (C¹³), 115.16 (115.16) (C^{6'}), 124.48 (124.48) $(C^{4'}), 127.71 (127.71) (C^{5'}), 130.14 (130.14) (C^{2'}),$ 130.14 (130.14) (C^{3'}), 152.78 (152.78) (C^{1'}), 174.04 (174.04) (С¹), 217.95 (217.85) (С⁹). Масс-спектр (ХИАД, 200 эВ), *m/z* (*I*_{отн}, %): 469 (100) [*M* + H]⁺, 451 (80) [*M* + H – H₂O]⁺. Найдено, %: С 61.25; Н 6.30. С₂₄Н₃₂O₅. Вычислено, %: С 61.41; Н 6.44.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На примере синтеза 16-арилокси-13,14-дегидропроизводных простагландинов 11-дезоксиряда расширен синтетический потенциал литийкупратного варианта одностадийного формирования ω-цепи посредством сопряженного 1,4-присоединения ацетиленовых купратов – эквивалентов ω-цепи – к циклопентеноновым блокам с боковой α-цепью ПГ.

Показано, что значительно расширить круг вводимых органических радикалов, а именно введение малоактивного, ранее считавшегося «нетранспортабельным», алкинильного радикала возможно при использовании TMSI в качестве активирующей добавки и комплекса CuI–0.75 Me₂S в качестве источника меди в литийкупратах.

Отмечено снижение 8,12-*транс/цис*-селективности купратного синтеза ПГ с использованием ацетиленовых купратов; реакции протекают с образованием значительных количеств 8,12-*цис*-изомерных ПГ (до 35–50%), в отличие от алкенильных купратов, где содержание 8,12-*цис*-изомеров обычно не превышает 5–10%.

Синтезированные этиловые эфиры 13,14-дегидро-16-арилоксипроизводных 11-дезоксипростагландина E₁ представляют интерес как потенциально фармакологически активные простагландины, а также в качестве субстратов для получения ацетиленовых комплексов кобальта с возможной цитотоксичностью.

БЛАГОДАРНОСТИ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме № 122031400261-4 госзадания.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Иванова Надежда Александровна, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3101-1285

Шавалеева Гульназ Абдулхаевна, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1345-9139

Мифтахов Мансур Сагарьярович, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0269-7484

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Nelson N.A., Kelly R.S., Jonson R.A. Chem. Eng. News. 1982, 30–44. doi 10.1021/CEN-V060N033.P030
- Collins P.W. Med. Res. Rev. 1990, 10, 149–172. doi 10.1002/med.2610100202
- Peng H., Chen F.-Er. Org. Biomol. Chem. 2017, 15, 6281–6301. doi 10.1039/c7ob01341h
- Das S., Chandrasekhar S., Yadav J.S. Chem. Rev. 2007, 107, 3286–3337. doi 10.1021/cr068365a
- Лоза В.В., Гимазетдинов А.М., Мифтахов М.С. *ЖОрХ*. 2018, 54, 1575–1620. [Loza V.V., Gimazetdinov A.M., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* 2018, 54, 1585–1629.] doi 10.1134/S1070428018110015
- Binder D., Bowler J., Brown E.D., Crossley N.S., Hutton J., Senior M., Slater L., Wilkinson P.W., Wright N.C.A. *Prostaglandins*. **1974**, *5*, 87–90. doi 10.1016/S0090-6980(74)80044-4
- Crossley N.S. Prostaglandins. 1975, 10, 5–17. doi 10.1016/0090-6980(75)90090-8
- Толстиков Г.А., Мифтахов М.С., Данилова Н.А., Галин Ф.З. ЖОрХ. 1983, 19, 1857–1866. [Tolstikov G.A., Miftakhov M.S., Danilova N.A., Galin F.Z. *Russ. J. Org. Chem.* 1983, 19, 1857–1866.]
- Бокалдере Р.П., Лиепиня А.Я., Ложа Э.В., Лоля Д.О., Фрейманис Я.Ф. ЖОрХ. 1981, 17, 2371–2376. [Bokaldere R.P., Liepinya A.Ya., Lozha E.V., Lolya D.O., Freimanis Ya.F. Russ. J. Org. Chem. 1981, 17, 2371–2376.]
- Толстиков Г.А. Данилова Н.А., Мифтахов М.С., Лопп М.И., Лилле Ю.Э. Докл. АН СССР, 1983, 272, 619–621. [Tolstikov G.A., Danilova N.A., Miftakhov M.S., Lopp M.I., Lille Yu.E. Dokl. Akad. Nauk SSSR. 1983, 272, 619–621.]
- Толстиков Г.А., Мифтахов М.С., Данилова Н.А., Шитикова О.В. *ЖОрХ*, **1985**, *21*, 82–90. [Tolstikov G.A., Miftakhov M.S., Danilova N.A., Shitikova O.V. *Russ. J. Org. Chem.* **1985**, *21*, 82–90.]
- Monteiro S., Paraskevoponlos J., Imramovsky A. Chem. Select. 2019, 4, 11247–11255. doi 10.1002/ slct201902679
- 13. Ash R.W., Heap R.B. J. Agric. Sci. Camb. 1973, 81, 365–368. doi 10.1017/S0021859600059049

- Belch J.J., Mclaren M., Lau C.S., Macky I.R., Bancroft A., Mcewen J., Thompson J.M. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1993**, *35*, 643–647. doi 10.1111/j.1365-2125.1993.tb04195.x
- Schneider M.R., Schimer M., Lichtner R.B., Graf H. Breast Cancer Res. Treat. 1996, 38, 133–141. doi 10.1007/BF01803791
- Naora H., Ohnuki T., Nakamura A. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1988, 61, 2859–2863. doi 10.1246/bcsj.61.2859
- Broughton B.J., Caton M.P.L., Cofee E.C.J., Hambling D.J., Palfreyman M.P., Witnal M.T., Walridge K.A.H. *Prostaglandins*. **1980**, *19*, 559–575. doi 10.1016/S0090-6980(80)80006-2
- Мифтахов М.С. Дис. ... докт. хим. наук, Москва, 1987.
- Banerjee A.K., Broughton B.J., Burton T.S., Caton M.P.L., Christmass A.J., Coffee E.C.J., Crowshaw K., Hardy C.J., Heazell M.A., Palfreyman M.N.,

Parker T., Saunders L.S., Stuttle K.A.J. *Prostaglandins*. **1981**, *22*, 167–182.

- Caton M.P.L., Cofee E.C.J., Hambling D.J., Hardy C.J., Palfreyman M.N. *Prostaglandins*. **1984**, *27*, 761–770. doi 10.1016/0090-6980(81)90032-0
- Иванова Н.А., Шавалеева Г.А., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* 2020, 56, 1180–1186. [Ivanova N.A., Shavaleeva G.A., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* 2020, 56, 1–6.] doi 10.31857/S0514749220080030
- 22. Кориц В.П. Дис. ... канд. хим. наук, Рига, 1985.
- Иванова Н.А., Шайнурова А.М., Мифтахов М.С. *Хим.-фарм. ж.* 1998, *32*, 39–40. [Ivanova N.A., Shainurova А.М., Miftakhov M.S. *Pharm. Chem. J.* 1998, *32*, 325–326.] doi 10.1007/BF02580520
- House H.O., Chu C.-Y., Wilkins J.M., Umen M.J. J. Org. Chem. 1975, 40, 1460–1469. doi 10.1021/ jo00898a019
- Eriksson M., Iliefski T., Nilsson M., Olsson Th. J. Org. Chem. 1997, 62, 182–187. doi 10.1021/j0960393d

Synthesis of Ethyl Ethers 13,14-Dehydro-16-aryloxy-11-deoxyprostaglandin E₁

N. A. Ivanova, G. A. Shavaleeva*, and M. S. Miftakhov**

Ufa Institute of Chemistry, UFIC RAS, prosp. Oktyabrya, 69, Ufa, 450054 Russia *e-mail: gushavaleeva@mail.ru **e-mail: tsynth@anrb.ru

Received October 25, 2021; revised November 16, 2021; accepted November 18, 2021

Conjugated 1,4-addition of cuprate reagents obtained from trimethylsilyl esters of 3-hydroxy-4-aryloxybutins-1 to 2-(6-ethoxycarbonylhexyl)cyclopent-2-en-1-on were synthesized the corresponding 13,14-dehydro-16-aryloxy-11-deoxyprostaglandins E_1 in the form of 8,12-*cis/trans*-isomeric mixtures.

Keywords: prostaglandin, cuprate synthesis, 2-(6-ethoxycarbonylhexyl)-cyclopent-2-ene-1-on, aryloxybutins, 13,14-dehydro-16-aryloxy-11-deoxy-PGE₁, 8,12-*cis/trans*-isomerism

УДК 547.638.1; 547.772.2; 577.19; 547.778.2

СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПИРАЗОЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НА ОСНОВЕ ХАЛКОНОВ

© 2022 г. Д. С. Мартинкевич^{*a*, *, Е. Ф. Чернявская^{*b*}, Т. И. Ахрамович^{*b*}, В. А. Тарасевич^{*a*}}

^а ГНУ «Институт химии новых материалов НАН Беларуси», Беларусь, 220141 Минск, ул. Ф. Скорины, 36 ^b VO «Белорусский государственный технологический университет», Беларусь, 220006 Минск, ул. Свердлова, 13а *e-mail: den13martinkevich@gmail.com

> Поступила в редакцию 06.10.2021 г. После доработки 20.10.2021 г. Принята к публикации 23.10.2021 г.

Синтезирована серия халконов с различными заместителями, а также новые пиразолы и пиразолины на их основе. Пиразольные производные получали через образование промежуточных эпоксидов халконов с последующим их взаимодействием с гидразином, а также циклизацией халконов с гидразином. Изучена противомикробная активность полученных соединений. Некоторые из халконов проявили антибактериальную активность, наиболее выраженно — в отношении к бактериям *Staphylococcus sp.* Smg2. Синтезированные пиразольные соединения проявили противомикробную активность, более чувствительными к данным соединениям оказались *Candida albicans* ATCC 10231 и *Staphylococcus aureus* ATCC 6538.

Ключевые слова: халконы, гидразин, циклоконденсация, пиразолы, противомикробная активность

DOI: 10.31857/S0514749222050093, EDN: CUTPKX

ВВЕДЕНИЕ

Халконы – природные соединения, относящиеся к классу флавоноидов. В состав халконов входят 2 бензольных кольца, связанных друг с другом α,β-ненасыщенным карбонильным фрагментом. Данный фрагмент обуславливает большое число различных химических превращений, в которых могут участвовать халконы. Наиболее распространены реакции циклизации с различными азотсодержащими реагентами.

Как и другие флаваноиды, халконы обладают различными видами биологической активности. Например, они проявляют значительную противораковую активность [1–3], обладают противовоспалительным действием [4, 5], ингибиторной активностью в отношении различных ферментов [6–8]. Среди других видов биологической активности можно отметить противомалярийную, антиоксидантную и гепатопротекторную активность [9–11]. Однако большинство исследований биологической активности халконов связано с изучением антибактериальной и антифунгальной активности.

Необходимость разработки новых антибактериальных препаратов вызвана появлением штаммов бактерий, устойчивых к существующим лекарственным и дезинфицирующим средствам. Новые халконы тестируются как в качестве усилителей уже существующих антибактериальных средств [12], так и в качестве новых препаратов [13, 14].

Другим широко распространенным классом природных соединений, вызывающим большой интерес, являются азотсодержащие гетероциклические вещества. Данные соединения широко применяются в качестве лекарственных средств различного назначения. Одними из таких соединений, обладающих широким спектром биологической активности, являются производные пиразола [15, 16]. Целью данной работы является получение новых пиразольных производных на основе халко-



нов и изучение их противомикробной активности.

В литературе описано множество способов получения халконов [17–19]. В большинстве случаев их синтез осуществляют по классической методике с использованием реакции Кляйзена–Шмидта конденсацией ацетофенона и бензальдегида в присутствии щёлочи в водно-спиртовой среде [20]. Данный способ отличается простотой проведения синтеза, быстротой протекания реакции и доступностью исходных реагентов. Поэтому данный метод был выбран для получения халконов и в настоящей работе.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез халконов проводили на основе методики [21]. Реакцию проводили при комнатной температуре с использованием стехиометрических количеств исходных веществ и избытка твёрдого гидроксида калия (схема 1). Через 5–10 мин после начала реакции окраска смеси изменялась, что свидетельствовало о протекании химической реакции. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью TCX, выходы халконов **1а–g** составили 51–78%.

Для получения пиразолов из халконов был применён способ [22] взаимодействия эпоксидов халконов с гидратом гидразина. Эпоксид **3** получали при взаимодействии халкона **2** с 30%-ным водным раствором H_2O_2 в условиях щелочного катализа. Выход эпоксида составил 85%. Затем соединение **3** вводили в реакцию с гидратом гидразина и конц. H_2SO_4 (схема 2). Выход целевого пиразола **4** составил 49%.

По описанной выше методике были получены соответствующие пиразолы из халконов **1a**, **c**, **d** (схема 3). Выходы соединений **5a**, **c**, **d** составили 27–78%. Получить данным способом пиразолы из метоксизамещённых халконов не удалось, так как взаимодействие данных халконов с пероксидом водорода не приводило к образованию соответствующих эпоксидов. Это косвенно указывает на наличие антиоксидантной активности у метоксизамещённых халконов, поскольку в результате разложения пероксида водорода образуются свободные радикалы, а антиоксидантная активность связана с их нейтрализацией.

Для получения пиразолов из метоксихалконов была применена методика [23]. Халконы **1b**, **e**–**g** перемешивали при 100°С в ледяной уксусной кислоте с гидратом гидразина 5 ч, а затем с йодом в течение 7 ч (схема 4). Смесь продуктов разделяли методом колоночной хроматографии, выходы пи-



Схема 2





 $R^{1} = 4$ -NO₂ (**a**), 2-Br (**c**, **d**); $R^{2} = 2,6$ -Me (**a**, **c**), 4-Br (**d**).

разольных производных **5b**, **e**–**g** составили 6–62%. Низкие выходы пиразолов, наряду с большим количеством соответствующих дигидропиразолов, могут быть следствием недостаточного времени реакции смеси с йодом.

Полученные соединения были исследованы на наличие антибактериальной и антифунгальной активности. Биологические испытания проводили диффузионным методом, в качестве тест-культур использовали бактерии *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ATCC 6538, *Escherichia coli* (*E.coli*) ATCC 8739, *Listeria sp.* G_0 , *Klebslella sp.* G_1 , *Staphylococcus sp.* Smg2, *Bacillus sp.* R_1 , мицелиальные грибы *Aspergillus niger, Penicillium sp.* и дрожжи *Candida albicans* (*C. albicans*) ATCC 1023.

Изучена способность халконов **1а**–с усиливать противомикробное действие известных антибиотиков – стрептомицина и цефотаксима. Было обнаружено, что ни один из исследованных халконов не обеспечивает усиление антибактериальной

активности антибиотиков. Исследования халконов **1d–f** показали, что все соединения обладают противомикробной активностью, при этом наиболее чувствительным к халконам оказался штамм *Staphylococcus sp.* Smg2 (табл. 1).

