СОДЕРЖАНИЕ

Том 58, номер 6, 2022

Производные азолов и гетероциклических азинов с (η6-арен)хромтрикарбонильными заместителями Гришина Н.Ю., Сазонова Е.В., Артемов А.Н.



Метил 3-(бромметил)бут-3-еноат в реакциях аллилирования кетонов. Синтез биоактивных ненасыщенных лактонов на основе бензо[*f*]кумарина и его производных

Ламекина Ю.П., Кулагова Т.А., Шумский В.А., Минеева И.В.



α,β-Ненасыщенные β-метил-δ-лактоны в реакции нитрилоксидного циклоприсоединения и получение насыщенных лактонов и лактамов 601

Минеева И.В.



555

Восстановление перфторбензоциклоалкенонов и других полифторарилкетонов в спирты под действием LiBH₄ Ван С., Голохвастова Д.С., Зонов Я.В., Карпов В.М., Меженкова Т.В., Гатилов Ю.В. 619



Альтернативный синтез алкалоида гувацина и его производных Ломов Д.А., Абрамянц М.Г., Запорожец О.О., Пехтерева Т.М.



Синтез 3-(органилоксиметил)оксазолидинов Фарзалиев В.М., Аббасова М.Т., Солтанова З.К., Сафарова Л.Р.

HO
$$\xrightarrow{\text{NH}_2} \xrightarrow{\text{ROH, 2}} \xrightarrow{\text{O}} \xrightarrow{\text{O}} \xrightarrow{\text{O}} \xrightarrow{\text{NH}_2} OR$$

Направленный синтез 2-(1*Н*-пиразол-4-ил)-1*Н*-бензимидазолов Шатрова А.А.



632

643

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Эффективный метод синтеза 3-(4-карбоксифенил)пиридин-2,6-дикарбоновой кислоты Криночкин А.П., Шабунина О.В., Савчук М.И., Кудряшова Е.А., Рыбакова С.С., Ладин Е.Д., Копчук Д.С., Зырянов Г.В., Чупахин О.Н.



АВТОРЫ ВЫПУСКА

Аббасова М.Т.	643	Копчук Д.С.	657 Рыбакова С.С.		657
Абрамянц М.Г.	632	Криночкин А.П.	657	Савчук М.И.	657
Артемов А.Н.	555	Кудряшова Е.А.	657	Сазонова Е.В.	555
Ван С.	619	Кулагова Т.А.	585	Сафарова Л Р	643
Гатилов Ю.В.	619	Ладин Е.Д.	657		643
Голохвастова Д.С.	619	Ламекина Ю.П.	585	Солтанова Э.К.	043
Гришина Н.Ю.	555	Ломов Д.А.	632	Фарзалиев В.М.	643
Запорожец О.О.	632	Меженкова Т.В.	619	Чупахин О.Н.	657
Зонов Я.В.	619	Минеева И.В.	585	Шабунина О.В.	657
Зырянов Г.В.	657	Минеева И.В.	601	Шатрова А.А.	650
Карпов В.М.	619	Пехтерева Т.М.	632	Шумский В.А.	585

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2022, том 58, № 6, с. 555–584

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК 547.1'176: 547.77

ПРОИЗВОДНЫЕ АЗОЛОВ И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ АЗИНОВ С (η⁶-АРЕН)ХРОМТРИКАРБОНИЛЬНЫМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ¹

© 2022 г. Н. Ю. Гришина*, Е. В. Сазонова, А. Н. Артемов

ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный университет им. Н.И Лобачевского», Россия, 603950 Нижний Новгород, просп. Гагарина, 23, к. 5 *e-mail: zarovkinan@mail.ru

> Поступила в редакцию 10.12.2021 г. После доработки 17.12.2021 г. Принята к публикации 20.12.2021 г.

Представлены и впервые обобщены методы получения, свойства и пути применения пяти- и шестичленных гетероциклических веществ с 2 гетероатомами, один из которых азот, содержащих (η⁶-арен)хромтрикарбонильные фрагменты. Большое внимание уделено высокоселективным процессам, нашедшим применение в тонком органическом синтезе и биомедицинской химии, протекание которых обусловлено наличием хромтрикарбонильного фрагмента в реагирующих молекулах. В дополнительных материалах приведены таблицы, систематизирующие некоторые свойства исследуемых веществ.

Ключевые слова: (арен)хромтрикарбонил, гетероциклические соединения, триамминхромтрикарбонил, гексакарбонил хрома, оксазолины, оксазолидины, изоксазолидины, имидазолидины, оксазинаны, дигидробензоксазины

DOI: 10.31857/S0514749222060015, EDN: CWDHAD

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

1. ПРОИЗВОДНЫЕ АЗОЛОВ С (η⁶-АРЕН)ХРОМТРИКАРБОНИЛЬНЫМИ ГРУППАМИ

1.1. N,O-СОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

- 1.1.1. ОКСАЗОЛИНЫ
- 1.1.2. ОКСАЗОЛИДИНЫ
- 1.1.3. ИЗОКСАЗОЛИДИНЫ
- 1.1.4. ИЗОКСАЗОЛИНЫ

¹ Сокращения: (арен)ХТ – (η⁶-арен)хромтрикарбонильный/(η⁶-арен)хромтрикарбонил; ГКХ – гексакарбонил хрома; 1,3-ДЦ – 1,3-диполярное циклоприсоединение; МАЛДИ – матрично-активированная лазерная десорбция-ионизация; НПВО – нарушенное полное внутреннее отражение; ПНК – пептидная нуклеиновая кислота; ТАХТ – триамминхромтрикарбонил; ХТ – хромтрикарбонильный/хромтрикарбонил; ЭУ – электронный удар; АРСІ – химическая ионизация при атмосферном давлении; Вос – *трет*-бутилоксикарбонил; DCC – 1,3-дициклогексилкарбодиимид; *de* – диастереомерный избыток; DMAP – 4-диметиламинопиридин; DME – диметоксиэтан; *dr* – соотношение диастереомеров; *ee* – энантиомерный избыток; ESI – электроспрей; HPMA – гексаметилфосфортриамид; HRMS – масс-спектроскопия высокого разрешения; LDA – диизопропиламид лития; PMDTA – пентаметилдиэтилентриамин; *p*-Tol – *пара*-толил; Tf – трифторметилсульфонил; TMEDA – тетраметилэтилендиамин; TMS – триметилсилил; Tr – тритил, трифенилметил; Ts – тозил, *n*-толилсульфонил.

1.2.1. ИМИДАЗОЛЫ

1.2.2. ИМИДАЗОЛИДИНЫ

1.2.3. ИМИДАЗОЛИДИНОНЫ, ИМИДАЗОЛИНОНЫ

1.2.4. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛА

2. ПРОИЗВОДНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ АЗИНОВ С (
 $\eta^6\mbox{-}APEH)$ ХРОМТРИКАРБОНИЛЬНЫМИ ГРУППАМИ

2.1. N,O-СОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

- 2.1.1. ОКСАЗИНАНЫ И ДИГИДРОБЕНЗОКСАЗИНЫ
- 2.1.2. МОРФОЛИНЫ
- 2.1.3. ФЕНОКСАЗИНЫ

2.2. N,N-СОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

введение

Широкое применение (п⁶-арен)хромтрикарбонильных [(apeн)XT] комплексов в области органической и металлоорганической химии для решения различных каталитических и синтетических задач обусловлено, прежде всего, способностью объемной электроноакцепторной хромтрикарбонильной (ХТ) группы значительно изменять свойства координированного арена (рис. 1), в частности, повышать кислотность протонов ароматического кольца и способствовать их депротонированию, стабилизировать бензильные карбкатионы и карбанионы, содействовать нуклеофильной атаке на атомы углерода арена. ХТ фрагмент также успешно применяется в качестве стереонаправляющей группы в реакциях боковых цепей, связанных с ареновым кольцом, позволяющих проведение высоко региои стереоселективных синтезов. Кроме того, (арен)-ХТ комплексы – относительно стабильные вешества, и для большинства лигандов их достаточно легко получить при нагревании исходного арена с гексакарбонилом хрома (ГКХ) или его производными в инертной атмосфере. Стоит отметить, что после ряда химических трансформаций при необходимости ХТ группа может быть легко удалена с помощью УФ-облучения раствора комплекса в присутствии кислорода, под действием йода или соединений Ce(IV), Fe(III) [1-7].

Известно, что наличие гетероциклических колец в различных типах соединений имеет практическую ценность для биологии, фармакологии, оптики, электроники и материаловедения [8-10], в связи с чем синтез (арен)ХТ комплексов гетероциклов является весьма привлекательным направлением. Однако получение XT *π*-комплексов с гетероциклическим фрагментом в составе не всегда оказывается тривиальной задачей из-за возможности координации неподеленной электронной пары гетероатома на металле и в некоторых случаях по причине протекания других реакций с участием гетероциклических колец. Для ароматических гетероциклов с одним гетероатомом в составе установлено, что богатые электронами системы, такие как тиофен и *N*-метилпиррол, в реакциях с ГКХ или его производными демонстрируют свойства, подобные свойствам карбоциклических аренов, и способны выступать в качестве лигандов при координации ХТ группы. В то время как электронодефицитный пиридин в этих реакциях склонен к формированию о-комплексов, образование которых может быть полностью подавлено введением в молекулу данного гетероцикла объемных орто-заместителей. При образовании конденсированных гетероциклических (арен)ХТ соединений координация ХТ группы, как правило, происходит на бензольном кольце, а общая тенденция к образованию π-комплексов контролируется типом гетероцикла [11, 12].

В отличие от моногетероатомных производных, в настоящее время неизвестны (арен)ХТ комплексы, содержащие координированный на ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 6 2022



Рис. 1. Влияние хромтрикарбонильной группы на свойства координированного арена

хроме пяти- или шестичленный ароматический гетероцикл с двумя и более гетероатомами. Однако анализ литературных данных свидетельствует о том, что (арен)ХТ фрагмент может располагаться в боковой цепи таких соединений, их гидропроизводных и конденсированных аналогов. При этом наибольшее число подобных веществ относится к N,O- или N,N-содержащим гетероциклам – производным азолов (пятичленных азотсодержащих ароматических гетероциклов с двумя и более гетероатомами) и гетероциклических азинов (шестичленных азотсодержащих ароматических гетероциклов с двумя и более гетероатомами). Такие соединения и продукты их превращений активно применяются в тонком органическом синтезе и могут являться природными, биологически и физиологически активными веществами.

Целью настоящего обзора явилось обобщение информации о способах получения и свойствах азолов, гетероциклических азинов, их гидропроизводных и конденсированных аналогов, содержащих (apeн)XT группу. Основные стратегии синтеза исследуемых веществ заключаются либо в реакциях между ГКХ или его производными и уже сформированной гетероциклической молекулой, содержащей ареновый фрагмент, либо в реакциях построения гетероциклического кольца с участием хромсодержащих компонентов. Химические свойства изучаемых соединений, прежде всего, обусловлены склонностью координированного арена к активации под действием литийорганических веществ с протеканием реакций нуклеофильного присоединения/депротонирования с после-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 6 2022

дующим действием электрофильных соединений, что позволяет вводить новые углеводородные и элементоорганические заместители в бензольное кольцо. Большое значение имеют также реакции, затрагивающие гетероциклические кольца, в частности, гидрирование, гидролиз. Наличие XT группы при этом влияет как на стереохимию процессов получения хромсодержащих производных азолов и гетероциклических азинов, так и на протекание химических превращений с участием данных веществ, позволяя проводить реакции с высокой диастерео- и энантиоселективностью, что является ключевым фактором при создании аналогов природных соединений и лекарственных средств, процессов тонкого органического синтеза.

В дополнительных материалах к статье приведены таблицы, обобщающие различные спектральные и некоторые другие характеристики исследуемых веществ, содержащие главным образом информацию о выходах соединений, частоте колебаний карбонильных групп XT фрагмента в ИК спектрах, масс-спектрометрические характеристики, температуры плавления.

1. ПРОИЗВОДНЫЕ АЗОЛОВ С (η⁶-АРЕН)ХТ ГРУППАМИ

1.1. N,O-СОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

Пятичленные гетероциклы с атомами азота и кислорода в гетероциклическом кольце представлены такими группами органических соединений, как оксазолы со связями N–C–O и изоксазолы, содержащие непосредственно связанные атомы азота и кислорода, а также гидропроизводные данных





веществ и их конденсированные аналоги. В литературе нами не обнаружены сведения об (арен)-ХТ производных изоксазолов и найдено только одно соединение с оксазольным кольцом и (арен)-ХТ группой в составе, полученное при взаимодействии ГКХ и бензоксазола **1** в среде декалина в присутствии этилформиата (схема 1) [13].

При этом (арен)ХТ производное бензоксазола 2 с ХТ группой, координированной на карбоциклическом кольце, не было основным продуктом данного взаимодействия. За 1 ч реакции его выход составил 0.7% против 18% основного продукта **3**, в котором атомы азота и хрома связаны освязью. В то же время круг менее склонных к образованию о-комплексов (арен)ХТ-содержащих гидропроизводных оксазолов и изоксазолов широк, он включает в себя оксазолины, оксазолидины, изоксазолидины, изоксазолины.

1.1.1. ОКСАЗОЛИНЫ

Среди изомерных оксазолинов (дигидрооксазолов) (арен)ХТ производные известны только для 2-оксазолинов. Описано [2, 3, 14–16] получение большого ряда таких веществ и исследована их реакционная способность. Показано [2, 3, 14–17], что их синтез возможен в реакции свободных от ХТ группы 2-оксазолинов **4а–е** с (η^6 -нафталин)ХТ или ГКХ (схема 2). Продукты данных взаимодействий **5а–е** образовывались с хорошими выходами (44–83%) и представляли собой стабильные на воздухе желтые иглообразные кристаллы, строение которых доказано различными методами физико-химического анализа. В случае оптически активных исходных соединений **4c**, **d** координация XT группы приводила к соответствующим хиральным продуктам **5c**, **d**.

В качестве единственного стереоизомера [18] из соединения **6**, в котором борабензольное кольцо связано донорно-акцепторной связью с атомом азота дизамещенного 2-оксазолинового фрагмента, и триацетонитрилхромтрикарбонила с выходом 72% получен комплекс **7** (схема 3), явившийся первым примером энантиомерно чистого планарного хирального комплекса кислоты Льюиса.

Другой подход к получению 2-оксазолинов с (арен)ХТ группами заключался в построении гетероциклических колец по реакции хиральных хромсодержащих ареновых альдегидов с замещенными изонитрилами [2]. Исходя из альдегидов (2R)-8a и (2S)-8a, b и тозилметилизоцианида/этилизоцианоацетата, в присутствии основных катализаторов получены продукты 9-11 с транс-расположением заместителей при C⁴ и C⁵ атомах углерода гетероциклического кольца с очень высокими выходами и диастереоселективностью (схема 4). Благодаря высокой селективности проведенных синтезов на основе соединений 9 и 11b в дальнейшем удалось получить оптически чистый аналог алкалоида галостахина и β-замещенный аналог серина соответственно (схема 4).

Схема 2





Наличие электроноакцепторной XT группы в молекулах хромсодержащих 2-оксазолинов обеспечивает легкость прямой нуклеофильной атаки на ареновое кольцо под действием литийорганических соединений [2, 3, 14]. Так для гетероциклов **5а-е** действие соединений R⁴Li при пониженных температурах приводит к образованию η⁵-циклогексадиенильных интермедиатов анионного характера **12**, при этом входящий нуклеофил атакует преимущественно *орто*-положение арена и присоединяется в *экзо*-позиции относительно XT группы (схема 5). Действие йода, $[Ph_3C]^+[PF_6]^-$, алкилгалогенида R⁵Hal на интермедиат **12** на второй стадии процесса или алкилгалогенида в присутствии CO, а затем гидрида натрия с тем же алкилгалогенидом дает выход к очень широкому кругу продуктов, в том числе XT комплексам 2-оксазолинов **13а–I** (схема 5). Возможно также проте-

Схема 4



R = Me(a), OMe(b).C – содержание изомера в диастереомерной смеси.





 $R^{3} = CH_{2}C \equiv C - TMS, R^{4} = H(\mathbf{k}); R^{3} = OMe, R^{4} = CH_{2}C \equiv C - TMS$ (I).

кание реакций с образованием хиральных веществ [2, 3, 14]. Таким образом, наличие XT группы в молекулах 2-оксазолинов способствует проведению высоко регио- и стереоселективного замещения/ присоединения новых заместителей в ароматическом кольце с сохранением гетероциклического фрагмента.

В случае наличия непредельного заместителя CH₂C≡C−TMS в ареновом кольце молекул хромсодержащих 2-оксазолинов при последовательном действии бутиллития и электрофилов R¹Br возможно диастереоселективное замещение наиболее подвижного атома водорода, соседствующего с тройной связью, заместителя CH₂C≡C−TMS на радикал R¹ и образование новых хромсодержащих 2-оксазолинов **14а-ј** с выходами 67-82% (схема 6) [16].

Химическим свойством описываемых 2-оксазолинов является фотолитическая замена карбонильного лиганда в XT группе комплекса **5d** на трифенилфосфин [19], которая характерна для XT комплексов аренов (схема 7) [2, 6].

Также известен ряд реакций, связанных с образованием металлокомплексов на основе веществ **5а**, е (схема 8) [17, 20, 21]. Получены [17, 20] соединения **18а–с**, в которых входящий металл (марганец или рений) координирован на атоме азота и одном из углеродов (арен)ХТ кольца гетероциклов **5а**, е (схема 8).





Схема 7





1.1.2. ОКСАЗОЛИДИНЫ

Соединения на основе марганца исследованы в ряде реакций, в частности, с MeLi, что для комплекса **18a** привело к образованию продукта **13m** (схема 8), PPh₃, N₂=CPh₂ [17], PhLi и MeOTf [20]. Для комплекса рения **18c** изучено его взаимодействие с диазоарилметанами [20]. Показан [21] палладиевый димерный комплекс на основе 2-оксазолина **5d**, применяющийся в качестве катализатора в реакциях перегруппировки аллиловых *N*-арилзамещенных трифторацетимидов.

Оксазолидины (тетрагидрооксазолы) представляют собой пятичленные насыщенные гетероциклические системы с фрагментом N–C–O. В одном из первых упоминаний хромсодержащего оксазолидина [22, 23] указано, что гетероцикл 19 с (арен)XT заместителем при C^2 атоме углерода гетероциклического кольца может образовываться из соответствующего имина в результате обратимой внутримолекулярной циклизации под действием Al₂O₃ (схема 9).