Далее была исследована антибактериальная и антифунгальная активность полученных пиразольных производных **5а–g**. Все образцы проявили незначительную противомикробную активность. *Penicillium sp.* и *E.coli ATCC 8739* оказались устойчивы к действию данных веществ. Наиболее выраженную чувствительность к исследуемым соединениям проявили бактерии *C. albicans* ATCC 10231 и *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 (табл. 2).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Использованные в работе реактивы и растворители имели квалификацию «чистые» и «чистые для анализа». Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С записаны на спектрометре Bruker Avance-500 (США) в



Схема 4



Соотшонно	Vouvourpouurg 0/	Диаметр зон ингибирования роста, мм ^а							
Соединение	концентрация, %	Staphylococcus sp. Smg2	<i>Bacillus</i> sp. R_1	Klebslella sp. G ₁	<i>Listeria sp.</i> G ₀				
1.1	0,1	14	14	(14)	(13)				
10	0,5	(17)	(11)	(12)	(13)				
1e	0,1	(13)	14	(9)	(13)				
	0,5	(11)	(14)	(9)	(14)				
1f	0,1	38	(8)	(14)	(13)				
	0,5	26	(8)	(13)	(12)				
ДМСО		(18)	(19)	(13)	(12)				

Таблица 1. Противомикробная активность халконов 1d, e, f

^а Значения в скобках означают неполное ингибирование

ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ТМС, рабочая частота 500 МГц для ¹Н и 125 МГц для ¹³С. ИК спектры записаны в таблетке КВг на ИК фурье-спектрометре Bruker Tensor-27 (США). Температуру плавления определяли с помощью прибора MPA100 OptiMelt Stanford Research Systems (США). ТСХ проводили на пластинках TLC Silicagel 60 F₂₅₄ (Merck KGaA) в системе этилацетат–гексан, 1:2, или хлороформ–метанол, 10:1. Колоночную хроматографию выполняли на колонке диаметром 3.5 см и длиной 40 см, в качестве неподвижной фазы использовали силикагель Machery-Nagel Silica 60 0.063–0.2 нм.

(2*E*)-1,3-Дифенилпроп-2-ен-1-оны 1а-g (общая методика). В колбу объемом 50 мл вносили по 8 ммоль соответствующих замещённых 1-фенилэтанона и бензальдегида, 0.504 г (9 ммоль) гидроксида калия и 50 мл этилового спирта. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч (контроль по TCX). Образовавшуюся суспензию выливали в 100 мл воды и нейтрализовали разбавленной соляной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывали на стеклянном фильтре, промывали водой и этиловым спиртом. Полученный продукт использовали далее без дополнительной очистки.

(2*E*)-1-(4-Нитрофенил)-3-(2,4-диметоксифенил)проп-2-ен-1-он (1а). Выход 1.55 г (77.5%), т.пл. 176.1–177.7°С. ИК спектр (КВг), v, см⁻¹: 3111.71 сл (С–Н_{аром}), 3004.81 сл (=С–Н), 2842.68 сл

Таблица 2. 🛛	Антибактериальная	и противогрибковая	активность полученных пиразольных производных 4, 4	5a–g
	1	1 1		<u> </u>

Соединение	Диаметр зон ингибирования роста, мм ^а									
	Penicillium sp.	Aspergillus niger	C. albicans ATCC 10231	E.coli ATCC 8739	S. aureus ATCC 6538					
4	0	0	17	0	0					
5a	0	0	15	0	14					
5b	0	(24)	15	0	0					
5c	0	0	15	0	19					
5d	0	0	15	0	15					
5e	0	(12)	15	(14)	0					
5f	0	(18)	19	0	(14)					
5g	0	0	17	0	(13)					
DMSO	0	0	(14)	0	0					

^а Значения в скобках означают неполное ингибирование

(OCH₃), 1657.48 c (C=O), 1605.12 c (C=C), 1587.36 с, 1562.01 с, 1522.35 с (фенил), 1507.11 ср (N–O), 1454.97 ср (СН–О), 1443.12 ср (фенил), 1342.82 с (N-O), 1312.19 c, 1295.05 c (=C-H), 1258.62 c (C-ОСН₃), 1217.75 с, 1193.57 ср (С-Н_{аром}), 1108.28 сл, 1041.35 с, 1024.65 с, 1010.66 ср (С-Н_{аром}), 988.39 ср (=С-Н), 875.40 сл, 851.85 с (С-Н_{аром}), 837.16 с (С-NO₂). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 3.88 с (3Н, ОСН₃), 3.93 с (3H, ОСН₃), 6.66 д (1H_{аром}, J 2.5 Гц), 6.68 с (1H_{аром}) 7.79 д (1Н, =СН, *J* 15.6 Гц), 7.97 д (1H_{аром}, J 7.9 Гц), 8.06 д (1Н, =СН, J 15.7 Гц), 8.32 д (2H_{аром}, J 9.0 Гц), 8.38 д (2H_{аром}, J 9.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, б, м.д.: 56.11, 56.41 (ОСН₃), 98.79, 107.06, 116.14, 119.22 (Саром), 124.33 (С=С), 130.12, 131.04, 140.84 (C_{abom}), 143.45 (C=C), 150.12, 160.80, 164.13 (Саром), 188.69 (С=О).

(2Е)-1-(4-Нитрофенил)-3-(2,6-диметилфенил)проп-2-ен-1-он (1b). Выход 2.25 г (90.0%), оранжевый порошок, т.пл. 113.2-115.4°С. ИК спектр (KBr), v, см⁻¹: 3105.07 сл (=С-Н), 2964.23 сл (СН₃), 1661.40 с (С=О), 1585.59 с (С=С), 1520.83 с (N-O), 1467.34 ср (CH₃), 1382.94 сл (CH₃), 1343.88 с (N-O), 1195.30 ср, 1172.11 ср, 1107.50 сл, 1026.38 ср, 1009.40 ср (С-Н_{аром}), 853.12 с, 776.62 ср, 698.90 ср (С-Н_{аром}). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 2.41 с (6H, 2CH₃), 7.16 д (2H_{аром}, *J* 7.6 Гц), 7.20– 7.23 м (1H_{аром}), 7.45 д (1H, =ĊH, *J* 16.2 Гц), 7.92 д (1H, =CH, J 16.1 Гц), 8.31 д (2H_{аром}, J 9.0 Гц), 8.39 д (2H_{аром}, *J* 8.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, б, м.д.: 21.30 (2CH₃), 124.41 (C=C), 128.05, 128.81, 129.28, 130.42, 134.28, 137.39 (Саром), 142.13 (С=С), 150.35 (C_{аром}), 189.10 (С=О). Найдено, %: С 72.08; Н 5.306; N 4.62. С₁₇Н₁₅NO₃. Вычислено, %: С 72.58; H 5.375; N 4.98. M 281.31.

(2*E*)-1-(2-Бромфенил)-3-(2,6-диметилфенил)проп-2-ен-1-он (1с). Выход 2.19 г (87.6%), бежевый порошок, т.п.л. 52.1–53.3°С. ИК спектр (КВг), v, см⁻¹: 2918.10 сл (С–Н_{аром}), 1654.67 с (С=С), 1619.47 с (С=О), 1588.36 ср, 1464.63 ср (фенил), 1426.57 ср (С–СН₃), 1378.05 сл (С–СН₃), 1289.62 с (=С–Н), 1248.98 ср, 1161.25 сл, 1121.16 сл, 1100.83 ср, 1025.19 ср (С–Н_{аром}), 989.16 ср (=С–Н), 785.16 ср, 771.30 ср, 759.60 ср, 736.49 ср, 657.43 сл (С– Н_{аром}), 615.28 ср (С–Вг). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 2.31 с (6H, 2СН₃), 6.75 д (1H, =СН, *J* 16.6 Гц), 7.12 д (2H_{аром}), 7.49 с (1H_{аром}), 7.56–7.57 м (2H_{аром}), 7.77 д (1H, =CH, *J* 7.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, б, м.д.: 21.14 (2CH₃), 118.97 (C=C), 128.38, 128.81, 129.40, 129.55, 132.16, 132.37, 133.58, 137.01 (С_{аром}), 141.00 (C=C), 145.88 (С_{аром}), 194.95 (C=O). Найдено, %: С 86.78; H 6.426. С₁₇Н₁₅ВгО. Вычислено, %: С 87.00; H 6.639. *M* 315.20.

(2*E***)-3-(4-Бромфенил)-1-(2-бромфенил)проп-2-ен-1-он (1d).** Выход 2.30 г (77.9%), бежевые кристаллы, т.пл. 108.9–110.3°С. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 7.32 д (1H, =СН, *J* 16.2 Гц), 7.40 д (1H, =СН, *J* 16.1 Гц), 7.47–7.51 м (1H_{аром}), 7.53–7.58 м (2H_{аром}), 7.65 д (2H_{аром}, *J* 8.5 Гц), 7.74–7.78 м (3H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 119.1 (С=С), 125.0, 127.3, 128.4, 129.7, 131.3, 132.4, 133.7, 133.9, 140.9 (С_{аром}), 145.4 (С=С), 194.5 (С=О).

(2*E*)-1-(Бифенил-4-ил)-3-(2,4-диметоксифенил)проп-2-ен-1-он (1е). Выход 1.58 г (51.1%), жёлтые кристаллы, т.пл. 80.9–83.4°С. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 3.87 с (3H, OCH₃), 3.93 с (3H, OCH₃), 6.66–6.68 м (2H_{аром}), 7.44–7.47 м (1H_{аром}), 7.53 т (2H_{аром}, *J* 7.4 Гц), 7.79 д (2H_{аром}, *J* 7.2 Гц), 7.84 д (1H, =CH, *J* 15.5 Гц), 7.87 д (2H_{аром}, *J* 8.5 Гц), 7.98 д (1H_{аром}, *J* 8.5 Гц), 8.07 д (1H, =CH, *J* 15.5 Гц), 8.22 д (2H_{аром}, *J* 8.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 56.1, 56.3 (OCH₃), 98.8, 106.9, 116.4 (С_{аром}), 119.5 (С=С), 127.5, 128.8, 129.6, 130.7, 137.4, 139.1, 139.5 (С_{аром}), 144.7 (C=C), 160.5, 163.6 (С_{аром}), 189.0 (С=О).

(2*E*)-3-(2,4-Диметоксифенил)-1-(4-метоксифенил)проп-2-ен-1-он (1f). Выход 2.22 г (74.5%), бежевые кристаллы, т.пл. 75.7–77.2°С. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 3.86 с (3H, OCH₃), 3.88 с (3H, OCH₃), 3.92 с (3H, OCH₃), 6.65 д.д (1H_{аром}, *J* 6.1, 2.4 Гц), 6.66 д (1H_{аром}, *J* 2.2 Гц), 7.09 д (2H_{аром}, *J* 8.9 Гц), 7.78 д (1H, =CH, *J* 15.8 Гц), 7.93 д (1H_{аром}, *J* 8.5 Гц), 7.99 д (1H, =CH, *J* 15.5 Гц), 8.13 д (2H_{аром}, *J* 8.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 56.0, 56.3 (OCH₃), 98.8, 106.8, 114.4, 116.5 (С_{аром}), 119.5 (С=С), 130.5, 131.1, 131.4 (С_{аром}), 138.4 (С=С), 160.3, 163.4 (С_{аром}), 187.9 (С=О).

(2*E*)-3-(2,6-Диметилфенил)-1-(4-метоксифенил)проп-2-ен-1-он (1g). Выход 1.65 г (75.0%), желтоватый порошок, т.пл. 85.3–86.5°С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.38 с (6H, 2CH₃), 3.88 с (3H, OCH₃), 7.10 д (2H_{аром}, *J* 8.8 Гц), 7.14 д (2H_{аром}, *J* 7.5 Гц), 7.18–7.21 м (1H_{аром}), 7.44 д (1H, =CH, *J*

16.0 Гц), 7.85 д (1H, =CH, *J* 15.8 Гц), 8.11 д (2H_{аром}, *J* 8.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 21.3 (CH₃), 56.1 (OCH₃), 114.6, 128.2 (C=C), 128.7, 130.7, 131.4, 134.8, 137.0 (С_{аром}), 141.7 (C=C), 163.8 (С_{аром}), 187.8 (C=O). Найдено, %: С 81.31; H 6.91. С₁₈H₁₈O₂. Вычислено, %: С 81.17; H 6.81. *M* 266.34.

3,5-Дифенил-1*Н*-пиразол (4). Синтез эпоксиda **3** ($C_{15}H_{12}O_2$). К охлаждённому на ледяной бане раствору 1.04 г (5 ммоль) 1,3-дифенилпроп-2-ен-1-она и 1.20 мл (10 ммоль) 26%-ного водного раствора H_2O_2 в 30 мл этилового спирта добавляли раствор 0.04 г (1 ммоль) гидроксида натрия в 0.75 мл воды. Смесь перемешивали на ледяной бане, затем при комнатной температуре в течение 12 ч (контроль по TCX). Смесь выливали в 50 мл воды, нейтрализовали разбавленной соляной кислотой и отфильтровывали выпавший осадок на стеклянном фильтре. Осадок промывали на фильтре водой и этиловым спиртом, сушили на воздухе. Выход 0.95 г (84.8%), белый порошок, т.пл. 88.3–89.6°С.

Синтез пиразола 4 (C₁₅H₁₂N₂). Раствор 0.63 г (2.81 ммоль) фенил(3-фенилоксиран-2-ил)метанона и 0.25 г (3.30 ммоль) 50%-ного водного раствора гидрата гидразина в 30 мл этанола кипятили в течение 6 ч (контроль по TCX). Остывшую смесь упаривали досуха на роторном испарителе, после чего растворяли в 19 мл ледяной уксусной кислоты и нагревали с 0.16 мл концентрированной серной кислоты при 90°С в течение 40 мин. Остывшую смесь выливали в 25 мл водного аммиака, разбавляли 50 мл воды и отфильтровывали выделившийся осадок на фильтре Шотта. Осадок промывали водой и этанолом, сушили на воздухе. Сырой продукт перекристаллизовывали из 7 мл этилового спирта. Выход 0.30 г (48.5%), бежевые игольчатые кристаллы, т.пл. 201.5-202.4°С. ИК спектр (КВг), v, см⁻¹: 3445.60 сл (N-H), 3064.40 сл (С-Н_{аром}), 3002.66 сл (С-Н_{аром}), 1606 ср (С=С), 1588.25 ср (C=N), 1571.21 ср (фенил), 1495.13 ср (фенил), 1461.16 с (фенил), 1294.24 ср (С-N), 1180.37 ср (С-Н_{аром}), 1103.84 сл (С-Н_{аром}), 1074.95 ср (С-H_{аром}), 1056.44 ср (С-H_{аром}), 1026.55 ср (С-H_{аром}), 974.85 с (С-Н_{аром}), 837.14 сл (=С-Н), 753.15 о.с (С-H_{аром}), 686.80 о.с (С-H_{аром}). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 7.21 с (1H_{аром}), 7.36 д.т (2H_{аром}, *J* 25.7, 6.5 Гц), 7.48 д.т (4H_{аром}, J 25.2, 7.5 Гц), 7.88 д.д (4H_{аром}, J

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 5 2022

36.4, 7.0 Гц), 13.41 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 100.1, 125.5, 127.9, 128.6, 129.1, 129.5, 129.8, 134.1 (С_{аром}), 143.9, 151.8 (С=N).

Пиразолы 5а, с, е (общая методика). Синтез эпоксидов. К охлаждённому на ледяной бане раствору 2.7 ммоль соответствующего 1,3-дифенилпроп-2-ен-1-она 1а, с или d и 5.4 ммоль 26%-ного водного раствора H_2O_2 в 20 мл этилового спирта добавляли раствор 0.7 ммоль гидроксида калия. Смесь перемешивали на ледяной бане, затем при комнатной температуре в течение 14 ч (контроль по TCX). Смесь выливали в 50 мл воды, нейтрализовали разбавленной соляной кислотой и отфильтровывали выпавший осадок на стеклянном фильтре. Осадок промывали на фильтре водой и этиловым спиртом, сушили на воздухе.

Синтез пиразолов из эпоксидов. Раствор 1.2 ммоль полученных эпоксидов и 1.4 ммоль 67%-ного водного раствора гидрата гидразина в 15 мл этанола кипятили в течение 13 ч (контроль по ТСХ). Остывшую смесь упаривали досуха на роторном испарителе, после чего растворяли в 10 мл ледяной уксусной кислоты и нагревали с 0.08 мл концентрированной серной кислоты при 90°С в течение 30 мин. Остывшую смесь выливали в 15 мл водного аммиака и разбавляли 50 мл воды. Выделившуюся вязкую массу отделяли от раствора, промывали водой до исчезновения запаха уксуса и растворяли в хлороформе. Органический слой отделяли от водного, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали на роторном испарителе. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии, используя элюент хлороформэтанол, 100:1.