В 1996 г. продемонстрированы [24] химические свойства оксазолидина **20** с (η^6 -фенил)ХТ группой при С⁴ атоме углерода гетероцикла, полученного по реакции 3-цианометил-4-фенилоксазолидина и ГКХ (схема 10).

Показано, что при взаимодействии соединения 20 с диизопропиламидом лития происходит депротонирование исходного гетероцикла с образованием аниона 21, дальнейшая обработка которого реагентами RX приводит к диастереомерной смеси продуктов, в которой преобладающими являются соединения **22а–d**. Показано, что из аниона **21** может обратимо образовываться интермедиат **23**, дающий при обработке йодом хиральный трициклический гетероцикл **24** (схема 10).

Описан ряд бициклических оксазолидинов с (арен)XT группой при C^2 атоме углерода гетероциклического кольца [25]. С выходом 99% получен гетероцикл **25** по реакции ГКХ с соответствующим свободным оксазолидином (схема 11). Взаимодействие соединения **25** с бутиллитием и последующие реакции с разнообразными электро-

Схема 10





26а-g, R = Me (a), SMe (b), SiMe3 (c), PPh₂ (d), SnMe₃ (e), Bn (f), CH(OH)Ph (g). Реагенты и условия: *i*, Cr(CO)₆, Bu₂O/TГФ (4:1), Δ; *ii*, 1. BuLi, TГФ, -78°C; 2. RX, -78°C, rt. RX = MeI (a), SMe₂ (b), SiMe₃Cl (c), PPh₂Cl (d), SnMe₃Cl (e), BnBr (f), PhCOH (g).

филами привели к получению новых комплексов 26а-g с *орто*-заместителями (в том числе элементоорганическими) в ареновом кольце с очень высокими выходами и полной диастереоселективностью (схема 11). В отличие от реакций с участием 2-оксазолинов (см. раздел 1.1.1.) бутиллитий в данных процессах выполнял роль основания и способствовал депротонированию аренового кольца. Продукты реакций выделены в чистом виде и охарактеризованы ИК-, ЯМР-спектроскопией, масс-спектрометрией. Для комплексов 25, 26b, g также выполнен рентгеноструктурный анализ (PCA).

Попытки введения XT группы в молекулу 27, содержащую 2 ароматических фрагмента, действием ГКХ при соотношении реагентов 1:1 привели к координации по ароматическому кольцу при C^2 атоме углерода (схема 12) [25]. Полученное

вещество **28** подвергалось последовательному действию бутиллития и йодметана с образованием соединения **29**. Одним из побочных продуктов последней реакции явился 2-оксазолин с XT группой **(30)**.

Осуществлен синтез рацемической смеси трициклического оксазолидина **31** [26]. Реакция между XT производным замещенного фталимида и метилмагнийхлоридом в $T\Gamma\Phi$ при 25°C в течение 1 сут привела к смеси гетероциклов **31** и **32** с выходами 46 и 13% соответственно (схема 13). Проведение данной реакции при -78°C дает в качестве единственного продукта соединение **32**. Образование оксазолидина **31** при повышенной температуре связано с внутримолекулярной реакцией Вильямсона.

Получен большой ряд оксазолидинов, содержащих (η⁶-фенил)ХТ группу главным образом при







$$R^{1} \xrightarrow{O}_{H} + R^{2}HN \xrightarrow{OH}_{R^{3}} \xrightarrow{a}_{-H_{2}O} \xrightarrow{N}_{O} R^{1}$$

$$33a-d \qquad 34a-d \qquad 35a-d, 30-71\%$$

33a–d, $R^1 = H(a)$, Me (b), Ph (c), Ph[Cr(CO)₃] (d); **34a–d**, $R^2 = Ph$, $R^3 = H(a)$, Me (b); $R^{2} = Ph[Cr(CO)_{3}], R^{3} = H(c), Me(d); 35a-d, R^{1} = R^{3} = H, R^{2} = Ph[Cr(CO)_{3}](a);$ $R^{1} = Me, R^{2} = Ph[Cr(CO)_{3}], R^{3} = H(b); R^{1} = H, R^{2} = Ph[Cr(CO)_{3}], R^{3} = Me(c);$ $R^{1} = Me, R^{2} = Ph[Cr(CO)_{3}], R^{3} = Me(d).$ Реагенты и условия: *а*, толуол, 120°С, MgSO₄ (безв.).

атоме азота [27, 28]. Использованы 2 подхода к синтезу целевых соединений: реакция конденсации альдегидов 33а-d и аминоспиртов 34а-d, приводившая к продуктам **35а-d** (метод *a*, схема 14) [27], и действие триамминхромтрикарбонила (ТАХТ) на фенилсодержащие оксазолидиновые лиганды 36 (метод b, схема 15) [28].

0

Показано [27], что (п⁶-фенил)ХТ производные аминоспиртов 34c, d дают продукты конденсации только с простейшими альдегидами 33а, b (параформ, уксусный альдегид), в то время как в реакциях этих спиртов с бензальдегидом **33с** или (η⁶-бензальдегидом)XT 33d оксазолидины не образуются (схема 14). (η⁶-Бензальдегид)ХТ **33d** также не реагировал с фенилсодержащими аминоспиртами. Установлено [28], что метод b позволяет получить не только синтезированные ранее гетероциклы 35a-d, но и недоступный конденсацией продукт **35е**, а также оксазолидин с двумя XT группами — 35f (схема 15). Также показана возможность введения (η^6 -фенил)XT группы в положение C² гетероцикла (соединения 35h, i). Вещества охарактеризованы различными методами, для ряда из них проведен РСА.

 \cap

ЮН

Me

Br

К соединениям, содержащим одновременно оксазолидиноновое кольцо и (арен)ХТ группу, отно-





36, $R^{1} = H$, Me, Ph, Et; $R^{2} = Ph$, Ac, Boc; $R^{3} = H$, Me; **35a–i**, $R^{1} = R^{3} = H$, $R^{2} = Ph[Cr(CO)_{3}]$ (a); $R^{1} = Me$, $R^{2} = Ph[Cr(CO)_{3}]$, $R^{3} = H$ (b); $R^{1} = H$, $R^{2} = Ph[Cr(CO)_{3}]$, $R^{3} = Me$ (c); $R^{1} = R^{3} = Me$, $R^{2} = Ph[Cr(CO)_{3}]$ (d); $R^{1} = Ph$, $R^{2} = Ph[Cr(CO)_{3}]$, $R^{3} = H$ (e); $R^{1} = R^{2} = Ph[Cr(CO)_{3}], R^{3} = H(f); R^{1} = Et, R^{2} = Ph[Cr(CO)_{3}], R^{3} = H(g);$ $R^{1} = Ph[Cr(CO)_{3}], R^{2} = Ac, R^{3} = H(h); R^{1} = Ph[Cr(CO)_{3}], R^{2} = Boc, R^{3} = H(i).$ Реагенты и условия: b, (NH₃)₃Cr(CO)₃, 120°C, диоксан.

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 6 2022

 $(OC)_{3}C_{1}$



37a-j,
$$R^1 = Me$$
, $R^2 = o$ -TMS-Ph[Cr(CO)₃] (**a**), Ph[Cr(CO)₃] (**b**); $R^2 = Ph[Cr(CO)_3]$, $R^1 = t$ -Bu (**c**),
Ph (**d**); $R^2 = Ph$, $R^1 = Me$ (**e**), t-Bu (**f**), Ph (**g**); $R^2 = C_5H_4[Mn(CO)_3]$, $R^1 = Me$ (**h**), t-Bu (**i**), Ph (**j**);
38a-h, $R^3 = Ph$ (**a**), OEt (**b**), OAc (**c**), TMS (**d**), CN (**e**), n-BrC₆H₄ (**f**), Ph[Cr(CO)₃] (**g**),
 $C_5H_4[Mn(CO)_3]$ (**h**); **39a-z**, $R^1 = Me$, $R^2 = o$ -TMS-Ph[Cr(CO)₃], $R^3 = Ph$ (**a**);
 $R^1 = Me$, $R^2 = Ph[Cr(CO)_3]$, $R^3 = Ph$ (**b**); $R^1 = Me$, $R^2 = o$ -TMS-Ph[Cr(CO)₃], $R^3 = OEt$ (**c**);
 $R^1 = Me$, $R^2 = Ph[Cr(CO)_3]$, $R^3 = OEt$ (**d**); $R^1 = Me$, $R^2 = o$ -TMS-Ph[Cr(CO)₃], $R^3 = OAc$ (**e**);
 $R^1 = Me$, $R^2 = Ph[Cr(CO)_3]$, $R^3 = OAc$ (**f**); $R^1 = Me$, $R^2 = Ph[Cr(CO)_3]$, $R^3 = TMS$ (**g**);
 $R^1 = Me$, $R^2 = Ph[Cr(CO)_3]$, $R^3 = CN$ (**h**); $R^1 = Me$, $R^2 = o$ -TMS-Ph[Cr(CO)₃], $R^3 = n$ -BrC₆H₄ (**i**);
 $R^1 = t$ -Bu, $R^2 = Ph[Cr(CO)_3]$, $R^3 = Ph$ (**j**); $R^1 = R^3 = Ph$, $R^2 = Ph[Cr(CO)_3]$, $R^3 = n$ -BrC₆H₄ (**i**);
 $R^2 = Ph$, $R^3 = Ph[Cr(CO)_3]$, $R^1 = Me$ (**l**), t-Bu (**m**), Ph (**n**); $R^2 = Ph[Cr(CO)_3]$, $R^3 = CN$, $R^1 = Me$ (**o**),
 t -Bu (**p**), Ph (**q**); $R^2 = R^3 = Ph[Cr(CO)_3]$, $R^1 = Me$ (**u**), t-Bu (**s**), Ph (**t**);
 $R^2 = Ph[Cr(CO)_3]$, $R^3 = C_5H_4[Mn(CO)_3]$, $R^1 = Me$ (**u**), t-Bu (**v**), Ph (**w**);
 $R^2 = C_5H_4[Mn(CO)_3]$, $R^3 = Ph[Cr(CO)_3]$, $R^1 = Me$ (**u**), t-Bu (**v**), Ph (**v**);

o-TMS-Ph[Cr(CO)₃] =

сятся комплексы [29, 30], нашедшие применение в синтезе природных веществ.

1.1.3. ИЗОКСАЗОЛИДИНЫ

Все известные в настоящее время изоксазолидины (насыщенные пятичленные гетероциклические системы со связью N–O) с (арен)ХТ фрагментами получены по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения (1,3-ДЦ) нитронов (диполей) и диполярофилов [31–38].

Показано [31, 32], что реакции хромсодержащих нитронов **37а**, **b**, с широким кругом олефинов **38а–f** приводили к регио- и стереоселективному получению тризамещенных изоксазолидинов **39а– i** (схема 16). Сравнение *цис/транс*-селективности данных реакций с селективностью аналогичных процессов, компоненты которых не содержали XT фрагментов, показало, что введение XT группы в молекулы диполей способствует значительному увеличению доли *цис*-изомера в реакционной смеси. Склонность к *цис*-селективности (см. таблицу) объясняли преимущественным образованием переходных состояний эндо-типа, стабилизирован-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 6 2022

ных за счет передачи электронной плотности от заместителя диполярофила к электронодефицитному (арен)ХТ кольцу (рис. 2). Отмечено, что использование обеих хиральных форм нитрона **37а** в реакциях со стиролом **38а** и этоксиэтиленом **38b** приводило к энантиоселективному получению соответствующих изоксазолидинов с *ee* 96–98% [32].

Продемонстрировано повышение *цис/транс*селективности реакций 1,3-ДЦ при введении XT группы в молекулы диполей и/или диполярофилов [33–37]. В качестве диполей были выбраны хромсодержащие нитроны **37b–d**, их свободные от XT группы аналоги **37е–g**, а также нитроны, содержащие (η^5 -циклопентадиенил)марганецтрикарбонильную группу **37h–j**. Диполярофилами являлись стирол **38a**, акрилонитрил **38e**, (η^6 -стирол)XT **38g** и марганецсодержащий комплекс **38h**. Установлено, что основными продуктами проведенных реакций были тризамещенные изоксазолидины **39j–z** с *цис*-расположением заместителей при C³ и C⁵ углеродных атомах (см. таблицу). ГРИШИНА и др.

	, 1 1	, ,	L J		
Соединение	Соотношение <i>цис/транс-изомеров</i> , %	Соединение	Соотношение <i>цис/транс</i> -изомеров, %	Соединение	Соотношение <i>цис/транс</i> -изомеров, %
39a	>98:0 ^a	39j	100:0	39s	100:0
39b	>98:0 ^a	39k	100:0	39t	100:0
39c	>98:0 ^a	391	83:17	39u	100:0
39d	>98:0 ^a	39m	100:0	39v	100:0
39e	74:26 ^a	39n	100:0	39w	100:0
39f	>98:0 ^a	390	100:0	39x	88:12
39g	80:20 ^a	39p	100:0	39y	100:0
39h	30:70 ^a	39q	93:7	39z	100:0
39i	92:8 ^a	39r	100:0		

Соотношение иис/транс-изомеров изоксазолилинов **39а-** [31-36]

^а Указано соотношение соответствующих декомплексованных продуктов (без XT группы)

Показана [33, 36] возможность получения гетероциклов с 2 металлтрикарбонильными группами в составе (соединения **39r–z**). Синтезированные вещества выделены в чистом виде, проанализированы различными методами физико-химического анализа, в ряде случаев выполнен PCA [33–36, 38].

Показана возможность образования дизамещенных изоксазолидинов **40а–с** с (η^6 -фенил)ХТ группой при пятом атоме углерода гетероцикла по реакции 1,3-ДЦ нитронов, синтезированных *in situ* из формальдегида и соответствующих гидроксиламинов, с (η^6 -стирол)ХТ (схема 17) [34]. Установлена полная региоселективность данных реакций.

В литературе также имеется пример внутримолекулярного *цис*-1,3-ДЦ, которое привело к энантиоспецифичному образованию трициклического изоксазолидина **41** с выходом 70%. Декомплексация раствора соединения **41** в хлористом метилене при облучении солнечным светом в присутствии кислорода воздуха давала продукт **42** (схема 18) [39].

1.1.4. ИЗОКСАЗОЛИНЫ

В литературе нами обнаружены только 2 работы, посвященные (арен)ХТ комплексам с изоксазолиновыми кольцами в составе [40, 41]. Описаны [40] реакции 1,3-ДЦ хиральных хромсодержащих диполярофилов с *N*-арилзамещенным нитрилоксидом, протекавшие при комнатной температуре в диоксане с образованием смеси диастереомерных 2-изоксазолинов **43а–с** и **44а–с** с общими выходами на уровне 65–70% (схема 19). Показано, что содержание изомеров **43** в смеси продуктов было значительно выше, чем изомеров **44** (см. соотношение диастереомеров на схеме 19). То есть проведенные реакции протекали с полной региоселективностью и с высокой диастереоселективностью. Полной региоселективностью характеризовалось



 $R^1 = Me, t-Bu, Ph; R^2 = o-TMS-Ph[Cr(CO)_3], Ph[Cr(CO)_3], C_5H_4[Mn(CO)_3]; R^3 = Ph, OEt, OAc, TMS, CN, n-BrC_6H_4, Ph[Cr(CO)_3], C_5H_4[Mn(CO)_3].$

Рис. 2. Эндо-переходное состояние в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения



также 1,3-ДЦ (η⁶-фенил)ХТ комплексов нитронов **37b–d** с метиловым эфиром фенилпропиоловой кислоты **45**, протекавшее в среде толуола при 80°С и приводящее к хромсодержащим 4-изоксазолинам **46а–с** (схема 20) [41].

1.2. N,N-СОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

К пятичленным гетероциклам с 2 атомами азота в составе относят такие классы органических соединений, как имидазолы, пиразолы и их производные.

1.2.1. ИМИДАЗОЛЫ

Проведенное в 1993 г. [13] действие ГКХ на бензимидазол 47 не привело к образованию (арен)-ХТ π -комплекса, а дало в качестве единственного продукта с выходом 20% вещество 48 со связью N–Cr(CO)₅ (схема 21) (сходные результаты были получены при образовании комплекса на основе бензоксазола, см. выше).

Однако получение соединений, содержащих одновременно (арен)ХТ группу и имидазольное кольцо, оказалось возможным за счет других ре-





акций [42, 43]. Целью работы [42] было получение хиральных третичных спиртов с имидазольным фрагментом, для этого было проведено литирование ХТ комплекса 49 в присутствии диаминов (+)-50/(-)-50 с дальнейшим действием электрофилом 51 (схема 22). Продукты данных реакций (+)-52 и (-)-52 [соединение (-)-52 синтезировано по реакции, аналогичной приведенной на схеме 22, в присутствии диамина (-)-50] получены с выходами 69-73% и очень высоким энантиомерным избытком (≥ 99%). Декомплексация соединений (+)-52 и (-)-52 в диэтиловом эфире на воздухе при естественном освешении давала соединения (+)-53 и (-)-53, из которых с высокой энантиоселективностью в несколько стадий были синтезированы целевые вещества.

Описано [43] получение и изучены свойства ионных комплексов, содержащих в своем составе (арен)ХТ группу и имидазольное кольцо. На основе бромидов **54a**, **b** с помощью реакций обмена, протекавших при комнатной температуре, успешно синтезированы новые хромсодержащие ионные жидкости **55a**, **b**, **56a** с выходами 83, 51 и 97% соответственно (схема 23). Синтез соединений **56a**-с также осуществляли реакцией ГКХ со свободными от ХТ группы соответствующими ионными жидкостями в среде диоксана, однако в случае соединений **56a**, **b** реакции протекали с весьма низкими выходами, а вещество **56c**, полученное с выходом 42%, не удалось отделить от исходных компонентов. Также показано получение рутениевого комплекса с имидазолиновым кольцом **57**.

В литературе также имеются примеры металлокомплексов на основе платины [44] и марганца [45], содержащие в молекулах (арен)ХТ кольцо и 2-имидазолиновый заместитель.

1.2.2. ИМИДАЗОЛИДИНЫ

Получены хиральные молекулы с (арен)ХТ группами и имилазолилиновыми (тетрагилроимидазольными) кольцами в составе [46-50]. Показано [46, 47], что реакции (п⁶-бензальдегид)ХТ **33d** с хиральными диаминами 58а-е приводят к образованию моно- и бициклических хромсодержащих имидазолидинов 59а-е с выходами 83-95%, дальнейшее взаимодействие которых с BuLi в среде ТГФ и электрофильными агентами RX приводит к орто-замещенным комплексам 60а-к с очень высокой диастереоселективностью и хорошими выходами (схема 24), однако в случае менее стерически затрудненных соединений 59а-с образуются также мета- и пара-аналоги. Показано, что гидролиз гетероциклов 60а-к дает выход к гомохиральным альдегидам 8а, с-д.