3-(4-Нитрофенил)-5-(2,6-диметилфенил)-1*Н***пиразол (5а).** Выход 0.23 г (77.7%), бежевый порошок, т.пл. 75.2–76.9°С. ИК спектр (КВг), v, см⁻¹: 3375.04 ср (N–H), 2921.96 сл (С–H), 1602.93 с (С=N, С=С), 1572.93 сл (N–H), 1516.73 с (N–O), 1466.51 ср (фенил), 1440.14 ср (фенил), 1379 сл (С–H), 1337.55 с (N–O), 1268.43 ср (N–H), 1217.89 сл (С– Н_{аром}), 1177.08 ср (С–Н_{аром}), 1108.36 ср (С–Н_{аром}), 1051.31 сл (С–Н_{аром}), 1012.58 сл (С–Н_{аром}), 968.74 ср (С–Н_{аром}), 853.97 с (N–O), 812.25 ср (С–Н_{аром}), 773.76 ср (С–Н_{аром}), 757.18 ср (С–Н_{аром}). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 2.15 с (6H, 2СН₃), 6.95 д (1Н_{аром}, *J* 1.6 Гц), 7.19 д (2Н_{аром}, *J* 7.8 Гц), 7.29 т (1Н_{аром}, *J* 7.4 Гц), 8.16 д (2Н_{аром}, *J* 9.0 Гц), 8.31 д (2Н_{аром}, *J* 8.9 Гц), 13.22 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.:
20.7 (2CH₃), 104.3 (С-Н_{аром}), 124.6, 126.3, 127.9, 129.3, 130.2, 137.8, 140.9, 142.4 (С_{аром}), 146.8, 149.1 (С-N_{аром}). Найдено, %: С 69.48; Н 5.13; N 14.59. С₁₇Н₁₅N₃O₃. Вычислено, %: С 69.61; Н 5.15; N 14.33. *M* 293.33.

3-(2-Бромфенил)-5-(2,6-диметилфенил)-1*H*пиразол (5с). Выход 0.18 г (45.9%), бежевый порошок, т.пл. 154.4–155.4°С. ИК спектр (KBr), v, см⁻¹: 3194.71 ср (N-H), 2964.41 ср (С-Н), 2862.25 сл (C-H), 1679.50 сл (N-H), 1603.56 ср (C=C), 1581.73 ср (фенил), 1560.88 ср (C=N), 1464.91 ср (C-H), 1448.44 с (фенил), 1379.46 ср (С-Н), 1288.22 ср (N-H), 1209.82 сл (С-Н_{аром}), 1177.24 сл (С-Н_{аром}), 1163.31 ср (С-Н_{аром}), 1086.84 ср (С-Н_{аром}), 1048.56 с (С-Н_{аром}), 1036.26 с (С-Н_{аром}), 1025.43 с (С-H_{аром}), 835.70 с (=С–Н), 781.80 с (С–Н_{аром}), 762.62 с (С–H_{аром}), 729.00 ср (С–H_{аром}), 644.80 ср (С–Вг). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 2.17 с (6Н, 2СН₃), 6.69 с (1Н_{аром}), 7.18 д (2Н_{аром}, *J* 7.4 Гц), 7.26–7.32 м (2H_{аром}), 7.47 т (1H_{аром}, *J* 7.0 Гц), 7.74 д (1H_{аром}, *J* 8.2 Гц), 7.81 д (1Н_{аром}, *J* 6.3 Гц), 13.01 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ¹³С, б, м.д.: 20.8 (2СН₃), 106.4 (С_{аром}), 121.7 (C_{apom}-Br), 127.9, 128.2, 129.1, 129.7, 130.5, 131.5, 133.9, 135.3, 137.9, 140.5, 149.9 (C_{apow}). Найдено, %: С 62.66; Н 4.69; N 8.79. С₁₇H₁₅Br N₂. Вычислено, %: С 62.40; Н 4.62; N 8.56. *М* 327.23.

3-(2-Бромфенил)-5-(4-бромфенил)-1Н-пиразол (5d). Выход 0.14 г (25.7%), бежевый порошок, т.пл. 117°С (разл.). ИК спектр (КВг), v, см⁻¹: 3441.37 сл (N–H), 1602.28 сл (С=С), 1576.75 сл (фенил), 1562.48 сл (N-H), 1508.23 ср (C=N), 1463.24 с (фенил), 1443.31 с (фенил), 1427.07 с (фенил), 1251.52 ср (N-H), 1225.41 сл (С-Н_{аром}), 1185.99 ср (С–Н_{аром}), 1173.90 ср (С–Н_{аром}), 1123.49 сл (С-Н_{аром}), 1105.52 ср (С-Н_{аром}), 1071.75 ср (С-H_{аром}), 1060.88 ср (С-Н_{аром}), 1029.41 ср (С-Н_{аром}), 1009.64 ср (С-Н_{аром}), 970.75 с (С-Н_{аром}), 954.56 ср (С-H_{аром}), 838.35 сл (=С-Н), 827.31 ср (С-Н_{аром}), 803.34 с (С-H_{аром}), 748.52 с (С-H_{аром}), 729.29 ср (С-H_{аром}), 543.88 ср (С-Вг), 511.34 ср (С-Вг). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 7.12 с (1Н, H-het_{apom}), 7.37 с (1H_{аром}), 7.51 с (1H_{аром}), 7.66–7.68 м (3H_{аром}), 7.78-7.83 м (3H_{аром}), 13.46 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С, б, м.д.: 103.9 (С_{аром}), 127.7, 128.4, 131.6, 132.3 (С_{аром}), 133.9 (С–N). Найдено, %: С 47.91; Н

2.60; N 7.56. С₁₅H₁₀ Br₂N₂. Вычислено, %: С 47.65; H 2.67; N 7.41. *М* 378.07.

Пиразольные производные 5b, е-е (обшая методика). Раствор 3 ммоль соответствующего 1,3-дифенилпроп-2-ен-1-она 1b, е-д и 4 ммоль 67%-ного водного раствора гидрата гидразина в 20 мл ледяной уксусной кислоты перемешивали при 105°С в течение 5 ч (контроль по TCX). После этого к смеси добавляли 3 ммоль йода и продолжали перемешивание при 105°C в течение 7 ч. Остывшую смесь выливали в 50 мл дистиллированной воды, нейтрализовали водным NH₃ и Na₂CO₃, добавляли Na₂S₂O₃ до исчезновения коричневой окраски и экстрагировали этилацетатом (3×50). Экстракт промывали водными растворами карбоната натрия (1×50) и тиосульфата натрия (1×50), сушили над безводным CaCl₂ и упаривали досуха. Продукт очищали методом колоночной хроматографии используя элюент хлороформ-этилацетат, 6:1.

3-(4-Нитрофенил)-5-(2,4-диметоксифенил)-**4.5-дигидро-1***H***-пиразол (5b).** Выход 0.61 г (62.2%), оранжевый порошок, т.пл. 143.2-145.1°С. ИК спектр (KBr), v, см⁻¹: 3441.73 ср (N–H), 3078.09 сл (С-Н_{аром}), 2933.74 ср (С-Н), 2833.06 ср (С-Н), 1662.47 c (C=C), 1615.69 cp (C=N), 1588.23 cp (фенил), 1572.90 ср (фенил), 1516.89 с (N-O), 1439.24 ср (фенил), 1420.49 ср (фенил), 1404.39 ср (фенил), 1344.23 с (N-O), 1323.53 ср (N-H), 1259.90 ср (=С-О), 1209.33 ср (С-Н_{аром}), 1121.14 ср (С-Н_{аром}), 1107.83 ср (С-Н _{аром}), 1039.78 ср (=C-O), 960.59 сл (С-Н_{аром}), 850.62 ср (С-Н_{аром}), 827.39 ср (С-Н_{аром}), 790.48 сл (=С-Н), 749.94 ср (С-Н_{аром}). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 3.05 д.д (1Н, СН-Н, Ј 17.7, 4.7 Гц), 3.75 с (3Н, ОСН₃), 3.78 с (3Н, ОСН₃), 3.83 д (1Н, СН–Н, *J* 5.8 Гц), 5.64 д.д (1H, CH, J 12.1, 4.9 Гц), 6.46 д.д (1H_{аром}, J 8.7, 2.4 Гц), 6.60 д (1H_{аром}, *J* 2.4 Гц), 6.87 д (1H_{аром}, *J* 8.4 Гц), 8.02 д (2Н_{аром}, *J* 9.0 Гц), 8.30 д (2Н_{аром}, *J* 9.0 Гц), 8.33 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С, б, м.д.: 22.2 (CH-N), 41.3 (CH₂), 55.7, 56.1 (OCH₃), 79.6, 99.4, 105.1, 121.9, 124.4, 127.2, 128.1, 138.0, 148.4, 153.4 (C_{apom}), 157.4 (C=N), 160.4, 168.2 (C_{apom}). Найдено, %: С 62.62; Н 5.22; N 12.68. С₁₇Н₁₇N₃O₄. Вычислено, %: С 62.38; Н 5.23; N 12.84. М 327.34.

3-(Бифенил-4-ил)-5-(2,4-диметоксифенил)-1*H***-пиразол (5е). Выход 0.07 г (5.6%), оранжевый**

порошок, т.пл. 162.0-164.3°С. ИК спектр (КВг), v, см⁻¹: 3442.45 сл (N–H), 3027.72 сл (С–Н_{аром}), 2960.66 сл (С-Н), 2832.62 сл (С-О), 1612.58 с (C=C, C=N), 1577.80 с (фенил), 1503.56 с (фенил), 1487.74 с (фенил), 1453.82 с (фенил), 1434.44 с (фенил), 1292.07 с (N–H), 1270.42 с (=C–O), 1206.93 с (=С-О), 1172.90 ср (С-Н_{аром}), 1114.82 ср (С-Н_{аром}), 1085.12 ср (С-Н_{аром}), 1053.24 ср (С-H_{аром}), 1031.25 с (=С-О), 1006.19 сл (С-Н_{аром}), 847.40 ср (С-H_{аром}), 822.08 ср (=С-Н), 798.57 с (С-H_{аром}), 766.06 с (С-H_{аром}), 732.02 ср (С-H_{аром}). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 3.84 с (3H, OCH₃), 3.95 с (3H, OCH₃), 6.67 д (1H_{аром}, *J* 7.9 Гц), 6.72 д (1H_{аром}, J 2.0 Гц), 7.11 с (1H_{аром}), 7.38–7.41 м (1H_{аром}), 7.50 т (2H_{аром}, *J* 7.6 Гц), 7.73–7.77 м (6H_{аром}), 7.96 д (2Н_{аром}, *J* 7.3 Гц), 12.91 с (1Н_{аром}). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 55.8, 56.0 (ОСН₃), 79.7 (С_{аром}), 99.2, 106.1, 126.1, 129.9, 127.4, 127.9, 129.5, 128.9 (C_{apom}), 139.4, 140.3 (C–N het), 157.5, 160.9 (C_{apom}). Найдено, %: С 77.74; Н 5.63; N 7.62. С₂₃H₂₀N₂O₂. Вычислено, %: С 77.51; Н 5.66; N 7.86. М 356.43.

3-(4-Метоксифенил)-5-(2,4-диметоксифенил)-1*Н*-пиразол (5f). Выход 0.32 г (23.0%), красно-оранжевый порошок, т.пл. 55.0-56.0°С (разл.). ИК спектр (КВг), v, см⁻¹: 3440.26 сл (N-H), 2999.38 сл (С-Н), 2834.40 сл (С-Н), 1613.88 с (C=C), 1586.84 ср (C=N), 1530.36 ср (фенил), 1495.23 с (фенил), 1453.26 с (С-Н), 1436.83 с (фенил), 1296.36 с (=С-О), 1246.42 с (=С-О), 1208.05 с (С-Н_{аром}), 1173.67 ср (С-Н_{аром}), 1156.38 ср (С-Н_{аром}), 1107.55 сл (С-Н_{аром}), 1029.60 с (=C-O), 967.60 cp (C-H_{apom}), 834.30 cp (=C-H), 792.96 ср (С-Н_{аром}). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 3.81 с (3H, OCH₃), 3.84 c (3H, OCH₃), 3.93 c (3H, OCH₃), 6.65 д.д (1Н_{аром}, J 8.5, 2.2 Гц), 6.70 д (1Н_{аром}, J 2.3 Гц), 6.96 с (1Н_{аром}), 7.01 д (2Н_{аром}, *J* 8.6 Гц), 7.71–7.72 м (1Н_{аром}), 7.78 д (2Н_{аром}, *J* 8.0 Гц), 12.73 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 55.6, 55.8, 56.0 (OCH₃), 99.2, 106.0, 114.6, 126.8, 128.9 (C_{apom}), 157.5, 159.2 (С-N), 160.8 (С_{аром}). Найдено, %: С 69.20; Н 5.82; N 8.97. С₁₈Н₁₈N₂O₃. Вычислено, %: C 69.66; H 5.85; N 9.03. M 310.35.

3-(4-Метоксифенил)-5-(2,6-диметилфенил)-1*Н***-пиразол (5g).** Выход 0.08 г (9.6%), жёлтый порошок, т.пл. 78.4–79.2°С. ИК спектр (КВг), v, см⁻¹: 3397.99 сл (N–H), 2925.43 сл (С–Н), 2834.32 сл (С–Н), 1643.31 ср (С=С), 1612.27 с (С=N), 1573.74

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 5 2022

ср (фенил), 1528.76 с (фенил), 1461.64 с (фенил), 1438.77 с (фенил), 1300.14 ср (N–H), 1249.40 с (=C–O), 1181.62 ср (С– $H_{\rm аром}$), 1105.77 сл (С– $H_{\rm аром}$), 1076.55 сл (С– $H_{\rm аром}$), 1029.23 с (=C–O), 967.15 ср (С– $H_{\rm аром}$), 834.60 с (С– $H_{\rm аром}$), 773.12 с (С– $H_{\rm аром}$). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.15 с (6H, 2CH₃), 3.81 с (3H, OCH₃), 6.60 с (1H_{аром}), 7.01 д (2H_{аром}, *J* 8.7 Гц), 7.16 д (2H_{аром}, *J* 7.7 Гц), 7.22–7.25 м (1H_{аром}), 7.79 д (2H_{аром}, *J* 8.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 20.8 (2CH₃), 55.6 (OCH₃), 102.3 (С_{аром}), 114.6, 126.9, 127.7, 128.7 (С_{аром}), 137.7 (С–N), 159.2 (С_{аром}). Найдено, %: С 77.28; H 6.50; N 10.24. С₁₈H₁₈N₂O. Вычислено, %: С 77.67; H 6.52; N 10.06. M 278.36.