Продуктами реакции [48, 49] альдегидов 8а, b, h с диаминами 58а, c (схема 25) являются имидазолидины 60b, l–n, полученные в виде диастереомерных смесей. Соединения 60b, l синтезированы также при взаимодействии свободных от XT







группы имидазолидинов с ГКХ или (нафталин)-XT [48]. Показано [49], что из веществ **60m**, **n** возможно получить XT производные стирола с имидазолидиновыми заместителями в ароматическом кольце (схема 25).

В результате действия ГКХ на бициклический имидазолидин **62** с ареновым заместителем получен [50] (арен)ХТ комплекс **63** с выходом 35% и диастереомерным избытком 84%, кислотный гидролиз которого давал альдегид **64**. На основе соединения **64** далее в несколько стадий синтезирован алкалоид (–)-лазубин (I) (схема 26).

Известны также комплексы рутения, содержащие в своем составе (арен)ХТ группу и имидазолидиновое кольцо, которые были успешно применены в качестве катализаторов в широком ряду процессов метатезиса [51].

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 6 2022

1.2.3. ИМИДАЗОЛИДИНОНЫ, ИМИДАЗОЛИНОНЫ

Показано [52], что из свободных от металла бициклических имидазолидинонов *анти-* и *син-***65** при комплексообразовании с ГКХ в среде кипящих бутилацетата и октана получены хромсодержащие соединения *анти-* и *син-***66** (схема 27). Синтезированные вещества далее подвергали последовательным реакциям депротонирования *трет*-бутиллитием и электрофильного присоединения широкого спектра реагентов RX с образованием в качестве основных продуктов соединений **67а-і** и **68а–е**. Из продуктов **67а**, **g** и **68а**, **d** в реакциях с *пара-*толуолсульфокислотой были получены имидазолиноны с (арен)ХТ заместителями **69а**, **b** и **70а**, **b**. Хромсодержащие продукты [52] получены с высокими выходами, выделены в чистом





8a, **c**-**g**, R = Me (**a**), Br (**c**), Me₃Si (**d**), Me₃Sn (**e**), Ph₂P (**f**), PhS (**g**); **58a**-**e**, **59a**-**e**, R¹ = Me, R² = Ph (**a**); R¹ = CH(Ph)(Me); R² = H (**b**); R¹ = Me, R² + R² = (CH₂)₄ (**c**); R¹ = (CH₂)₂OMe, R² + R² = (CH₂)₄ (**d**); R¹ + R² = (CH₂)₃ (**e**); **60a**-**k**, R = R¹ = Me, R² = Ph (**a**); R = Me, R¹ = CH(Ph)(Me), R² = H (**b**); R = R¹ = Me, R² + R² = (CH₂)₄ (**c**); R = Me, R¹ = (CH₂)₂OMe, R² + R² = (CH₂)₄ (**d**); R = Me, R¹ + R² = (CH₂)₃ (**e**); R = Br, R¹ = (CH₂)₂OMe, R² + R² = (CH₂)₄ (**f**); R = Me₃Si, R¹ = (CH₂)₂OMe, R² + R² = (CH₂)₄ (**g**); R = Me₃Si, R¹ + R² = (CH₂)₃ (**h**); R = Me₃Sn, R¹ + R² = (CH₂)₃ (**i**); R = Ph₂P, R¹ + R² = (CH₂)₃ (**j**); R = PhS, R¹ + R² = (CH₂)₃ (**k**); RX = MeI, (CH₂Br)₂, Me₃SiCl, Me₃SnCl, Ph₂PCl, (PhS)₂.



8a, **b**, **h**, R = Me(a), OMe(**b**), C(O)H(**h**); **58a**, **c**, $R^1 = Ph(a)$, $R^1 + R^1 = (CH_2)_4(c)$; **60b**, **l**-**n**, $R^1 + R^1 = (CH_2)_4$, R = Me(b), OMe(**l**); R = C(O)H, $R^1 = Ph(m)$, $R^1 + R^1 = (CH_2)_4(n)$.

Схема 26







67а-i, R = Me (**a**), Ph₂C(OH) (**b**), C(O)H (**c**), C(O)NHPh (**d**), SiMe₃ (**e**), Ph₂P (**f**), SMe (**g**), SnMe₂ (**h**), D (**i**); **68а-e**, R = Me (**a**), C(O)H (**b**), C(O)NHPh (**c**), SMe (**d**), D (**e**); **69а**, **b**, **70а**, **b**, R = Me (**a**), SMe (**b**). Pearentia и условия: *i*, Cr(CO)₆ (1.1 экв), BuOAc (7 экв), октан, Δ, 24 ч; *ii*, 1. *t*-BuLi (1.1 экв), TГФ, -78°C, 1 ч; 2. RX, -78°C, rt. RX = MeI, Ph₂CO, ДМФА, PhNCO, Me₃SiCl, Ph₂PCl, (SMe)₂, Me₃SnCl, CD₃(OD)₃.

виде флеш-хроматографией, охарактеризованы ИК-, ЯМР-спектроскопией, масс-спектрометрией, для соединения **67g** проведен РСА.

По реакции этерификации, протекавшей между хромсодержащим спиртом и кислотой с имидазо-

лидиндионовым кольцом, получен [53] трейсер (компонент иммуноанализа) дифенилгидантоина 71 (лекарственного препарата, используемого при лечении эпилепсии) (схема 28). Применение подобных веществ в качестве биозондов, компо-







нентов иммуноанализа прежде всего связано с наличием очень интенсивных полос поглощения карбонильных групп XT фрагмента в средней ИКобласти, что позволяет производить чувствительное детектирование даже в сложных биологических матрицах [54].

1.2.4. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛА

Стереоселективно получен трициклический 1-пиразолин в результате циклоприсоединения хромсодержащего диполярофила 72 и диазометана (схема 29) [55]. Продукт реакции 73, полученный с выходом 92%, охарактеризован РСА, который показал, что метильный и сложноэфирный фрагменты располагаются в транс-положении относительно друг друга. Декомплексация под действием УФ-облучения данного соединения привела к количественному образованию соответствующего свободного пиразолина 74. Показано, что аналогичный процесс с участием диполярофила, не содержащего ХТ фрагмент, приводит к диастереоселективному получению продукта с иис-расположением Ме и С(О)ОМе групп. Следовательно, наличие XT группы в исходном соединении полностью меняет диастереоселективность процесса.

С выходом 63% в результате однореакторного синтеза из (η^6 -хлорбензол)ХТ, замещенного пропаргилового спирта **75** и метилгидразина синтезирован 2-пиразолин **76** (схема 30) [56]. Показано, что в данном процессе под действием каталитической системы на основе комплекса палладия и йодида меди(I) происходит образование хромсодержащего производного пропаргилового спирта, которое в присутствии триэтиламина изомеризуется в енон и претерпевает реакцию присоединения-циклоконденсации Михаэля под действием метилгидразина.

Получены серу- и селенсодержащие (арен)ХТ производные пиразола [57]. Реакции конденсации альдегидов **77а–d** с (арен)ХТ производным анилина **78а** или *п*-метиланилина **78b**, приводившие к продуктам **79а–f** с высокими выходами (70–90%), протекали в соответствии со схемой 31. При кипячении соединений **79а–f** с ацетатами металлов в среде этанола получены целевые димерные хелатные комплексы цинка, кадмия, никеля и ртути.

К примерам других соединений, содержащих в составе одновременно (арен)ХТ фрагмент и пиразольное кольцо, можно отнести цинковые и кадмиевые комплексы [58].

Получен ряд бициклических индазолов (бензопроизводных пиразола) с ХТ группой, координированной на бензольном кольце [12]. Исходя из свободных от металла индазолов **80** и **81**, при их взаимодействии с ГКХ с выходами 60 и 92% соответственно синтезированы соединения **82** и **83**, которые далее подвергали металлированию под действием BuLi и дальнейшему взаимодействию с электрофильными агентами RX (схема 32). При этом из индазола **82** получена смесь изомерных хромсодержащих гетероциклов **84–86**, из которой









77a–d, $R^1 = Ph$, X = S (**a**), Se (**b**); $R^1 = i$ -Pr, X = S (**c**), Se (**d**); **78a**, **b**, $R^2 = H$ (**a**), Me (**b**); **79a–f**, $R^1 = Ph$, X = S, $R^2 = H$ (**a**); $R^1 = Ph$, X = Se, $R^2 = H$ (**b**); $R^1 = Ph$, X = S, $R^2 = Me$ (**c**); $R^1 = i$ -Pr, X = S, $R^2 = H$ (**d**); $R^1 = i$ -Pr, X = Se, $R^2 = H$ (**e**); $R^1 = i$ -Pr, X = S, $R^2 = Me$ (**f**).

методами колоночной хроматографии удалось в чистом виде выделить продукты 84, 85. Реакции соединения 83 с бутиллитием и электрофильными агентами приводили к получению замещенных в положении C⁷ продуктов 87а–с, а также свободных от XT группы продуктов 88а и 88b. Свободный от металла индазол 89 также получен при декомплексации гетероцикла 84. Отмечено, что попытки построения индазольного кольца из (арен)XT комплекса, содержащего гидразиновый и диоксолановый фрагменты, привели к получению σ -, а не π -хромсодержащего производного индазола.