Биологическая активность синтезированных соединений 1а-f, 5а-g. На поверхности плотной среды (питательный агар) в чашках Петри получали газон тест-культур, распределяя шпателем по 0.1 мл суточной культуры. На поверхности засеянной среды на равном расстоянии друг от друга и от края чашки с помощью стерильного пробочного сверла диаметром 10 мм вырезали лунки. В центр каждой лунки помещали по 40-100 мкл исследуемых растворов веществ 1a-f, 5a-g или их комбинаций с антибиотиками. Посевы выдерживали в течение 2-4 ч при 4°С (в холодильнике) для обеспечения диффузии веществ, а затем помещали в термостат и инкубировали при 30°С в течение 24-48 ч. Учитывали появление и диаметр прозрачных зон ингибирования роста бактерий на мутном газоне.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезирована серия халконов с различными заместителями в обоих бензольных кольцах, из них вещества 1а, с, д — впервые. На основе полученных халконов были синтезированы соответствующие новые пиразолы 5а-f и пиразолин 52. Пиразольные производные на основе метоксизамещённых халконов 5b, е-д удалось получить лишь при непосредственном взаимодействии халконов с гидразином. Изучена антибактериальная и противогрибковая активность полученных соединений. Халконы 1d-f проявили антибактериальную активность, наиболее чувствительными к ним оказались бактерии Staphylococcus sp. Smg2. Пиразольные производные 5а-д показали незначительную противомикробную активность. Наибольшую чувствительность к данным

веществам проявили тест-культуры *C. albicans* ATCC 10231 и *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, а *Penicillium sp.* и *E. coli ATCC* 8739 оказались устойчивы к действию данных соединений.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мартинкевич Денис Сергеевич, ORCID: https:// orcid.org/0000-0001-9124-4163

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Jasril J., Ikhtiarudin I., Zamri A., Teruna H.Y., Frimayanti N. *Thai J. Pharm. Sci.* **2017**, *41*, 93–98.
- Chen G., Zhou D., Li X.-Z., Jiang Z., Tan C., Wei X.-Y., Ling J., Jing J., Liu F., Li N. *Sci. Rep.* 2017, *7*, 10729. doi 10.1038/s41598-017-11369-9
- Kurt B.Z., Ozten Kandas N., Dag A., Sonmez F., Kucukislamoglu M. Arab. J. Chem. 2020, 13, 1120– 1129. doi 10.1016/j.arabjc.2017.10.001
- Gómez-Rivera A., Aguilar-Mariscal H., Romero-Ceronio N., Roa-de la Fuente L.F., Lobato-García C.E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013, 23, 5519–5522. doi 10.1016/j.bmcl.2013.08.061
- Balasubramanian, R., Iqbal H., Vijayagopal R., Chandrika B. *Ind. J. Pharm. Educ. Res.* 2013, 47, 31–38. doi 10.5530/ijper.47.4.5
- Suwito H., Jumina, Mustofa, Pudjiastuti P., Fanani M.Z., Kimata-ariga Y., Katahira R., Kawakami T., Fujiwara T., Hase T., Sirat H.M., Puspaningsih N.N. *Molecules*. **2014**, *19*, 21473–21488. doi 10.3390/ molecules191221473
- Bui T.H., Nguyen N.T., Dang P.H., Nguyen H.X., Nguyen M.T. SpringerPlus. 2016, 5, 1789–1797. doi 10.1186/s40064-016-3485-6
- Attarde, M., Vora A., Varghese A., Kachwala Y. Org. Chem. Indian J. 2014, 10, 192–204.
- Bhale P.S., Chavan H.V., Dongare S.B., Shringare S.N., Mule Y.B., Nagane S.S., Bandgar B.P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2017, *27*, 1502–1507. doi 10.1016/ j.bmcl.2017.02.052

- Степкина Н.Н., Великородов А.В. Фундам. исслед. 2015, 11, 505–510. [Stepkina N., Velikorodov A. Fundament. Res. 2015, 11, 505–510.] doi 10.17513/ fr.39449
- Mahapatra D.K., Asati V., Bharti S.K. *Expert* Opin. Ther. Pat. 2019, 29, 385–406. doi 10.1080/13543776.2019.1613374
- Božić D.D., Milenković M., Ivković B., Ćirković I. Indian J. Med. Res. 2014, 140, 130–137.
- El-Messery S.M., Habib E.-S.E., Al-Rashood S.T.A., Hassan G.S. J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2018, 33, 818–832. doi 10.1080/14756366.2018.1461855
- Xu M., Wu P., Shen F., Ji J., Rakesh K.P. *Bioorg. Chem.* 2019, 19, 1–17. doi 10.1016/j.bioorg.2019.103133
- Martin A., Verma A.K. Eur. J. Biomed. Pharm. Sci. 2014, 1, 386–400.
- Bennani F.E., Doudach L., Cherrah Y., Ramli Y., Karrouchi K., Ansar M., Faouzi M.E.A. *Bioorg. Chem.* 2020, *97*, 1–140. doi 10.1016/j.bioorg.2019.103470
- Semenok D., Kletskov A., Dikusar E., Potkin V., Lukin O. *Tetrahedron Lett.* 2018, 59, 372–374. doi 10.1016/j.tetlet.2017.12.044
- Guo T., Jiang Q., Yu L., Yu Z. Chinese J. Catal. 2015, 36, 78–85. doi 10.1016/S1872-2067(14)60247-3
- Li Z., Zhao H., Han H., Liu Y., Song J., Guo W., Chu W., Sun Z. *Tetrahedron Lett.* 2017, *58*, 3984–3988. doi 10.1016/j.tetlet.2017.09.011
- Illicachi L.A., Montalvo-Acosta J.J., Insuasty A., Quiroga J., Abonia R., Sortino M., Zacchino S., Insuasty B. *Molecules*. 2017, 22, 1476–1496. doi 10.3390/molecules22091476
- Тинь Л.В., Хунг Т.Н., Нга Н.Т., Ханг Т.Т.Н., Май Т.Т.Н., Тарасевич В.А. *ЖОрХ*. 2014, *50*, 1786– 1793. [Chinh LV., Hung T.N., Nga N.T., Mai T.T.N., Hang T.T.N., Tarasevich V.A. *Russ. J. Org. Chem.* 2014, *50*, 1767–1774.] doi 10.1134/S1070428014120094
- Bhat B.A., Puri S.C., Qurishi M.A., Dhar K.L., Qazi G.N. Synth. Commun. 2005, 35, 1135–1142. doi 10.1081/SCC-200054225
- 23. Ponnala S., Sahu D.P. Synth. Commun. 2006, 36, 2189–2194. doi 10.1080/00397910600638879

Synthesis and Antimicrobial Activity of New Chalcone-Based Pyrazoles

D. S. Martsinkevich^{a, *}, K. F. Chernyavskaya^b, T. I. Ahramovich^b, and V. A. Tarasevich^a

^a State Scientific Institution «Institute of Chemistry of New Materials of National Academy of Sciences of Belarus», ul. Scoriny, 36, Minsk, 220141 Belarus

^b Educational institution «Belarusian State Technological University», ul. Sverdlova, 13a, Minsk, 220006 Belarus *e-mail: den13martinkevich@gmail.com

Received October 6, 2021; revised October 20, 2021; accepted October 23, 2021

A series of chalcones with various substituents and new pyrazoles and pyrazolines on their base were synthesized. Pyrazole derivatives were synthesized by various methods: by formation of chalcones epoxides, followed the interaction with hydrazine, and also by direct cyclization of chalcones and hydrazine. Antimicrobial activity of obtained substances was investigated. Some of synthesized chalcones shown antibacterial activity, especially against bacteria *Staphylococcus sp.* Smg2. Synthesized pyrazole derivatives shown antimicrobial activity, the best results obtained for *C. albicans* ATCC 10231 and *Staphylococcus aureus* ATCC 6538.

Keywords: chalcones, hydrazine, cyclocondensation, pyrazoles, antimicrobial activity

УДК 547.3

СЕЛЕКТИВНОЕ ГИДРИРОВАНИЕ 1,3-ПЕНТАДИЕНА НА МОНО- И БИМЕТАЛЛИЧЕСКИХ НИКЕЛЕВЫХ И ПАЛЛАДИЕВЫХ КАТАЛИЗАТОРАХ

© 2022 г. Л. М. Кустов^{*a*, *b*, *, А. Л. Тарасов^{*a*}, Boqing Xu^{*c*}, Xuezhi Duan^{*d*}, Yanhui Yang^{*e*}, А. Л. Кустов^{*a*, *b*}}

^a ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 47
 ^b ΦΓБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», химический факультет,

Россия, 119992 Москва, Ленинские горы 1, стр. 3 ^c Tsinghua University, China, 100084 Beijing ^d East China University of Science and Technology, China, 200237 Shanghai ^e School of Chemical Engineering, Nanjing University of Technology, China, 210094 Nanjing *e-mail: LMK@ioc.ac.ru

> Поступила в редакцию 08.12.2021 г. После доработки 24.12.2021 г. Принята к публикации 28.12.2021 г.

Изучены каталитические свойства палладиевых и никелевых, в том числе сульфидированных катализаторов, а также биметаллических Pd-Ag катализаторов в гидрировании 1,3-пентадиена в пентены. Сульфидирование никелевых и палладиевых катализаторов приводит к существенному увеличению селективности по олефинам. Палладиевые катализаторы более активны при низких температурах реакции, однако сульфидированные Ni-катализаторы не уступают палладиевым в селективности по олефинам и производительности. Разработаны палладиевые катализаторы с ультранизким содержанием палладия (0.04 масс %), которые на порядок превосходят остальные изученные катализаторы по частоте оборотов.

Ключевые слова: катализ, никель, палладий, сульфидирование, гидрирование, 1,3-пентадиен

DOI: 10.31857/S051474922205010X, EDN: CVADYV

ВВЕДЕНИЕ

Очистка олефинов от диенов и ацетиленовых углеводородов – важная практическая задача, поскольку примеси диенов и ацетиленов в мономерах (олефинах) отравляют катализаторы полимеризации. Катализатор должен селективно гидрировать диен в олефин, но не в алкан [1–6]. Палладиевые катализаторы гидрирования имеют существенный недостаток, связанный с одновременным протеканием олигомеризации диена с образованием так называемого «зеленого масла» и избыточного гидрирования до алкана [1, 2].

Для селективного гидрирования диеновых углеводородов используются обычно нанесенные палладиевые катализаторы [3], хотя было установлено, что более дешевые сульфидированные никелевые системы также проявляют активность в этой реакции, но при более высоких температурах (около 200°С) [4].

Целью данной работы являлось сравнение каталитических свойств в реакции селективного гидрирования легких диеновых углеводородов на примере гидрирования 1,3-пентадиена (пиперилена) в олефины с использованием исходных и сульфидированных Pd- и Ni-катализаторов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В гидрировании пиперилена до пентенов были испытаны два типа катализаторов: сульфидированные катализаторы Ni(Cu)/SiO₂ и катализаторы на основе Pd, нанесенные на оксид алюминия (γ-Al₂O₃). В случае оксида алюминия были приготовлены и испытаны как сульфидированные, так и несульфидированные катализаторы.

Рd-Содержащие катализаторы показали ярко выраженную зависимость активности и селективности от соотношения водород/субстрат в реакционном сырье: максимальный выход пентенов был достигнут при умеренных (~ 1.5) соотношениях водород/субстрат.

Испытания различных катализаторов позволили выявить лучшие Pd- и Ni-катализаторы, среди которых наиболее интересны сульфидированный катализатор 0.47%Pd/ γ -Al₂O₃, сульфидированный катализатор 8%Ni/SiO₂ и биметаллическая система 0.04%Pd–0.5%Ag/Al₂O₃. Эти катализаторы продемонстрировали высокую конверсию пентадиена – до 98% при селективности по пентенам до 98%.

Сульфидирование катализаторов Pd/Al_2O_3 способствует протеканию реакции селективного (частичного) гидрирования пиперилена, что позволяет увеличить выход пентенов. Результаты испытаний показывают, что принципиальной разницы в каталитических свойствах образцов, сульфидированных при разных температурах (200–400°С), нет. Таким образом, сульфидирование можно проводить в довольно мягких условиях (200°С).

Для сравнения в реакции гидрирования пиперилена был протестирован катализатор 0.47%Pd/ Al₂O₃, сульфидированный в соответствующих условиях. Катализатор восстанавливали в водороде при 200°С или 400°С в течение 2 ч. В табл. 1, 2 представлены каталитические данные для этого катализатора. Видно, что образец активен уже при комнатной температуре и его селективность существенно зависит от молярного соотношения Н₂/диен в реакционной смеси. При соотношениях ниже 1.5 гидрирование, приводящее к образованию пентенов, протекает с высокой селективностью (97–99%). Соотношение 2-пентен/1-пентен в продуктах составляет около 4. При соотношениях выше 1.5 в продуктах реакции в значительных количествах содержится н-пентан. При соотношениях Н₂/диен выше 4 селективность по н-пентану достигает 99-100%. Следует отметить, что 2-пентен, образующийся в процессе парциального гидрирования, содержит транс- и цис-изомеры в соотношении, близком к 2, что близко к соотношению этих изомеров в исходном пиперилене. При повышении температуры реакции наблюдается полное гидрирование до н-пентана при любом соотношении Н₂/диен в смеси. Существует довольно узкий диапазон соотношений H₂/диен (1-1.5), когда катализатор проявляет высокую селективность по пентенам (90-100%). Производительность катализатора в этом диапазоне составляет 0.75-0.9 г/г·ч.

Катализатор может работать также при более высоких объемных скоростях; однако закономерности, наблюдаемые в этих условиях, сильно отличаются от закономерностей, обнаруживаемых при более низких объемных скоростях. Соответствующие результаты тестирования пред-

<i>T</i> , °C	LHSV, ч ^{-1a}	GHSV, ч ^{-1b}	Н ₂ /диен, моль	Конверсия, %	Селективность по пентенам, %
20 ^c	0.7	280	0.75	58.5	78.0
20	0.7	280	0.75	67.2	99.0
20	0.7	400	1.5	98.4	98.3
20	0.7	520	2.2	98.7	39.0
20	0.7	760	3.7	99.0	3.2
80	0.7	520	2.2	100.0	0.2

Таблица 1. Каталитические свойства сульфидированного образца 0.47%Pd/Al₂O₃ в реакции гидрирования пиперилена

^a Liquid hourly space velocity

^b Gas hourly space velocity

^с Несульфидированный образец

Предварительная обработка	GHSV, ч ⁻¹	H ₂ /C ₅ , моль/моль	<i>T</i> , °C	Конверсия, %	Селективность по пентенам, %
H ₂ , 200°С, 2 ч	3800	3.7	40	25.0	99.9
H ₂ , 200°С, 2 ч	3800	3.7	60	36.4	99.5
H ₂ , 200°С, 2 ч	3800	3.7	100	99.2	86.5
H ₂ , 400°С, 2 ч	3800	3.7	100	99.6	72.8
H ₂ , 400°С, 2 ч	2000	1.5	100	99.4	96.0

Таблица 2. Влияние условий восстановления на свойства катализатора 0.47% Pd/Al₂O₃ в реакции гидрирования пиперилена (LHSV = 3.5 ч⁻¹)

ставлены в табл. 2. Видно, что при высоких объемных скоростях катализатор проявляет довольно высокую активность только при температурах, близких к 100°С. Однако селективность по пентенам достаточно высока даже для смесей с высоким содержанием водорода (H_2 /диен = 3.7) и равна 70–100%. Максимальная производительность катализатора в этом режиме достигает 2.4 г·г⁻¹·ч⁻¹.

Исследование катализатора 0.47%Pd/Al₂O₃ до и после сульфидирования методом ИК Фурьеспектроскопии с использованием адсорбированного СО в качестве молекулы-зонда (рис. 1, 2) показало, что в несульфидированном образце палладий присутствует в нуль-валентном состоянии (полоса терминальных карбонилов при 2095 см⁻¹), в спектре также наблюдаются полосы мостиковых карбонилов в области 1950– 1900 см⁻¹. Сульфидирование образца (обработка сероводородом) приводит к небольшому сдвигу полосы терминальных карбонилов до 2099 см⁻¹, что свидетельствует о небольшом, но детектируемом частичном положительном заряжении наночастиц палладия и появлении электроно-дефи-



Рис. 1. ИК спектры СО, адсорбированного на несульфидированном образце 0.47%Pd/Al₂O₃

цитных частиц $Pd^{+\delta}$ ($\delta < 1$), при этом дисперсность частиц палладия остается неизменной, судя по интенсивности полос карбонилов. Кроме того, в спектре появляются 2 малоинтенсивные полосы в области 2204 и 2148 см⁻¹, которые можно отнести к ионам палладия, существующим на поверхности нейтральных металлических частиц металла. Существование форм $Pd^{+\delta}$ и Pd^{2+} приводит к более прочной адсорбции пиперилена на поверхности металлической частицы и, тем самым, к возрастанию активности в гидрировании.

Промотирование палладиевых катализаторов серебром приводит к существенному увеличению селективности по пентенам, т.е. к подавлению реакции исчерпывающего гидрирования до пентана (табл. 3). Следует отметить, что доли 1-пентена и 2-пентена в продуктах, полученных на этих системах, существенно различаются в зависимости от конверсии исходного пиперилена. Так, с увеличением конверсии диена доля 2-пентена значительно увеличивается, в то время как минимальное соотношение 2-пентен/1-пентен (около 1.5) наблюдается только при конверсиях ниже 50%.



Рис. 2. ИК спектры СО, адсорбированного на сульфидированном образце 0.47%Pd/Al₂O₃

Объемная скорость, ч ⁻¹	H ₂ /диен, мольное	<i>T</i> , °C	Конверсия, %	Селективность по пентенам, %	Соотношение 2-пентен–1-пентен
1.0	2.6	35	100.0	99.6	2
1.0	1.5	35	100.0	98.3	5
1.0	0.7	35	50.0	60.4	10
1.0	1.3	35	86.0	61.5	10
2.0	1.7	35	100.0	97.5	7
4.0	1.3	35	100.0	76.0	10
4.0	2.6	35	100.0	97.2	5
4.0	2.6	65	100.0	99.4	3

Таблица 3. Тестирование катализатора 0.04%Pd–0.1%Ag/γ-Al₂O₃ в реакции гидрирования пиперилена (предварительная обработка H₂, 150°C, 1 ч)

Ранее были изучены никелевые и никель-медные, в том числе сульфидированные катализаторы, нанесенные на силикагель [8], которые продемонстрировали высокую селективность этих катализаторов даже в значительном избытке водорода, хотя работают эти катализаторы при существенно более высокой температуре, чем палладиевые системы. Характеристики лучших из изученных катализаторов, включая никель-содержащие, в оптимальных для каждого образца условиях испытания (температура, соотношение Н₂/пентадиен, объемная скорость) приведены в табл. 4. Из таблицы видно, что выбранные (наилучшие) катализаторы имеют высокую активность и селективность, близкую к 98-100%. Производительность для них также приблизительно в 2 раза превышает производительность лучших промышленных катализаторов и достигает 1.7-1.72 г/г(Кат) ч. При этом производительность никелевых катализаторов близка к таковой палладиевых. Наилучшие свойства показал палладий-серебряный катализатор с исключительно низким содержанием палладия (0.04 масс %).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Приготовление катализаторов. В качестве носителя использовали силикагель «Davison», США, удельная поверхность 370 м²/г, и γ-Al₂O₃ производства Рязанского нефтеперерабатывающего завода (марка А-64, удельная поверхность 350 м²/г). Образцы готовили пропиткой воздушно-сухого носителя по влагоемкости из водного раствора солей [Pd(NO₃)₂, Ni(NO₃)₂, Cu(NO₃)₂] (Acros, чистота 99%) с последующей сушкой на воздухе при 90°С. Для разложения прекурсоров металлов образцы восстанавливали в токе H₂ (200-450°C, 4 ч). Содержание палладия, никеля и меди в образцах составляло: Pd-0.04-0.47 масс %, Ni-4-8 масс %, Си – 1-4 масс %. Сульфидирование образцов проводили в токе сероводорода (15 мл/мин при загрузке 1 мл катализатора, 300°С, 20 мин). Перед проведением реакции гидрирования сульфидированные образцы активировали в токе водорода при различных температурах в диапазоне температур 300-420°C.

Таблица 4. Производительность лучших катализаторов в реакции гидрирования пиперилена в оптимальных дл.
каждого катализатора условиях испытания (для никелевого катализатора температура реакции 250°С, для палладие
вых – 40°С) при конверсии и селективности по пентенам 98–99%

Varazunazar	Производительность				
катализатор	г·г(Кат) ⁻¹ ·ч ⁻¹	$\Gamma \cdot \Gamma(Me)^{-1} \cdot \Psi^{-1}$			
Сульфидированный 8%Ni/SiO ₂	1.70	21			
$0.04\% Pd0.1\% Ag/\gamma\text{-}Al_2O_3$	1.72	4300			
Сульфидированный 0.47% Pd/ γ -Al $_2$ O $_3$	2.58	944			

Спектральное исследование катализаторов. Для исследования состояния палладия в катализаторах до и после сульфидирования применяли метод ИК-спектроскопии диффузного рассеяния с использованием адсорбции СО в качестве молекулы-зонда (20°С, 50 Торр). ИК спектры измеряли на ИК Фурье-спектрометре Nicolet Protégé 460, США, в области колебаний адсорбированного СО (2300–1700 см⁻¹), разрешение 1 см⁻¹. Перед адсорбцией СО образцы восстанавливали при 200°С в водороде и вакуумировали при 20°С в течение 1 ч.

Реакция гидрирования 1,3-пентадиена. Катализатор (1 см³) засыпали в кварцевый трубчатый реактор диаметром 7 мм, снабженный термопарой, и нагревали до нужной температуры в токе водорода. Подачу 1,3-пентадиена осуществляли при атмосферном давлении с помощью шприцевого насоса. Водород подавали из баллона через вентиль тонкой регулировки, а смешение 1,3-пентадиена с Н₂ осуществляли в смесителе, установленном непосредственно перед реактором. Реакцию проводили при температурах 40-250°С и объемной скорости подачи 1,3-пентадиена (LHSV) 1 ч⁻¹. Мольное соотношение Н₂/диен варьировали в диапазоне 2.5-10. Продукты реакции собирали в охлаждаемую ловушку в течение 1 ч. Использовали 1,3-пентадиен чистотой 99.2% с примесью 0.6% изопрена, содержащий транс- и иис-изомеры в соотношении 2:1. Анализ продуктов реакции осуществляли на хроматографе модели 3700 (Россия) с использованием капиллярной колонки SE-54 (50 м) в изотермическом температурном режиме при 60°С.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для предварительно сульфидированных Pd-S/ Al₂O₃ катализаторов, в отличие от несульфидированных, селективность по олефинам практически не зависит от состава реакционной смеси и близка к 100%, т.е селективное гидрирование 1,3-пентадиена в пентены возможно в более широком диапазоне мольного соотношения H₂/C₅H₈, что важно в плане их дальнейшего практического использования. Модифицирование палладиевых катализаторов серебром приводит к возрастанию селективности по олефинам. Разработаны катализаторы гидрирования диенов с исключительно низким содержанием палладия (0.04 масс %).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ проект 075-15-2021-959 (13.2251.21.0048, уникальный идентификационный номер проекта RF----225121X0048).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кустов Леонид Модестович, ORCID: https:// orcid.org/0000-0003-2312-3583

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Jackson S.D., Monaghan A. Catal. Today. 2007, 128, 47–51.
- Zhang L., Zhou M., Wang A., Zhang T. Chem. Rev. 2020, 120, 683–733.
- Тарасов А.Л., Кустов Л.М. Изв. РАН. Сер. Хим. 2016, 65, 2841–2844. [Tarasov A.L., Kustov L.M. Russ. Chem. Bull. 2016, 65, 2841–2844.]
- Ламберов А.А., Ситникова Е.Ю., Романова Р.Г., Егорова С.Р., Гильманов Х.Х., Трифонов С.В., Бусыгин В.М. Катализ в промышленности. 2003, 2, 96–101.
- Михайлов Ю.М., Кустов Л.М., Алешин В.В., Тарасов А.Л., Жемчугова Л.В. Кинет. Катал. 2011, 52, 286–290. [Mikhailov Y.M., Aleshin V.V., Zhemchugova L.V., Kustov L.M., Tarasov A.L. Kinet. Catal. 2011, 52, 277–281.]
- Pattamakomsan K., Suriye K., Dokjampa S., Mongkolsiri N., Praserthdam P., Panpranot J. *Catal. Commun.* 2010, 11, 311–316.

Selective Hydrogenation of 1,3-Pentadiene on Monoand Bimetallic Nickel and Palladium Catalysts

L. M. Kustov^{*a*, *b*, *, A. L. Tarasov^{*a*}, Boqing Xu^{*c*}, Xuezhi Duan^{*d*}, Yanhui Yang^{*e*}, and A. L. Kustov^{*a*, *b*}}

^a N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Leninsky prosp., 47, Moscow, 119991 Russia
 ^b Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, Leninskiye Gory 1/3, Moscow, 119992 Russia
 ^c Tsinghua University, China, 100084 Beijing
 ^d East China University of Science and Technology, China, 200237 Shanghai
 ^e School of Chemical Engineering, Nanjing University of Technology, China, 210094 Nanjing
 *e-mail: LMK@ioc.ac.ru

Received December 8, 2021; revised December 24, 2021; accepted December 28, 2021

The catalytic properties of palladium and nickel catalysts, including sulfided catalysts, as well as bimetallic Pd-Ag catalysts have been studied in the hydrogenation of 1,3-pentadiene into pentenes. Sulfidation of nickel and palladium catalysts leads to a significant increase in the selectivity for olefins. Palladium catalysts are more active at low reaction temperatures, however, sulfided Ni-catalysts are not inferior to palladium catalysts in olefin selectivity and performance. A palladium catalyst with an ultra-low palladium content (0.04 wt %) has been developed, which is an order of magnitude more active than the other studied catalysts in terms of the turnover frequency.

Keywords: catalysis, nickel, palladium, sulfidation, hydrogenation, 1,3-pentadiene

УДК 547.665:547.638.1:547.572.6:544.473-039.63-386

ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ орто-ЗАМЕЩЕННЫХ ХАЛКОНОВ В ПРИСУТСТВИИ КОМПЛЕКСОВ ПАЛЛАДИЯ С ХИРАЛЬНЫМИ БИСФОСФИНОВЫМИ ЛИГАНДАМИ

© 2022 г. М. А. Ашаткина*, А. Н. Резников, Ю. Н. Климочкин

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

> Поступила в редакцию 18.11.2021 г. После доработки 15.12.2021 г. Принята к публикации 19.12.2021 г.

Обсуждается влияние лигандов и уходящей группы на направление и селективность внутримолекулярного арилирования *орто*-замещенных халконов. В присутствии комплексов Pd с лигандами (S)-BINAP, (R)-C₃-TunePhos, (S,S',R,R')-TangPhos 3-фенилиндан-1-он получен с энантиомерными избытками до 83%. Наряду с продуктом восстановительной циклизации наблюдается образование 2-метил-3-фенил-1*H*-инден-1-она. Циклизация *орто*-мезилокси- и метоксикарбонилокси-замещенных халконов в аналогичных условиях приводит к образованию 2-фенилхроман-4-она.

Ключевые слова: асимметрический синтез, *орто*-замещенные халконы, хиральные лиганды, комплексы палладия, катализ

DOI: 10.31857/S0514749222050111, EDN: CVCETH

введение

Асимметрическое сопряженное присоединение металлорганических реагентов к енонам является эффективным подходом к получению энантиомерно обогащенных соединений. Использование цинк-, алюминий-, цирконий-, магнийорганических реагентов [1-8], и, особенно, бороновых кислот [7, 8], в этих реакциях с применением в качестве катализаторов комплексов Cu, Pd и Rh с хиральными лигандами (фосфорамидитными, NHC и бис-фосфиновыми) позволило достичь высокой энантиоселективности в данных процессах. Особенно привлекательным является внутримолекулярный вариант данной реакции, поскольку позволяет осуществить синтез нерацемических би-и полициклических структур за одну стадию [9–11]. Однако использование металлорганических реагентов или бороновых кислот в качестве пронуклеофилов сопряжено с известными трудностями, поскольку не всегда они оказываются коммерчески доступными, и возникает необходимость в дополнительной стадии их приготовления. Особенно актуальным поиск альтернативных методов реализации таких процессов становится в отношении внутримолекулярных процессов сопряженного присоединения, когда исходные реагенты для этих целей зачастую труднодоступны. В связи с этим более привлекательным подходом в процессах асимметрического внутримолекулярного сопряженного присоединения является каталитическая активация галогенпроизводных, трифлатов и др. подобных соединений комплексами металлов, когда металлорганический интермедиат генерируется в ходе окислительного присоединения реагента к металлокомплексу, после чего следует сопряженное присоединение, происходящее при стереоконтроле со стороны хирального лиганда, и регенерация катализатора (схема 1) [12].



Реализания такой синтетической метолологии привлекательна еще и тем, что в этом случае не требуется использование стехиометрических количеств металлорганического реагента. Еще в 1980-х гг. Cacchi и сотр. показали, что арилгалогениды в присутствии комплексов Pd вступают в реакцию с енонами и еналями с образованием сопряженных аддуктов [13]. В 2005 г. впервые был реализован внутримолекулярный вариант такой реакции, когда в качестве исходных реагентов были использованы орто-бромзамещенные халконы [14]. Долгое время осуществление асимметрических процессов внутримолекулярного сопряженного присоединения с участием арилгалогенидов представлялось проблематичным. Однако в 2007 г. группе Buchwald удалось осуществить внутримолекулярную циклизацию орто-замещенных халконов в 3-замещенные инданоны с высокой энантиоселективностью. В качестве уходящих групп авторы использовали трифлатную и нонафлатную [15]. Как предполагают авторы, последнее обстоятельство способствует реализации катионного механизма реакции, что, в свою очередь, определяет высокую энантиоселективность реакции. Позднее J.S. Zhou и сотр. [16] предложили оригинальный протокол циклизации орто-бромзамещенных халконов, обеспечивающий высокие энантиомерные избытки образующихся 3-замещенных инданонов. Соль аммония, генерируемая in situ из основания Хенига и бензойной кислоты, как предполагают авторы, способствует диссоциации бромидного лиганда из комплекса, продукта окислительного присоединения, и дальнейшей реализации катионного пути реакции. Принципиальным для дости-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 5 2022

жения высокой энантиоселективности являлось использование этиленгликоля в качестве растворителя, что было показано авторами в ряде контрольных экспериментов [16]. Успешная реализация методологии асимметрического внутримолекулярного сопряженного присоединения к енонам с использованием в качестве катализаторов комплексов Pd побудила к поиску эффективных катализаторов в ряду комплексов неблагородных металлов. Применение предкатализатора - комплекса Ni(II) в сочетании с хиральным лигандом семикорринового типа позволило провести циклизацию орто-бромзамещенных халконов с высокой энантиоселективностью [17]. Однако использование труднодоступных лигандов для обеспечения высокой энантиоселективности в известных Pd- и Ni-катализируемых процессах существенно ограничивает их практическое использование. В настоящей работе мы сообщаем о внутримолекулярной циклизации орто-замещенных халконов в присутствии комплексов Pd с различными коммерчески доступными бис-фосфиновыми лигандами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью исследования влияния природы уходящий группы на ход реакции и энантиомерный избыток продукта в качестве исходных соединений использовали *орто*-замещенные халконы **1a**–**d**.

Соединения **1а–с** были синтезированы по описанным в литературе методикам [15, 18]. Карбонат **1d** получали путем взаимодействия *о*-гидроксихалкона **2** с метилхлорформиатом **3** в присутствии триэтиламина в качестве основания (схема 2).



Асимметрическое внутримолекулярное сопряженное присоединение было исследовано в присутствии комплекса [PdCl₂(S)-BINAP], а также комплексов Pd(0), генерируемых *in situ* из различных предкатализаторов и хиральных бисфосфинов L1–L7 (схема 3). Результаты проведенных исследований представлены в таблице.

Для надежного отнесения пиков энантиомеров при ВЭЖХ был синтезирован рацемический 3-фенилинданон путем циклизации халкона 1а при катализе комплексом [PdCl₂(Ph₃P)₂] (см. таблицу, строка 1, метод а). При использовании в качестве катализатора [PdCl₂(S)-BINAP] образовывался рацемический продукт с умеренным выходом (строка 2). Этот результат побудил нас к поиску условий, способствующих катионному пути протекания реакции. Ранее было показано, что использование третичных солей аммония в сочетании с ионными жидкостями и/или протонных полярных растворителей способствует диссоциации галогенидного лиганда и реализации катионного пути с существенным увеличением скорости реакции [19-22]. В связи с этим мы провели реакцию в присутствии соли аммония, генерируемой in situ из диметилциклогексиламина и бензойной кислоты (метод b). Избыток амина необходим для образования комплексного гидрида палладия на стадии, предшествующей восстановительному элиминированию продукта реакции. Реакцию проводили в смеси растворителей этиленгликоль-ТГФ. Такая модификация условий реакции позволила получить продукт 4 с энантиомерным избытком (*R*)-изомера 31% (строка 3). Однако, наряду с ожидаемым продуктом сопряженного присоединения, в этом случае также наблюдалось образование 2-метил-3-фенил-1*H*-инден-1-она 5, который был выделен из реакционной смеси колоночной хроматографией. Образование продукта 5 может объясняться взаимодействием продукта сопряженного присоединения, енолята палладия **D**, с солью иминия **E**, генерируемой из третичного амина; последующим элиминированием метилциклогексиламина и изомеризацией 2-метилен-3-фенилиндан-1-она **F** в более термодинамически стабильный продукт 5 (схема 4) [15].