Среди других пятичленных азотсодержащих гетероциклов с двумя и более атомами, отличными от углерода, и (арен)ХТ группами в составе есть также соединения с N–Si–O [59], B–N–Si [60], N–B–O и N–B–N фрагментами [61].

2. ПРОИЗВОДНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ АЗИНОВ С (η⁶-АРЕН)-ХРОМТРИКАРБОНИЛЬНЫМИ ГРУППАМИ

Гетероциклические азины с (арен)ХТ группами и их производные в меньшей степени представлены в литературе, чем их пятичленные аналоги. В основном они являются гидрированными производными (в том числе бензопроизводными) 1,3- и 1,4-оксазинов, а также 1,3- и 1,4-диазинов и относятся к оксазинанам, дигидробензоксазинам, морфолинам, феноксазинам, производным пиперазина и пиримидина.

2.1. N,O-СОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

2.1.1. ОКСАЗИНАНЫ И ДИГИДРО-БЕНЗОКСАЗИНЫ

Шестичленные (арен)ХТ производные гетероциклов с N–С–О связями, как и их пятичленные аналоги (см. выше), можно получить реакцией между свободными от ХТ группы гетероциклами и ТАХТ (метод a), а также в результате конденсации хромсодержащих аминоспиртов с карбонильными соединениями (метод b). Среди таких производных известны комплексы на основе оксазинанов (тетрагидро-1,3-оксазинов) **90a**, **b**, **91** (схема 33) [27, 28, 62] и бициклических соединений — дигидро-3,1-бензоксазинов **92a–k** (схема 34) [63–65].

N-(Арен)ХТ комплексы **90а**, **b** и C(2)-(арен)-ХТ производное **91** [28] получали методом *a* из соответствующих гетероциклов и ТАХТ при нагревании в среде диоксана (схема 33). Наименее ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 6 2022



ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 6 2022





R = H (a), Ph (b). Реагенты и условия: *a*, (NH₃)₃Cr(CO)₃, 120°С, диоксан; *b*, толуол, 120°С.

стерически затруднённый продукт **90а** удалось получить также альтернативным методом *b* [27].

В свою очередь, большинство хромсодержащих дигидро-3,1-бензоксазинов **92а–k** получено как методом a, так и методом b [63] (схема 34). Исключение составили реакции ТАХТ с дигидро-3,1-бензоксазинами, содержащими проп-1-ен-1-ил, фуран-2-ил и пиридин-2-ил в качестве заместителей, в этих случаях образование целевого продукта не происходило. Те из хромсодержащих дигидробензоксазинов, для которых заместители R¹ и R² различны (соединения **92b**, c , f–k), получены [63] в виде диастереомерных смесей, из которых колоночной хроматографией удалось вы-

делить в чистом виде преобладающие *транс*-диастереомеры (изомеры с различным расположением XT группы и заместителя R² относительно дигидробензоксазинового фрагмента). Полученные вещества охарактеризованы различными методами физико-химического анализа, для ряда из них проведен PCA [27, 62–65].

2.1.2. МОРФОЛИНЫ

Продемонстрирована способность (арен)ХТ комплексов, содержащих замещенный пропаргиловый радикал, претерпевать ионизацию под действием кислот Льюиса и далее реагировать с нуклеофильными ловушками, в частности морфолином (тетрагидро-1,4-оксазином) (93) (схема 35)





92а-k, R¹ = H, R² = H (**a**), Me (**b**), Ph (**c**); R¹ = R² = Me (**d**); R¹ + R² = (CH₂)₅ (**e**); R¹ = Me, R² = Et (**f**); R¹ = H, R² = Et (**g**), Bu (**h**), проп-1-ен-1-ил (**i**), фуран-2-ил (**j**), пиридин-2-ил (**k**). Реагенты и условия: *a*, (NH₃)₃Cr(CO)₃, 120°C, диоксан; *b*, MgSO₄ (безвод.), ТГФ, Δ.

Схема 35



 $R = Me(a), Cl(b); TMSOTf = Me_3SiOSO_3CF_3.$

[66]. Отмеченные реакции протекали через стадию образования замещенных α-пропаргиловых катионов, взаимодействие которых с морфолином (93) приводило к получению целевых комплексов 94а, b как основных диастереомеров, содержание которых в диастереомерных смесях, установленное с помощью ¹Н ЯМР-спектроскопии, составляло 97-99%.

Показано [67], что действие замещенного амида лития и галогенпроизводных RX в присутствии каталитической системы на основе палладия позволяет проводить функционализацию подвижных бензильных протонов ХТ комплекса морфолина 95, что приводит к образованию продуктов 96а-h в большинстве случаев с высокими значениями выходов и энантиоселективности (схема 36). На примере соединений 96а-d показано, что выдерживание их растворов на воздухе при естественном освещении позволяет получить соответствующие свободные от XT группы продукты 97а-d. Получение данных соединений возможно и при выдерживании в тех же условиях концентрированной реакционной смеси, полученной после стадии арилирования соединения 95 (схема 36).

2.1.3. ФЕНОКСАЗИНЫ

Еще одной группой шестичленных (арен)ХТ производных N,О-содержащих гетероциклов являются трициклические соединения – феноксазины [68]. Также представлены их серосодержащие аналоги – фенотиазины с (арен)ХТ кольцом. Показано, что реакции хиральных фторзамещенных (арен)ХТ производных диоксоланов 98а, b с соединениями 99а-с под действием гидрида натрия в присутствии краун-эфира приводят к хромсодержащим продуктам 100а-d, выдерживание которых в среде кипящего толуола в течение 2 ч

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 6 2022

способствует диастереоселективной миграции ХТ группы в феноксазиновое/фенотиазиновое бензольное кольцо (схема 37). Образующиеся при этом продукты 101а-d имеют высокие выходы и энантиоселективность на уровне 85-95%.

2.2. N.N-СОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

Среди шестичленных комплексов с двумя атомами азота и (арен)ХТ группой в литературе найдены сведения о таких соединениях, как пиперазины (гексагидропиразины, гексагидро-1,4-диазины) [67], пиперазиноны [69–71] и производные пиримидина (1,3-диазина) [72–77].

Пиперазин с (η⁶-бензил)ХТ группой при атоме азота 102 получен с высоким выходом при взаимодействии ГКХ с соответствующим гетероциклом (схема 38) [67]. В процессах, аналогичных описанным выше, проведено замещение одного из метиленовых водородов бензильной группы соединения 102 на фенил с образованием пиперазина 103, энантиомерный избыток реакции составил 88%.

Из антишистосомозного препарата празиквантела 104 и ГКХ получены диастереомерные пиперазиноны 105 и 106 в среде дибутилового эфира и ТГФ (схема 39) [69].

Соединения охарактеризованы различными методами физико-химического анализа, для продукта 106 проведен РСА. Установлен высокий антишистосомозный эффект исследуемых комплексов in vitro, показана их хорошая стабильность в плазме человеческой крови. Вещества 105 и 106 исследованы [70] непосредственно внутри организмов, вызывающих шистосомоз, с помощью масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой и впервые использованной комбинацией методов рентгеновской флуоресценции и ИК-





Реагенты и условия: *i*, Cr(CO)₆, диоксан, ТГФ, 120°С, 2 дня, 94%; *ii*, RX, LiN(TMS)₂, [Pd/L*] кат., PMDTA, толуол/ТГФ; *iii*, *hv*, воздух.

абсорбционной микроскопии, которые показали целостность XT фрагмента внутри паразитов. Несмотря на малоуспешные *in vivo* испытания данных препаратов [71], отмечено, что подобные исследования являются важным стимулом для использования металлотрикарбонильных комплексов в медицинской химии [70, 71].

Синтезирован трициклический планарный хиральный гетероцикл 107 реакцией конденсации

хромсодержащего альдегида **8f** и 1,8-диаминнафталина (схема 40) [72]. Выход продукта за 12 ч реакции составил 85%. Его дальнейшая последовательная обработка *трет*-бутилатом калия и йодистым метилом позволила получить хиральный N-метилзамещенный комплекс **108** с выходом 95%. Полученные соединения успешно применены в качестве катализаторов гидроборирования замещенных стиролов [72].



98a, **b**, $R^1 = Me(a)$, H(b); **99a–c**, X = O, $R^2 = H(a)$, Me(b); X = S, $R^2 = H(c)$; **100a–d**, **101a–d**, X = O, $R^1 = Me$, $R^2 = H(a)$; X = O, $R^1 = R^2 = H(b)$; X = O, $R^1 = H$, $R^2 = Me(c)$; X = S, $R^1 = R^2 = H(d)$.

В результате реакций сочетания нуклеозидов **109а**, **b** и (арен)ХТ комплексов алкинов **110а**, **b** на палладиевых катализаторах получены [73] хромсодержащие соединения **111а–с** с тиминовым кольцом в составе, являющиеся перспективными соединениями тонкого органического синтеза (схема 41). К производным пиримидина с (арен)ХТ заместителем в боковой цепи также можно отнести мономеры пептидных нуклеиновых кислот (ПНК) с молекулой тимина в качестве азотистого основания и (η⁶-фенил)ХТ группами в составе [54, 74–77]. Пример таких соединений – вещество **112**. Получение хромсодержащих ПНК возможно реак-







цией конденсации между кислотой, содержащей (арен)ХТ фрагмент, и соединения с аминогруппой [74], а также в результате реакции Уги [75–77].