Использование карбоната серебра для связывания бромид-анионов привело к увеличению энантиомерного избытка (R)-изомера 4 до 45% (строка 4). Мы исследовали влияние различных способов генерации Pd(0) на выход продукта и энантиоселективность реакции. Известно, что диизобутилалюминийгидрид (DIBAL-H) является эффективным восстановителем фосфиновых комплексов Pd(II) до Pd(0) [23]. Каталитически активный комплекс был получен нами путем добавления 2 экв DIBAL-H к раствору [PdCl₂(S)-BINAP] в ТГФ при -20°С. После выдержки к полученному раствору добавляли остальные компоненты. Добавление DIBAL-Н в качестве восстановителя приводит к повышению выхода продукта 4 до 45% и снижению энантиоселективности реакции (7% ее, строка 5). С другой стороны, использование комплекса Pd(dba)₂ в качестве предкатализатора в сочетании с (S)-BINAP позволило получить продукт 4 с выходом 50% и энантиомерным избытком (*R*)-изомера 49% (строка 7). Найденные условия обеспечивали наиболее высокую энантиоселективность, поэтому дальнейший скрининг лигандов проводился в соответствии с методом В при использовании в качестве предкатализатора Pd(dba)₂.





ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 5 2022



В качестве лигандов был изучен ряд хиральных дифосфинов, хорошо зарекомендовавших себя во многих каталитических процессах, с широким диапазоном σ -донорных и π -акцепторных свойств и углами прикуса от 77° до 93° [24–27].

При использовании каталитических систем с фосфолановыми лигандами (S,S',R,R')-ТапgPhos и (R,R)-Ме-DuPhos наблюдалось, главным образов, образование халкона 7 и 1,2-дифенилэтан-1-она 8 (строки 9 и 10). Наблюдаемое направление реакции, вероятно, связано с более высокой скоростью обмена брома на водород в продукте окислительного присоединения В по сравнению со скоростью внедрения и последующим быстрым восстановительным элиминированием халкона 7 из интермедиата G (схема 4). Сопряженное присоединение комплексного гидрида палладия к образовавшемуся халкону 7 приводит к 1,2-дифенилэтан-1-ону 8.

Наилучший выход при высокой хемоселективности достигается в присутствии каталитической

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 5 2022

системы $Pd(dba)_2/Josiphos$ (строка 13). Однако в этом случае, как и с (*S*,*S*)-DIPAMP, образуется рацемический продукт.

Наиболее высокий энантиомерный избыток продукта (S)-4 был достигнут с использованием (R)- C_3 -Tunephos в сочетании с Pd(dba)₂ в качестве предкатализатора (строка 14). Однако выход (S)-4 в этих условиях был весьма низким вследствие малой скорости реакции и конкурирующего образования продукта сопряженного присоединения/ реакции Манниха 5.

Сравнение **1а** и **b** показывает, что использование трифлата **1b** в целом приводит к несколько более высоким выходам продукта **4** и энантиоселективности. Так, например, при проведении реакции в присутствии каталитической системы $Pd(dba)_2/(S)$ -BINAP в среде 1,4-диоксана продукт **4** был получен с энантиомерным избытком (*R*)-изомера 53% (строка 15). В отличие от бромида **1a**, реак-

АШАТКИНА и др.

N⁰	№ Метод Х		Х Катализатор		Содержание по ГЖХ, %			Выход, %			ee 4 , %
				I '	4	5	6	4	5	6	
1	а	Br	[PdCl ₂ (Ph ₃ P) ₂]	100	86	_	_	68	_	_	0
2	а	Br	[PdCl ₂ (S)-BINAP]	100	82	_	_	62	_	_	0
3	b	Br	[PdCl ₂ (S)-BINAP]	58	35	22	_	30	18	_	31 (<i>R</i>)
4 ^a	Ь	Br	[PdCl ₂ (S)-BINAP]	100	35	35	_	20	21	_	45 (<i>R</i>)
5 ^b	Ь	Br	[PdCl ₂ (S)-BINAP]	100	71	_	_	55	_	_	7 (<i>R</i>)
6 ^c	b	Br	$Pd_2(dba)_3$ L1	93	34	30	_	25	15	_	6 (<i>R</i>)
7	b	Br	Pd(dba) ₂ L1	100	75	27	_	50	22	_	49 (<i>R</i>)
8 ^a	Ь	Br	Pd(dba) ₂ L1	100	26	52	_	20	45	_	14 (<i>R</i>)
9 ^d	b	Br	Pd(dba) ₂ L2	100	_	12	_	_	_	_	_
10 ^e	b	Br	Pd(dba) ₂ L3	100	_	20	_	_	_	_	_
11	b	Br	Pd(dba) ₂ L4	62	50	8	_	35	_	_	0
12	b	Br	PdCl ₂ (COD) L4	43	34	4	_	27	_	_	0
13	b	Br	Pd(dba) ₂ L5	100	77	7	_	63	_	_	0
14	b	Br	Pd(dba) ₂ L6	35	20	12	_	12	_	_	76 (<i>S</i>)
15	С	OTf	Pd(dba) ₂ L1	100	73	_	27	55	_	21	53 (R)
16 ^f	С	OTf	Pd(dba) ₂ L1	100	25	_	37	24	_	33	48 (<i>R</i>)
17	С	OTf	Pd(dba) ₂ L2	39	26	_	13	23	_	7	74 (S)
18	С	OTf	Pd(dba) ₂ L3	0	_	_	_	_	_	_	_
19	С	OTf	Pd(dba) ₂ L7	26	8	10	—	_	_	—	н/о

Результаты внутримолекулярного арилирования *о*-замещенных халконов в присутствии различных каталитических систем

Таблица. (продолжение).

№ Метод	Метод	X	Х Катализатор	Конверсия, %	Содержание по ГЖХ, %			Выход, %			ee 4, %
		1	1 /	4	5	6	4	5	6	,	
20	С	OTf	Pd(dba) ₂ L4	54	14	_	21	_	_	_	н/о
21	С	OTf	Pd(dba) ₂ L5	38	_	_	20	_	_	20	_
22	С	OTf	$Pd(dba)_2$ L6	35	19	_	15	12	_	_	83 (<i>S</i>)
23	С	OMs	Pd(dba) ₂ L1	55	_	_	22	_	_	_	_
24	С	ОСООМе	Pd(dba) ₂ L1	100	_	_	85	_	_	_	_

^а Метод *a*: Катализатор 5 мол %, диизопропилэтиламин (2 экв), ДМФА, 150°С; метод *b*: Катализатор 5 мол %/предкатализатор 5 мол %, лиганд 6 мол %, диметилциклогексиламин (4.5 экв), бензойная кислота (1 экв), этиленгликоль–ТГФ 1:1; Ag₂CO₃ (1.2 экв)

^b DIBAL-H (10 мол %)

^с Растворитель ПЭГ-400

^d наряду с соединением **5** образуются халкон (73%) и 1,2-дифенилэтан-1-он (15%)

^е наряду с соединением 5 образуется 1,2-дифенилэтан-1-он (55%); метод *с*: Предкатализатор 5 мол %, лиганд 10 мол %, диметилциклогексиламин (2 экв), диоксан, 100°С

^f ДМФА вместо диоксана

ция трифлата **1b** при катализе $Pd(dba)_2/(S,S',R,R')$ -TangPhos приводит к образованию **4** с выходом 23% и энантиомерным избытком (*S*)-изомера 74% (строка 17).

Наиболее высокая энантиоселективность реакции была достигнута со структурно близким BINAP лигандом (R)-C₃-Tunephos (83%, строка 22). Отличительной особенностью циклизации с участием трифлата **1b** является образование, наряду с инданоном **4**, 2-фенилхроман-4-она **6**. Образование этого продукта становится доминирующим при реакции циклизации мезилата **1c** и, особенно, карбоната **1d** (см. таблицу, строки 23 и 24).

Хроманон **6** является продуктом внутримолекулярной нуклеофильной атаки фенолят-аниона по углероду кратной связи енонового фрагмента. Мы предполагаем, что генерирование фенолят-аниона **J** из мезилата **1с** и карбоната **1d** может быть связано с нуклеофильной атакой третичным амином по атомам серы мезилата или углероду карбонильной группы карбоната [28–31] в соответствии со схемой 5. Чтобы проверить эту гипотезу, мы про-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 5 2022

вели контрольный эксперимент по методу c в условиях, аналогичных реакционным, но в отсутствии катализатора. Этот эксперимент показал, что хроманон **6** образуется в этом случае с выходом, близким к полученному в присутствии катализатора.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С зарегистрированы на спектрометре JEOL NMR-ECX 400 (400 и 100 МГц соответственно). Температуры плавления определены на приборе OptiMelt MPA100. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNSанализаторе EuroVector EA-3000. Энантиомерный состав определен методом ВЭЖХ на Shimadzu Prominence LC-20AD с использованием колонки Chiralpak AD-3 (гексан–изопропанол 97:3; 1.2 мл/мин). Масс-спектры получены на приборе Finnigan Trace DSQ с энергией ионизирующих электронов 70 эВ.

Соединения **1а-с** были синтезированы по описанным в литературе методикам [15, 18].

2-Циннамоилфенилметилкарбонат (1d). К раствору 2-гидроксихалкона **2** (1.5 г, 6.70 ммоль)

АШАТКИНА и др.





и триэтиламина (1.01 г, 10.04 ммоль) в 21 мл хлористого метилена медленно добавляли метилхлорформиат **3** (0.76 г, 8.04 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Затем реакционную смесь промывали водой и экстрагировали хлористым метиленом (3×5 мл). Органические вытяжки сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Выход 1.6 г (84%), желтые кристаллы, т.пл. 90–

92°С (CH₂Cl₂). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ , м.д.: 3.80 с (3H, CH₃), 7.18–7.24 м (2H, CH и CH_{аром}), 7.38–7.39 м (4H_{аром}), 7.56–7.58 м (4H_{аром}), 7.72–7.75 м (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ , м.д.: 55.7 (CH₃), 123.2 (CH), 125.2 (CH_{аром}), 126.5 (CH_{аром}), 128.6 (CH_{аром}), 129.1 (CH_{аром}), 130.1 (CH_{аром}), 130.8 (CH_{аром}), 132.0 (С_{аром}), 132.8 (CH_{аром}), 134.6 (С_{аром}), 145.6 (CH), 149.3 (С_{аром}), 153.9 (С=О), 191.1 (С=О). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 282 (26),



237 (33), 223 (37), 206 (100), 167 (22), 161 (79), 131 (43), 103 (70), 92 (33), 77 (89), 59 (22). Найдено, %: С 72.37; Н 5.04. С₁₇Н₁₄О₄. Вычислено, %: С 72.33; Н 5.00.

Методики внутримолекулярного арилирования *о*-замещенных халконов. *а*. К раствору *о*-бромхалкона **1a** (0.4 г, 1.39 ммоль) и диизопропилэтиламина (0.36 г, 2.78 ммоль) в 3 мл ДМФА добавляли 5 мол % катализатора (0.070 ммоль). Смесь нагревали при 160°С в течение 16 ч в запаянной ампуле в атмосфере аргона при перемешивании. Затем растворитель упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в EtOAc, подкисляли 2M HCl, промывали водой и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Органические вытяжки сушили над Na₂SO₄, упаривали. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент CCl₄).

b. В ампулу, заполненную аргоном, добавляли 5 мол % катализатора (0.035 ммоль) или 5 мол % предкатализатора (0.035 ммоль) и 6 мол % лиганда (0.042 ммоль) и 1 мл ТГФ. Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли раствор бензойной кислоты (0.09 г, 0.70 ммоль) и *N*,*N*диметилциклогексиламина (0.4 г, 3.15 ммоль) в 1 мл этиленгликоля и *о*-бромхалкон **1a** (0.2 г, 0.70 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры 100°С и перемешивали 48 ч в запаянной ампуле. Затем подкисляли 2M HCl, промывали водой и экстрагировали EtOAc (3×5 мл).

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 5 2022

Органический слой сушили над Na₂SO₄. Растворитель упаривали в вакууме. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент CCl₄).

с. В ампулу, заполненную аргоном, добавляли 5 мол % предкатализатора (0.028 ммоль), 6 мол % лиганда (0.034 ммоль) и 2 мл диоксана. Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли N,Nдиметилциклогексиламин (1.12 ммоль) и *о*-замещенный халкон **1b–d** (0.56 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры 100°С и перемешивали 48 ч в запаянной ампуле. Затем раствор подкисляли 2M раствором HCl, промывали водой и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄. Растворитель упаривали в вакууме. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент CCl₄).

3-Фенилиндан-1-он (4). Бесцветные кристаллы, т.пл. 75–76°С (ССl₄). Спектр ЯМР ¹Н (СDCl₃), δ , м.д.: 2.68 д.д (1H, CH₂, *J* 19.2, 3.8 Гц), 3.23 д.д (1H, CH₂, *J* 19.2, 8.0 Гц), 4.56 д.д (1H, CH, *J* 8.0, 3.8 Гц), 7.12 д (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц), 7.22–7.32 м (4H_{аром}), 7.41 т (1H_{аром}, *J* 7.6 Гц), 7.55 т (1H_{аром}, *J* 7.6 Гц), 7.80 д (1H_{аром}, *J* 7.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ , м.д.: 44.5 (CH), 46.9 (CH₂), 123.5 (CH), 126.9 (CH_{аром}), 127.1 (CH_{аром}), 127.7 (CH_{аром}), 127.9 (CH_{аром}), 129.0 (CH_{аром}), 135.2 (CH_{аром}), 136.8 (С_{аром}), 143.8 (С_{аром}), 158.0 (С_{аром}), 206.1 (С=О). Анализ ВЭЖХ: $t_{\rm r}$ 8.5 мин (*R*), 9.1 мин (*S*). Массспектр, *m/z* ($I_{\rm отн}$, %): 208 (100), 193 (22), 178 (45), 165 (39), 152 (12), 130 (10), 102 (8), 89 (9), 77 (9). Найдено, %: С 86.58; Н 5.86. С₁₅Н₁₂О. Вычислено, %: С 86.51; Н 5.81.

2-Метил-3-фенил-1*H***-инден-1-он (5).** Желтые кристаллы, т.пл. 80–82°С (ССІ₄). Спектр ЯМР ¹Н (СDСІ₃), δ, м.д.: 1.92 с (3H, СН₃), 7.05 д (1H_{аром}, *J* 7.2 Гц), 7.18 т (1H_{аром}, *J* 7.2 Гц), 7.28 т (1H, *J* 7.2 Гц), 7.43–7.53 м (6H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³С (CDСІ₃), δ, м.д.: 8.7 (СН₃), 120.5 (СН_{аром}), 122.6 (СН_{аром}), 128.1 (СН_{аром}), 128.2 (СН_{аром}), 128.8 (СН_{аром}), 129.3 (СН_{аром}), 131.1 (С_{аром}), 131.2 (С_{аром}), 132.8 (С_{аром}), 133.2 (СН_{аром}), 145.8 (С_{аром}), 154.8 (С_{аром}), 198.4 (С=О). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 220 (100), 207 (25), 191 (58), 165 (46), 115 (6). Найдено, %: С 87.32; Н 5.53. С₁₆Н₁₂О. Вычислено, %: С 87.25; Н 5.49.

2-Фенилхроман-4-он (6). Светло желтые кристаллы, т.пл. 74–76°С (ССІ₄). Спектр ЯМР ¹Н (СDСІ₃), δ, м.д.: 2.90 д.д (1Н, СН₂, *J* 16.8, 2.8 Гц), 3.10 д.д (1Н, СН₂, *J* 16.8, 13.2 Гц), 5.40 д.д (1Н, СН, *J* 13.2, 2.8 Гц), 7.04–7.06 м (2Н_{аром}), 7.38–7.54 м (7Н_{аром}), 7.93 д.д. (1Н_{аром}, *J* 8.0, 1.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (СDСІ₃), δ, м.д.: 44.8 (СН₂), 79.7 (СН), 118.2 (СН_{аром}), 121.0 (С_{аром}), 121.7 (СН_{аром}), 126.3 (СН_{аром}), 127.2 (СН_{аром}), 128.8 (СН_{аром}), 128.9 (СН_{аром}), 136.3 (СН_{аром}), 138.8 (С_{аром}), 161.7 (С_{аром}), 192.1 (С=О). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 224 (30.1), 207 (100), 179 (19), 131 (22), 147 (20), 131 (26), 120 (25), 103 (31), 77 (27). Найдено, %: С 80.34; Н 5.39.