Кроме сведений о N,O- и N,N-содержащих производных азинов, в литературе найдены примеры шестичленных циклических соединений с (арен)-ХТ группами и атомами азота и бора в составе [61, 78–80].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Азотсодержащие гетероциклические соединения с двумя и более гетероатомами, обладающие (арен)ХТ фрагментами, представляют большую и разнообразную группу веществ, для которой характерно наличие XT заместителя либо в боковой цепи гетероцикла, либо в карбоциклическом кольце конденсированного производного. Наиболее распространенными методами получения таких веществ являются реакции ГКХ или его производных с уже сформированным аренсодержащим гетероциклом, а также процессы конденсации, циклоприсоединения с участием хромсодержащих компонентов, приводящие к образованию гетероциклического кольца. Наличие объемной стереонаправляющей XT группы и гетероциклического фрагмента в одной молекуле обеспечивает большой потенциал для разработки методов применения подобных комплексов в биологии, медицине, тонком органическом синтезе. Большая часть исследуемых веществ уже зарекомендовала себя в качестве компонентов для проведения высокостереоселективных реакций.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, проект № 0729-2020-0039 в рамках базовой части государственного задания.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гришина Наталия Юрьевна, ORCID: https:// orcid.org/0000-0003-2258-496X

Сазонова Елена Васильевна, ORCID: https:// orcid.org/0000-0003-1372-1096

Артемов Александр Николаевич, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4751-3770

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 6 2022



ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Rosillo M., Dominguez G., Perez-Castells J. Chem. Soc. Rev. 2007, 36, 1589–1604. doi 10.1039/b606665h
- Transition Metal Arene π-Complexes in Organic Synthesis and Catalysts. Ed. E.P. Kündig. Berlin: Springer-Verlag, 2004, 7. doi 10.1007/b76615
- 3. Pape A.R., Kaliappan K.P., Kündig E.P. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2917–2940. doi 10.1021/cr9902852
- 4. Schmalz H.-G., Dehmel F. *Transition Metals for Organic Synthesis*. 2nd Edn. Eds. M. Beller, C. Bolm. Weinheim: Wiley-VCH, 2004, *1*, 601–617. doi 10.1002/9783527619405
- Davies S.G., McCarthy T.D. Comprehensive Organometallic Chemistry II. Eds. E.W. Abel, F.G.A. Stone, G. Wilkinson. Oxford: Pergamon, 1995, 12, 1039– 1070. doi 10.1016/B978-008046519-7.00135-0
- Semmelhack M.F. Comprehensive Organometallic Chemistry II. Eds. E.W. Abel, F.G.A. Stone, G. Wilikinson. Oxford: Pergamon, 1995, 12, 979–1015. doi 10.1016/B978-008046519-7.00133-7
- Semmelhack M.F. Comprehensive Organometallic Chemistry II. Eds. E.W. Abel, F. G.A. Stone, G. Wilikinson. Oxford: Pergamon, 1995, 12, 1017– 1038. doi 10.1016/B978-008046519-7.00134-9
- Chinchilla R., Najera C., Yus M. Chem. Rev. 2004, 104, 2667–2722. doi 10.1021/cr020101a
- Joule J.A., Mills K. *Heterocyclic Chemistry*. 5th Edn. Chichester: Blackwell Publishing Ltd, 2010, 629–664.
- Katritzky A.R., Ramsden C.A., Joule J.A., Zdankin V.V. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*. 3rd Edn. Oxford: Elsevier, **2010**. doi 10.1016/C2009-0-05547-0
- 11. Wolfgramm R., Laschat S. J. Organometal. Chem. **1999**, 575, 141–144. doi 10.1016/S0022-328X(98)00987-5

- Da Costa M.R.G., Curto M.J.M., Davies S.G., Duarte M.T., Resende C., Teixeira F.C. J. Organometal. Chem. 2000, 604, 157–169. doi 10.1016/S0022-328X(00)00215-1
- Prokesova M., Toma S. Chem. Papers. 1993, 47, 314– 316.
- Fretzen A., Ripa A., Liu R., Bernardinelli G., Kündig E.P. Chem. Eur. J. 1998, 4, 251–259. doi 10.1002/(SICI)1521-3765(19980210)4:2<251::AID-CHEM251>3.0.CO;2-9
- Bernardinelli G., Gillet S., Kündig E.P., Liu R., Ripa A., Saudan L. *Synthesis*. 2001, *13*, 2040–2054. doi 10.1055/s-2001-17704
- Ylijoki K.E.O., Lavy S., Fretzen A., Kündig E.P. Organometallics. 2012, 31, 5396–5404. doi 10.1021/ om300427j
- Djukic J.-P., Maisse-Francüois A., Pfeffer M., Dötz K.H., DeCian A., Fischer J. *Organometallics*. 2000, *19*, 5484–5499. doi 10.1021/om0006920
- Tweddell J., Hoic D.A., Fu G.C. J. Org. Chem. 1997, 62, 8286–8287 doi 10.1021/jo971757k
- Overman L.E., Owen C.E., Zipp G.G. Angew. Chem., Int. Ed. 2002, 41, 3884–3887. doi 10.1002/1521-3773(20021018)41:20<3884::AID-ANIE3884>3.0.CO;2-0
- Werlé C., Le Goff X.-F., Djukic J.-P. J. Organomet. Chem. 2014, 751, 754–759. 10.1016/ j.jorganchem.2013.07.070
- Overman L.E., Owen C.E., Pavan M.M. Org. Lett. 2003, 5, 1809–1812. doi 10.1021/ol0271786
- 22. Davies S.G., Goodfellow C.L. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1989, 192–194. doi 10.1039/P19890000192
- Bromley L.A., Davies S.G., Goodfellow C.L. Tetrahedron Asymmetry. 1991, 2, 139–156. doi 10.1016/S0957-4166(00)80533-9
- Besson L., Le Bail M., Aitken D.J., Husson H.-P., Rose-Munch F., Rose E. *Tetrahedron Lett.* 1996, *37*, 3307–3308. doi 10.1016/0040-4039(96)00520-5
- Woodgate P.D., Singh Y., Rickard C.E.F. J. Organomet. Chem. 1998, 560, 197–209. doi 10.1016/S0022-328X(98)00492-6
- Habib O.M.A., Zhao-Karger Z., Abdelhamid I.A., Wartchow R., Butenschön H. *Eur. J. Org. Chem.* 2010, 6072–6083. doi 10.1002/ejoc.201000758
- Артемов А.Н., Сазонова Е.В., Крылова Н.А., Зверева Е.А., Печень Н.А., Фукин Г.К., Черкасов А.В., Фаерман В.И., Гришина Н.Ю. *Изв. АН. Сер. хим.* 2018, 67, 884–892. [Artemov A.N., Sazonova E.V., Krylova N.A., Zvereva E.A., Pechen N.A., Fukin G.K.,

Cherkasov A.V., Faerman V.I., Grishina N.Yu. *Russ. Chem. Bull.* **2018**, *67*, 884–892.] doi 10.1007/s11172-018-2153-0

- Артемов А.Н., Сазонова Е.В., Аксенова Н.А., Фукин Г.К., Черкасов А.В., Фаерман В.И., Гришина Н.Ю. *Изв. АН. Сер. хим.* 2019, *68*, 1548–1554. [Artemov A.N., Sazonova E.V., Aksenova N.A., Fukin G.K., Cherkasov A.V., Faerman V.I., Grishina N.Yu. *Russ. Chem. Bull.* 2019, *68*, 1548–1554.] doi 10.1007/s11172-019-2590-4
- Semmelhack M.F., Knochel P., Singleton T. Tetrahedron Lett. 1993, 34, 5051–5054. doi 10.1016/ S0040-4039(00)60673-1
- Kamikawa K., Tachibana A., Sugimoto S., Uemura M. Org. Lett. 2001, 3, 2033–2036. doi 10.1021/ol010076f
- Mukai C., Cho W.J., Kim I.J., Hanaoka M. *Tetrahedron* Lett. **1990**, *31*, 6893–6896. doi 10.1016/S0040-4039(00)97200-9
- Mukai C., Kim I.J, Cho W.J., Kido M., Hanaoka M. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1993, 2495–2503. doi 10.1039/P19930002495
- Артемов А.Н., Сазонова Е.В., Заровкина Н.Ю. Изв. АН. Сер. Хим. 2013, 62, 1382–1387. [Artemov A.N., Sazonova E.V., Zarovkina N.Yu. Russ. Chem. Bull. 2013, 62, 1382–1387.] doi 10.1007/s11172-013-0197-8
- Артемов А.Н., Сазонова Е.В., Маврина Е.А., Заровкина Н.Ю. Изв. АН. Сер. Хим. 2012, 61, 2059–2064. [Artemov A.N., Sazonova E.V., Mavrina E.A., Zarovkina N.Yu. Russ. Chem. Bull. 2012, 61, 2076–2081.] doi 10.1007/s11172-012-0290-4
- Заровкина Н.Ю., Сазонова Е.В., Артемов А.Н., Фукин Г.К. Изв. АН. Сер. Хим. 2015, 64, 923–929.
 [Zarovkina N.Yu., Sazonova E.V., Artemov A.N., Fukin G.K. Russ. Chem. Bull. 2015, 64, 923–929.] doi 10.1007/s11172-015-0956-9
- Гришина Н.Ю., Сазонова Е.В., Артемов А.Н., Фукин Г.К., Фаерман В.И. *Изв. АН. Сер. хим.* 2017, 66, 313–319. [Grishina N.Yu., Sazonova E.V., Artemov A.N., Fukin G.K., Faerman V.I. *Russ. Chem. Bull.* 2017, 66, 313–319.] doi 10.1007/s11172-017-1733-8
- Заровкина Н.Ю., Сазонова Е.В., Артемов А.Н. *ЖОрХ.* 2014, 50, 1044–1048. [Zarovkina N.Yu., Sazonova E.V., Artemov A.N. Russ. J. Org. Chem. 2014, 50, 1028–1032.] doi 10.1134/S1070428014070161
- Fukin G.K., Cherkasov A.V., Zarovkina N.Yu., Artemov A.N. *ChemistrySelect.* 2016, *1*, 5014–5018. doi 10.1002/slct.201601100
- Baldoli C., Buttero P.D., Licandro E., Maiorana S., Papagni A. *Tetrahedron Asymmetry*. **1995**, *6*, 1711– 1717. doi 10.1016/0957-4166(95)00217-D