1,3-Дифенилпропан-1-он (8). Бесцветные кристаллы, т.пл. 69–70°С (ССІ₄). Спектр ЯМР ¹Н (СDСІ₃), δ, м.д.: 3.07 т (2H, CH₂, *J* 7.2 Гц), 3.30 т (2H, CH₂, *J* 7.2 Гц), 7.20–7.32 м (5H_{аром}), 7.44 т (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц), 7.55 т (2H_{аром}, *J* 7.2 Гц), 7.95 д (2H, *J* 7.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDСІ₃), δ, м.д.: 30.2 (CH₂), 40.5 (CH₂), 126.2 (CH_{аром}), 128.1 (CH_{аром}), 128.5 (CH_{аром}), 128.6 (CH_{аром}), 128.7 (CH_{аром}), 133.1 (CH_{аром}), 136.9 (С_{аром}), 141.4 (С_{аром}), 199.3 (С=О). Масс-спектр, *m*/*z* (*I*_{отн}, %): 210 (82), 105 (100), 77 (36). Найдено, %: С 85.68; Н 6.71.

Циклизация *о*-замещенных халконов 1с, d в присутствии *N*,*N*-диметилциклогексиламина. Раствор *о*-замещенного халкона 1с, d (7.09 ммоль)

и N,N-диметилциклогексиламина (1.41 ммоль) в 2 мл диоксана нагревали до 100°С и перемешивали 48 ч в атмосфере аргона. Затем реакционную смесь подкисляли 2М HCl, промывали водой и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄. Растворитель упаривали в вакууме. В случае соединения **1с** образуется 2-фенилхроман-4-он (**6**) с выходом 30%, а в случае соединения **1d** выход 2-фенилхроман-4-она составил 73%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Асимметрическое внутримолекулярное арилирование орто-замещенных халконов при катализе комплексами Pd(0) с бис-фосфиновыми лигандами, генерируемыми in situ из различных предкатализаторов, приводит к образованию 3-фенилинданона. Выходы и энантиомерные избытки продукта в значительной степени зависят от используемого лиганда и варьируются в широких пределах. Наибольшая энантиоселективность (83%) достигнута при использовании (*R*)-С₃-Типерhos. В ряде случаев сопряженное присоединение арилпалладиевого интермедиата сопровождается дальнейшим взаимодействием с иминиевой солью, генерируемой из третичного амина. Это приводит к образованию 2-метил-3-фенил-1*Н*-инден-1-она в качестве побочного продукта реакции. Наибольшая хемоселективность в отношении образования 3-фенилинданона достигнута при использовании лиганда Josiphos. Циклизация орто-мезилокси- и орто-метоксикарбонилоксизамещенных халконов приводит к образованию 2-фенилхроман-4-она.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 21-73-20096). Спектральные исследования выполнены при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках базовой части государственного задания № 0778-2020-0005.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ашаткина Мария Александровна, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8337-9236

Резников Александр Николаевич, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6056-6415

Климочкин Юрий Николаевич, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-7335-4040

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Wang Z. Organic Chemistry Frontiers. 2020, 7, 3815– 3841. doi 10.1039/d0q000763c
- Vargova D., Nemethova I., Sebesta R. Org. Biomol. Chem. 2020, 18, 3780–3796. doi 10.1039/D0OB00278J
- Hayashi M., Matsubara R. *Tetrahedron Lett.* 2017, 58, 1793–1805. doi 10.1055/s-2007-966005
- Christoffers J., Koripelly G., Rosiak A., Rössle M. Synthesis. 2007, 2007, 1279–1300. doi 10.1055/s-2007-966005
- Schmid T.E., Drissi-Amraoui S., Crevisy C., Basle O., Mauduit M. *Beilstein J. Org. Chem.* 2015, *11*, 2418– 2434. doi 10.3762/bjoc.11.263
- Harutyunyan S.R., den Hartog T., Geurts K., Minnaard A.J., Feringa B.L. *Chem. Rev.* 2008, 108, 2824– 2852. doi 10.1021/cr068424k
- Yoshida K., Hayashi T. Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine. Ed. D.G. Hall. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2005, 4, 171–241.
- Bartáček J., Svoboda J., Kocúrik M., Pochobradský J., Čegan A., Sedlák M., Váňa J. *Beilstein J. Org. Chem.* 2021, *17*, 1048–1085.
- Bronk B.S., Lippard S.J., Danheiser R.L. Organometallics. 1993, 12, 3340–3349. doi 10.1021/ om00032a065
- Navarro K., Csákÿ A.G. Org. Lett. 2008, 10, 217–219. doi 10.1021/ol702571c
- He Z.T., Tian B., Fukui Y., Tong X., Tian P., Lin G.Q. Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 5314–5318. doi 10.1002/anie.201300137
- Reznikov A.N., Ashatkina M.A., Klimochkin Y.N. Org. Biomol. Chem. 2021, 19, 5673–5701. doi 10.1039/ D1OB00496D
- Amorese A., Arcadi A., Bernocchi E., Cacchi S., Cerrini S., Fedeli W., Ortar G. *Tetrahedron*. **1989**, *45*, 813–828. doi 10.1016/0040-4020(89)80112-7

- Pueschl A., Rudbeck H.C., Faldt A., Confante A., Kehler J. Synthesis. 2005, 2005, 291–295. doi 10.1055/ s-2004-834929
- Minatti A., Zheng X., Buchwald S.L. J. Org. Chem. 2007, 72, 9253–9258. doi 10.1021/jo701741y
- Yue G., Lei K., Hirao H., Zhou J.S. Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 127, 6531–6535. doi 10.1002/anie.201501712
- 17. Qin X., Yao Lee M. W., Zhou J.S. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5990–5994. doi 10.1021/acs.orglett.9b02130
- Babu M., Pitchumani K., Ramesh P. Helv. Chim. Acta. 2013, 96, 1269–1272. doi 10.1002/hlca.201200336
- Wu C., Zhou J. J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 650–652. doi 10.1021/ja412277z
- Mo J., Xiao J. Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 4152– 4157. doi 10.1002/anie.200600799
- 21. Hyder Z., Ruan J., Xiao J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5555–5566. doi 10.1002/chem.200800411
- Ruan J., Iggo J.A., Berry N.G., Xiao J. J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 16689–16699. doi 10.1021/ja1081926
- Negishi E.I., Takahashi T., Akiyoshi K. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1986, 1338–1339. doi 10.1039/ C39860001338
- Privileged Chiral Ligands and Catalysts. Ed. Q.-L. Zhou. New York: John Wiley & Sons, 2011, 1–484.
- 25. Dierkes P., van Leeuwen P.W. J. Chem. Soc. 1999, 1519–1529. doi 10.1039/A807799A
- 26. Li W. A Dissertation in Chemistry PhD. The Pennsylvania State University. **2012**.
- van Leeuwen P.W., Kamer P.C., Reek J.N., Dierkes P. Chem. Rev. 2000, 100, 2741–2769. doi 10.1021/ cr9902704
- Carafa M., Mesto E., Quaranta E. *Eur. J. Org. Chem.* 2011, 2011, 2458–2465. doi 10.1002/ejoc.201001725
- 29. Castro E.A., Freudenberg M. J. Org. Chem. **1980**, 45, 906–910. doi 10.1021/jo01293a027
- Sach N.W., Richter D.T., Cripps S., Tran-Dubé M., Zhu H., Huang B., Cui J., Sutton S.C. Org. Lett. 2012, 14, 3886–3889. doi 10.1021/ol301615z
- Flynn A.J., Ford A., Maguire A.R. Org. Biomol. Chem. 2020, 18, 2549–2610. doi 10.1039/c9ob02587a

АШАТКИНА и др.

The Intramolecular Cyclization of *ortho*-Substituted Chalcones in the Presence of Palladium Complexes with Chiral Bisphosphine Ligands

M. A. Ashatkina*, A. N. Reznikov, and Y. N. Klimochkin

Samara State Technical University, ul. Molodogvardeyskaya, 244, Samara, 443100 Russia *e-mail: ashatkinamaria@gmail.com

Received November 18, 2021; revised December 15, 2021; accepted December 19, 2021

The influence of ligands and a leaving group on the direction and selectivity of *ortho*-substituted chalcones intramolecular arylation is discussed. In the presence of Pd complexes with (*R*)-BINAP, (*R*)-C₃-TunePhos, (*S*,*S*',*R*,*R*')-TangPhos ligands 3-phenylindan-1-one was obtained with enantiomeric excess up to 83%. Along with the product of reductive cyclization, the formation of 2-methyl-3-phenyl-1*H*-indene-1-one is observed. *ortho*-Mesyloxy- and methoxycarbonyloxy-substituted chalcones cyclization leads to the formation of 2-phenyl-chroman-4-one under similar conditions.

Keywords: asymmetric synthesis, ortho-substituted chalcones, chiral ligands, palladium complexes, catalysis

УДК 547.1-326

ГИДРИРОВАНИЕ 3-МЕТИЛ-3-БУТЕН-1-ИЛ АЦЕТАТА ДО СПИРТОВ В ПРИСУТСТВИИ БИМЕТАЛЛИЧЕСКИХ Cu-Pt КАТАЛИЗАТОРОВ

© 2022 г. А. А. Стрекалова^{*a, b, **}, А. А. Шестеркина^{*a, b*}, Е. В. Шувалова^{*a*}, С. R. D. Correia^{*c*}, Boqing Xu^{*d*}, Xuezhi Duan^{*e*}, Yanhui Yang^{*f*}, Л. М. Кустов^{*a, b, g*}

^а ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС», Россия, 119049 Москва, Ленинский просп., 4

^b ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 47

^c Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 13083-970 Brazil

^d Tsinghua University, China, 100084 Beijing

^e East China University of Science and Technology, China, 200237 Shanghai

^f School of Chemical Engineering, Nanjing University of Technology, China, 210094 Nanjing

^g ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», химический факультет,

Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3

*e-mail: anna.strelkova1994@mail.ru

Поступила в редакцию 08.12.2021 г. После доработки 24.12.2021 г. Принята к публикации 26.12.2021 г.

Впервые осуществлен каталитический синтез изопренола гидрированием сложного эфира на гетерогенных биметаллических Cu–Pt катализаторах. Наиболее высокая селективность по изопренолу (76%) была получена на катализаторе 5%Cu–1%Pt/SiO₂ при полной конверсии исходного эфира за 6 ч проведения реакции.

Ключевые слова: биметаллические Cu-Pt катализаторы, гидрирование, 3-метил-3-бутен-1-ил ацетат, изопренол

DOI: 10.31857/S0514749222050123, EDN: CVCGAP

ВВЕДЕНИЕ

Гидрирование эфиров карбоновых кислот до соответствующих спиртов относится к одним из наиболее важных типов реакций в тонкой органической химии и нефтехимии. В частности, изопренол и спирты аналогичного строения применяются в качестве альтернативного биотоплива, поскольку их можно производить из возобновляемого сырья [1], а также используются в качестве промежуточных продуктов для синтеза фармацевтических препаратов [2].

В химической промышленности изопренол синтезируют по реакции между изобутеном (2-метилпропеном) и формальдегидом [2]. Другой способ получения изопренола и аналогичных спиртов основан на восстановлении соответствующих сложных эфиров либо в присутствии стехиометрических восстановителей, таких как сложные гидриды и борогидриды Na и Li, которые небезопасны и их использование приводит к большому количеству отходов [3], либо в присутствии токсичных катализаторов на основе хромита Cu и Zn (катализаторы Адкинса). Процессы протекают в жестких условиях при температурах в диапазоне 200–300°С и давлении H₂ 140–300 бар [4]. Несмотря на высокую активность этих катализаторов, для улучшения процесса с точки зрения экономической эффективности и воздействия на окружающую среду необходима разработка новых каталитических систем, активных в гидрировании в мягких условиях и характеризующихся значительно улучшенными параметрами процесса, такими как производительность катализатора.

Гетерогенные катализаторы для гидрирования эфиров представлены как благородными (Rh, Pd, Ru) [5, 6], так и неблагородными металлами, в частности Си [7, 8]. Катализаторы на основе благородных металлов, Со и Ni демонстрируют более высокую гидрирующую активность и устойчивость к спеканию активного металла. Однако они одновременно проявляют очень высокую реакционную способность к декарбонилированию/ лекарбоксилированию и гидрогенолизу связей С-С, что резко снижает выход целевых спиртов [9]. На основании литературных данных можно отметить, что возрастающее количество работ по каталитическому гидрированию сложных эфиров посвящено оптимизации медьсодержащих катализаторов путем варьирования методов синтеза катализаторов, прекурсоров меди, используемого типа носителя (применяется широкий спектр носителей, таких как SiO₂, Al₂O₃, CeO₂-SiO₂), а также состава образцов [8, 10], что связано с поиском высокоэффективных и селективных катализаторов, не содержащих благородных металлов, для превращения эфиров. Катализаторы, содержащие в своем составе Си (до 40 масс %) очень активны в реакциях гидрирования, однако такие системы быстро дезактивируются в высокотемпературном процессе за счет спекания частиц меди [11]. В связи с этим необходимо разработать катализаторы с высокой селективностью, работающие при невысоких температурах и давлениях.

Целью настоящей работы является исследование влияния добавок платины на каталитические свойства медьсодержащих катализаторов в реакции гидрирования 3-метил-3-бутен-1-ил ацетата с целью получения ценного продукта – изопренола.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Продуктами реакции гидрирования 3-метил-3бутен-1-ил ацетат согласно схеме 1 являются 3-метилбутил ацетат (1), 3-метилбутан-1-ол (2), 3-метил-3-бутен-1-ол (изопренол) (3), а также продукт этерификации метилацетат (МА).

Все синтезированные моно- и биметаллические медь-платиновые образцы каталитически активны в гидрировании 3-метил-3-бутен-1-ил ацетата в сравнительно мягких условиях реакции. Каталитические тесты показали, что монометаллический 5%Cu/SiO₂ катализатор более активен, чем монометаллические 1%Pt/SiO₂ и 5%Cu/Al₂O₃, за 6 ч проведения процесса была получена полная конверсия 3-метил-3-бутен-1-ил ацетата (рис. 1). Однако селективность по целевому продукту изопренолу - составила всего 65% (рис. 2). В свою очередь, модифицирование монометаллического медного катализатора небольшими добавками платины (катализатор 5%Cu-1%Pt/SiO₂) приводит к повышению селективности в образовании изопренола до 76% при близких значениях конверсии. В присутствии монометаллического 1%Pt/ SiO₂ катализатора с высокой селективностью был

Схема 1. Продукты реакции гидрирования 3-метил-3-бутен-1-ил ацетата





Рис. 1. Зависимость конверсии 3-метил-3-бутен-1-ил ацетата от времени реакции

получен продукт 1 полного гидрирования эфира. Катализаторы, нанесенные на γ -Al₂O₃, как монометаллический, так и биметаллический, оказались менее активными в реакции гидрирования 3-метил-3-бутен-1-ил ацетата и менее селективными по отношению к целевому продукту – изопренолу. Стоит отметить, что на биметаллическом катализаторе 5%Cu–1%Pt/Al₂O₃ преимущественно образовывались побочные продукты полного гидрирования эфира – 1, (MA), 2.

Электронное состояние металлов в катализаторах исследовали методом ИК-спектроскопии диффузного рассеяния с использованием адсорбированного СО в качестве зонда на спектрометре NICOLET «Protégé» 460. В соответствии с данными ИК-СО, платина в монометаллическом 1%Pt/ SiO₂ катализаторе находилась полностью в восстановленном состоянии, о чем свидетельствует наличие полосы при 2088 см⁻¹. В ИК-СО спектре восстановленного биметаллического 5%Cu–1%Pt/ SiO₂ катализатора наблюдались полосы при 2130 и 2081 см⁻¹, которые соответствует карбонильным комплексам Cu⁺ и Pt⁰, соответственно.

Методом просвечивающей электронной микроскопии было обнаружено, что средний размер





ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 5 2022

наночастиц в биметаллическом 5%Cu-1%Pt/SiO₂ катализаторе составлял 5 нм.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез биметаллических 5%Cu-1%Pt катализаторов, нанесенных на различные носители SiO₂ – КСКГ (S_{yg} = 108 м² г⁻¹, $V_{пор}$ = 1.05 см³ г⁻¹, $D_{пор}$ = 26 нм) и γ-Al₂O₃ (S_{yg} = 240 м² г⁻¹, $V_{мезопоры}$ = 1.4 см³ г⁻¹, $V_{микропоры}$ = 0.005 см³ г⁻¹) осуществляли методом последовательной пропитки на внешнюю поверхность носителя из раствора прекурсора меди [Cu(NO₃)₂], а затем водным раствором прекурсора платины (H₂PtCl₆) с промежуточной сушкой медьсодержащего образца. После нанесения прекурсоров образцы сушили при 80°С в течение 12 ч, а затем прокаливали в атмосфере воздуха при температуре 300°С в течение 3 ч. Прокаленные катализаторы восстанавливали в токе H₂ при 400°С в течение 2 ч. Для сравнения каталитических свойств были также синтезированы монометаллические катализаторы Pt/SiO₂, Cu/ SiO₂ и Cu/Al₂O₃ по аналогичным методикам.

Исследование каталитической активности синтезированных катализаторов в реакции селективного гидрирования 3-метил-3-бутен-1-ил ацетата проводили в автоклаве с возможностью отбора проб при исходном давлении водорода 2 МПа при температуре 170°С в среде растворителя – метанола. Время проведения реакции составляло 6 ч.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированные биметаллические 5%Cu– 1%Pt/SiO₂ системы превосходят монометаллические катализаторы 5%Cu/SiO₂, 1%Pt/SiO₂ и 5%Cu/ Al₂O₃ по каталитической активности в реакции селективного гидрирования 3-метил-3-бутен-1-ил ацетата с образованием изопренола 76%.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования, проект 075-15-2021-978.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Стрекалова Анна Алексеевна, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-6095-0660 Шестеркина Анастасия Алексеевна, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9961-7515

Carlos Roque Duarte Correia, ORCID: https:// orcid.org/0000-0001-5564-6675

Кустов Леонид Модестович, ORCID: https:// orcid.org/0000-0003-2312-3583

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Sarathy S.M., Oßwald P., Hansen N., Kohse-Höinghaus K. Prog. Energy Combust. Sci. 2014, 44, 40–102. doi 10.1016/j.pecs.2014.04.003
- Pandey S., Phulara S.Ch., Jha A., Chauhan P.S., Gupta Pr., Shukla V. *Int. J. Food Sci. Nutr.* **2019**, *70*, 595– 602. doi 10.1080/09637486.2018.1554031
- Smith A.M., Whyman R. Chem. Rev. 2014, 114, 477– 510. doi 10.1021/cr400609m
- Adkins H., Connor R. J. Am. Chem. Soc. 1931, 53, 1091–1095. doi 10.1021/ja01354a041
- Miyake T., Makino T., Taniguchi Sh., Watanuki H., Tomohiro N., Shimizu Sh., Kojima Y., Sano M. *Appl. Catal. A-Gen.* 2009, *364*, 108–112. doi 10.1016/ j.apcata.2009.05.036
- Nemanashi M., Noh J.-H., Meijboom R. Appl. Catal. A-Gen. 2018, 550, 77–89. doi 10.1016/ j.apcata.2017.10.015
- Huang X., Ma M., Miao Sh., Zheng Y., Chen M., Shen W. *Appl. Catal. A-Gen.* 2017, *531*, 79–88. doi 10.1016/j.apcata.2016.12.006
- Ye Ch.-L., Guo C.-L., Zhang J.-L. Fuel Proc. Technol. 2016, 143, 219–224. doi 10.1016/j.fuproc.2015.12.003
- Strekalova A.A., Shesterkina A.A., Kustov L.M. *Catal. Sci. Technol.* 2021, *22*, 7229–7238. doi 10.1039/ D1CY01603B
- Hu Q., Yang L., Fan G., Li F. J. Catal. 2016, 340, 184– 195. doi 10.1016/j.jcat.2016.05.008
- Huang Zh., Liu H., Cui F., Zuo J., Chen J., Xia Ch. *Catal. Today.* 2014, 234, 223–232. doi 10.1016/ j.cattod.2014.02.037

Hydrogenation of 3-Methyl-3-buten-1-yl Acetate to Alcohols in the Presence of Bimetallic Cu–Pt Catalysts

A. A. Strekalova^{*a*, *b*, *, A. A. Shesterkina^{*a*, *b*}, E. V. Shuvalova^{*a*}, C. R. D. Correia^{*c*}, Boqing Xu^{*d*}, Xuezhi Duan^{*e*}, Yanhui Yang^{*f*}, and L. M. Kustov^{*a*, *b*, *g*}}

^a National University of Science and Technology MISiS, Leninsky prosp., 4, Moscow, 119991 Russia
 ^b N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Leninsky prosp., 47, Moscow, 119991 Russia
 ^c Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 13083-970 Brazil
 ^d Tsinghua University, China, 100084 Beijing
 ^e East China University of Science and Technology, China, 200237 Shanghai
 ^f School of Chemical Engineering, Nanjing University of Technology, China, 210094 Nanjing
 ^g Chemistry Department of Moscow State University, Leninskie Goryó 1/3, Moscow, 119992 Russia

*e-mail: anna.strelkova1994@mail.ru

Received December 8, 2021; revised December 24, 2021; accepted December 26, 2021

The catalytic synthesis of isoprenol by hydrogenation of 3-methyl-3-buten-1-yl acetate on heterogeneous bimetallic Cu–Pt catalysts was carried out for the first time. The best selectivity of isoprenol 76% was obtained on the catalyst 5%Cu–1%Pt/SiO₂ at the full ester conversion in 6 h of the reaction.

Keywords: copper-platinum bimetallic catalyst, hydrogenation, 3-methyl-3-buten-1-yl acetate, isoprenol

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2022, том 58, № 5, с. 548–550

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 547-304.9

СИНТЕЗ 2,3-АЗИРИДИНИЛПРОИЗВОДНОГО D-КАРВОНА

© 2022 г. Н. К. Селезнева, Г. Р. Сунагатуллина*, З. Р. Валиуллина, М. С. Мифтахов

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН», Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71 *e-mail:gsunagatullina95@mail.ru

> Поступила в редакцию 12.10.2021 г. После доработки 20.10.2021 г. Принята к публикации 24.10.2021 г.

Эпоксикарвон через стадии регио- и стереоселективного раскрытия эпоксидного кольца NaN_3 в метанольном NH_4Cl с последующей обработкой PPh₃ превращен в 2,3-азиридинилкарвон.

Ключевые слова: эпоксикарвон, азидоспирты, циклизация, азиридины

DOI: 10.31857/S0514749222050135, EDN: CVHNMU

Азиридины – трехчленные *N*-аналоги эпоксидов – важные функциональные блоки в синтезе аминокислот [1], азиринов [2], диаминов [3] и др. [4, 5]. Содержащие азиридиновый фрагмент гетероциклы используются как интермедиаты в реакциях циклораскрытия, обнаруживаются в структурах ряда природных и неприродных биологически активных соединений [6]. Синтез азиридинов хорошо разработан и обсуждается [7, 8].

Ранее мы на основе D-карвона 1 разработали схему синтеза 13,14-дидегидроаналога эпотилона D [9]. В продолжение этого направления была запланирована реализация аналогичного перехода к высокоактивным цитостатикам азиридинил эпотилонам [10] из азиридинилкарвона **2** (схема 1). Однако примеров синтеза предполагаемого исходного **2** в литературе нами не обнаружено. Из числа известных методов получения соединения **2** решили использовать метод циклозамыкания 1,2-азидоспиртов по реакции Штаудингера [11]. Этот вариант реализовали на основе легкодоступного производного карвона–эпоксида **3** [12]. Так, эпоксид **3** при нагревании в метанольном растворе NaN₃, содержащем NH₄Cl, претерпевал регио- и



Схема 1
Схема 2



стереоселективное раскрытие кольца с образованием вицинального азидоспирта 4. Последний при обработке PPh₃ гладко привел к целевому азиридинилу **2** (схема 1).

По аналогии с методом [12] предлагается следующий постадийный маршрут образования 2 (схема 2). Активация эпоксида 3 NH_4Cl и стерически контролируемая атака N_3^- из β -области молекулы приводит к азидоспирту 4. Далее присоединением к соединению 4 PPh₃ генерируется аддукт 5, который циклозамыканием и выбросом N_2 превращается в ионный интермедиат 6, далее из которого ожидаемо выделяется Ph₃PO и H⁺ для протонирования N⁻.

ИК спектры зарегистрированы на спектрофотометре IR Prestige-21 Shimadzu в тонком слое. Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С записаны на спектрометре Bruker AM-300 [300 МГц (¹Н)] и AM-500 [125 МГц (¹³С)] для растворов веществ в CDCl₃, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры сняты в этаноле на спектрометре Shimadzu LCMS-2010 EV. Для ТСХ анализа применяли хроматографические пластины Sorbfil (Россия). Для колоночной хроматографии применяли силикагель марки «Lancaster» (Великобритания). Оптическое вращение измерено на поляриметре «Perkin-Elmer 241 МС».

Эпоксикарвон (3). Получен согласно [12], выход 90%. [α]_D²⁰ +47 (*c* 1.6, CHCl₃) {+47.7 (*c* 1.3, CHCl₃)[10]}. C₁₀H₁₄O₂. *M* 166.22.

(1*S*,4*R*,6*S*)-4-Изопропенил-1-метил-7-азабицикло[4.1.0]гептан-2-он (2). К раствору 0.05 г (0.024 ммоль) азида 4 в 5 мл МеСN добавляли 0.08 г (0.3 ммоль) PPh₃ и массу кипятили в течение 6 ч. Раствор упаривали, остаток растворяли в CH₂Cl₂, промывали водным раствором NaCl, сушили MgSO₄, упаривали и остаток хроматографировали колоночной хроматографией на SiO₂.

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 5 2022

Выход 0.03 г (72%). $R_{\rm f}$ 0.1 (SiO₂, петролейный эфир—EtOAc, 4:1), $[\alpha]_D^{20}$ +18 (*c* 1.6, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.37 с (CH₃), 1.68 с (CH₃), 1.82 д.д (1H, *J* 11.5 Гп), 2.10–2.20 м (2H), 2.48–2.56 м (2H), 2.60–2.70 м (2H), 4.65 с и 4.70 с (=CH₂). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 18.33 (CH₃), 20.01 (CH₃), 29.77 (C⁵), 40.69 (C³), 41.87 (C¹), 44.58 (C⁵), 45.52 (C⁶), 119.15 и 146.62 (*sp*²-изопропенил), 209.92 (CO). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 166 (100) [*M* + H], 207 (30) [*M* + H + MeCN]. C₁₀H₁₅NO. *M* 165.23.

(2S,3R,5R)-2-Азидо-3-гидрокси-5-изопропенил-2-метилциклогексанон (4). Реакция эпоксида карвона 3 с NaN₃-NH₄Cl в метаноле. К раствору 0.2 г (1.23 ммоль) эпоксида 3 в 7 мл сухого MeOH добавляли 0.12 г (1.85 ммоль) NaN₃ и 0.1 г (1.87 ммоль) сухого NH₄Cl. Реакционную массу кипятили 3 ч, затем добавляли 5 мл воды и метанол упаривали. Водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (2×5 мл), промыли насыщенным водным раствором NaCl, сушили MgSO₄, упаривали и остаток хроматографировали колоночной хроматографией на SiO₂. Выход азидоспирта 4 0.09 г (36%). $R_{\rm f}$ 0.3 (SiO₂, петролейный эфир–EtOAc, 4:1), $[\alpha]_{\rm D}^{20}$ -53 (*с* 1.2, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.46 с (СН₃), 1.73 с (СН₃), 1.82–1.88 м (1Н), 2.15–2.20 м (1Н), 2.43 д.д (2Н, 4-Н₂, *J* 1.8, 11.2 Гц), 2.70–78 м (2Н), 3.92 д.д (1Н, 3-Н, J 2.6, 5.5 Гц), 4.72 с (1Н), 4.8 с (1H, =CH₂). Спектр ЯМР ¹³С, б, м.д.: 18.33 (CN₃), 20.01 (1-CH₃), 29.77 (C⁵), 38.54 (C⁴), 41.96 (C³), 69.62 (C¹), 74.00 (C³), 111.12 и 146.29 (*sp*²изопропенил), 207.00 (СО). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 182.1 (100) [M + H-N₂], 223.1 (100) [M + H -N₂ + MeCN], 210 (30) [*M* + H]. Найдено, %: С 57.45; Н 7.21, N 20.03, О 15.27. С₁₀Н₁₅N₃O₂. Вычислено, %: C 57.40; H 7.23, N 20.08; O 15.29. M 209.24.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучена реакция получения 2,3-азиридинилпроизводного D-карвона из эпоксикарвона через стадии регио- и стереоселективного раскрытия эпоксидного кольца NaN_3 в метанольном NH_4Cl с последующей обработкой PPh_3 , предназначенного для использования в синтезе азиридинилэпотилонов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектральная часть исследования и теоретические вычисления проведены на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по государственному заданию № 122031400261-4 и финансовой поддержке РФФИ (грант № 20-33-90039 Аспиранты).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мифтахов Мансур Сагарьярович, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0269-7484

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Wipf P., Venkatraman S., Miller C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3639–3642.
- Roth P., Andersson P.G., Somfai P. Chem.Commun. 2002, 16, 1752–1753. doi 10.1039/B203932J

- Meguro M., Asao N., Yamamoto Y. *Tetrahedron* Lett. **1994**, 35, 7395–7398. doi 10.1016/0040-4039(94)85323-1
- Sweeney J.B. Chem. Soc. Rev. 2002, 31, 247–258. doi 10.1039/B006015L
- Hu X.E. Tetrahedron. 2004, 60, 2701–2743. doi 10.1016/j.tet.2004.01.042
- Watson L.D.G., Yu L., Yudin A.K. Acc. Chem. Res. 2006, 39, 194–206. doi 10.1021/ar050038m
- Wang H., Yang J.C., Buchwald S.L. J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 8428–8431. doi 10.1021/jacs.7b04816
- Muller P., Fruit C. Chem. Rev. 2003, 103, 2905–2920. doi 10.1021/cr020043t
- Валеев Р.Ф., Сунагатуллина Г.Р., Лоза В.В., Лобов А.Н., Мифтахов М.С.*ЖОрХ*. 2021, *57*, 802–819.
 [Valeev R.F., Sunagatullina G.R., Loza V.V., Lobov A.N., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* 2021, *57*, 889–904.] doi 10.1134/S1070428021060038
- Nicolaou K.C., Rhoades D., Wang Y., Bai R., Hamel E., Aujay M., Gavrilyuk J. J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 7318–7334. doi 10.1021/jacs.7b02655.
- Ittah Y., Sasson Y., Shahak I., Tsaroom S., Blum J. J. Org. Chem. 1978, 43, 4271–4273. doi 10.1021/ jo00416a003
- 12. Senthil Kumaran R., Mehta G. *Tetrahedron*. **2015**, *71*, 1718–1731. doi 10.1016/j.tet.2015.01.039

Synthesis of D-Carvon 2,3-Asyridinyl Derivative

N. K. Selezneva, G. R. Sunagatullina*, Z. R. Valiullina, and M. S. Miftakhov

Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, prosp. Oktyabrya, 69, Ufa, 450054 Russia *e-mail:gsunagatullina95@mail.ru

Received October 12, 2021; revised October 20, 2021; accepted October 24, 2021

Epoxycarvone was converted into 2,3-aziridinylcarvone through the stages of regio- and stereoselective opening of the epoxy ring NaN_3 in methanol NH_4Cl followed by treatment with PPh_3 .

Keywords: epoxycarvone, azido alcohols, cyclization, aziridines