- Baldoli C., Buttero P.D., Maiorana S., Zecchi G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2529–2532. doi 10.1016/ S0040-4039(00)60460-4
- Заровкина Н.Ю., Сазонова Е.В., Артемов А.Н., Фукин Г.К. Изв. АН. Сер. Хим. 2014, 63, 970–975.
 [Zarovkina N.Yu., Sazonova E.V., Artemov A.N., Fukin G.K. Russ. Chem. Bull. 2014, 63, 970–975.] doi 10.1007/s11172-014-0535-5
- Abecassis K., Gubson S.E., Martin-Fontecha M. *Eur. J. Org. Chem.* 2009, 1606–1611. doi 10.1002/ ejoc.200900007
- Moret M.-E., Chaplin A.B., Lawrence A.K., Scopelliti R., Dyson P.J. Organometallics. 2005, 24, 4039– 4048. doi 10.1021/om050283+
- Pérez V., Barnes S.S., Fontaine F.G. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2014, *33*, 5698-5702. doi 10.1002/ejic.201402691
- Djukic J.-P., Michon C., Berger A., Pfeffer M., DeCian A., Kyritsakas-Gruber N. J. Organometal. Chem. 2006, 691, 846–858. doi 10.1002/ejic.201402691
- Alexakis A., Kanger T., Mangeney P., Rose-Munch F., Perrotey A., Rose E. *Tetrahedron Asymmetry*. **1995**, 6, 47–50. doi 10.1016/0957-4166(94)00348-F
- Alexakis A., Tomassini A., Andrey O., Bernardinelli G. *Eur. J. Org. Chem.* 2005, 1332–1339. doi 10.1002/ ejoc.200400662
- Alexakis A., Mangeney P., Marek I. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 8288–8290. doi 10.1021/ja00047a049
- Rose-Munch F., Gagliardini V., Perrotey A., Tranchier J.-P., Rose E., Mangeney P., Alexakis A., Kanger T., Vaissermann J. *Chem. Commun.* 1999, 2061– 2062. doi 10.1039/A906043J
- 50. Ratni H., Kündig E.P. Org. Lett. **1999**, *1*, 1997–1999. doi 10.1021/ol991158v
- Vinokurov N., Garabatos-Perera J.R., Zhao-Karger Z., Wiebcke M., Butenschön H. Organometallics. 2008, 27, 1878–1886. doi 10.1021/om701242t
- Wilson-Konderka C., Doxtator K., Metallinos C. Adv. Synth. Catal. 2016, 358, 2599-2603. doi 10.1002/ adsc.201600369
- 53. Varenne A., Vessières A., Brossier P., Jaouen G. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1994, 84, 81–92.
- 54. Биометаллоорганическая химия. Ред. Ж. Жауэна. Москва: Бином. 2015. [Bioorganometallics: Biomolecules, Labeling, Medicine. 2nd Edn. Ed. G. Jaouen. Weinheim: Willey-VCH, 2005.]
- Mercier P.R., Douglade J., Vebrel J. Acta Crystallogr., Sect. C. 1983, 39, 1177–1180. doi 10.1107/ S0108270183007829
- Muller T.J.J., Ansorge M., Aktah D. Angew. Chem., Int. Ed. 2000, 39, 1253–1256. doi 10.1002/ ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 6 2022

(SICI)1521-3773(20000403)39:7<1253::AID-ANIE1253>3.0.CO;2-X

- Uraev A.I., Nivorozhkin A.L., Frenkel A.S., Konstantinovsky L.E., Magomedov G.K.-I., Garnovsky A.D. J. Organometal. Chem. 1989, 368, 303–314. doi 10.1016/0022-328X(89)85408-7
- Murugesapandian B., Roesky P.W. Z. Anorg. Allg. Chem. 2011, 637, 1818–1823. doi 10.1002/zaac.201100355
- Chung T.-M., Lee Y.-A., Chung Y.K., Jung I.N. Organometallics. 1990, 9, 1976–1979. doi 10.1021/ om00156a046
- Köster R., Seidel G., Krüger C., Müller G., Jiang A., Boese R. *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 2075–2083. doi 10.1002/cber.19891221106
- 61. Goetze R., Nöth H. J. Organometal. Chem. **1978**, 145, 151–156. doi 10.1016/S0022-328X(00)91120-3
- Фукин Г.К., Баранов Е.В., Черкасов А.В., Румянцев Р.В., Артемов А.Н., Сазонова Е.В. Координац. хим. 2019, 45, 584–592. [Fukin G.K., Baranov E.V., Cherkasov A.V., Rumyantcev R.V., Artemov A.N., Sazonova E.V. Russ J. Coord. Chem. 2019, 45, 680–688.] doi 10.1134/S0132344X19090044
- Сазонова Е.В., Артемов А.Н., Фаерман В.И., Аксенова Н.А., Тимофеева А.А., Зайцева Ю.А., Сомов Н.В., Гришина Н.Ю. *Изв. АН. Сер. хим.* 2021, 70, 171–178. [Sazonova E.V., Artemov A.N., Faerman V.I., Aksenova N.A., Timofeeva A.A., Zaytseva Y.A., Somov N.V., Grishina N.Yu. *Russ. Chem. Bull.* 2021, 70, 171–178.] doi 10.1007/s11172-021-3073-y
- Fukin G.K., Cherkasov A.V., Rumyantcev R.V., Grishina N.Yu., Sazonova E.V., Artemov A.N., Stash A.I. *Mendeleev Commun.* 2019, 29, 346–348. doi 10.1016/j.mencom.2019.05.036
- Fukin G.K., Cherkasov A.V., Baranov E.V., Rumyantcev R.V., Sazonova E.V., Artemov A.N. *ChemistrySelect.* 2019, *4*, 10976–10982. doi 10.1002/ slct.201901394
- Netz A., Polborn K., Muller T.J.J. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 3441–3453. doi 10.1021/ja0037116
- McGrew G.I., Stanciu C., Zhang J., Carroll P.J., Dreher S.D., Walsh P.J. Angew. Chem., Int. Ed. 2012, 51, 11510–11513. doi 10.1002/anie.201201874
- Mori A., Kinoshita S., Furusyo M., Kamikawa K. *Chem. Commun.* 2010, 46, 6846–6848. doi 10.1039/ c0cc00836b
- Patra M., Ingram K., Pierroz V., Ferrari S., Spingler B., Gasser R.B., Keiser J., Gasser G. *Chem. Eur. J.* 2013, 19, 2232–2235. doi 10.1002/chem.201204291

- Clède S., Cowan N., Lambert F., Bertrand H.C., Rubbiani R., Patra M., Hess J., Sandt C., Trcera N., Gasser G., Keiser J., Policar C. *ChemBioChem.* 2016, 17, 1004–1007 doi 10.1002/cbic.201500688
- Patra M., Ingram K., Leonidova A., Pierroz V., Ferrari S., Robertson M.N., Todd M.H., Keiser J., Gasser G. J. Med. Chem. 2013, 56, 9192–9198. doi 10.1021/jm401287m
- 72. Son S.U., Jang H.-Y., Lee I.S., Chung Y.K. Organometallics. 1998, 17, 3236–3239. doi 10.1021/ om980228j
- 73. Etheve-Quelquejeu M., Tranchier J.-P., Rose-Munch F., Rose E., Naesens L., De Clercq E. Organometallics. 2007, 26, 5727–5730 doi 10.1021/ om700674v
- Hess A., Metzler-Nolte N. Chem. Commun. 1999, 885– 886. doi 10.1039/A901561B

- Baldoly C., Maiorana S., Licandro E., Zinzalla G., Perdicchia D. Org. Lett. 2002, 4, 4341–4344. doi 10.1021/ol026994a
- Baldoly C., Giannini C., Licandro E., Maiorana S., Zinzalla G. Synlett. 2004, 6, 1044–1048. doi 10.1055/ s-2004-822886
- Baldoly C., Cerea P., Giannini C., Licandro E., Rigamonti C., Maiorana S. *Synlett.* 2005, *13*, 1984– 1994. doi 10.1055/s-2005-871950
- 78. Ashe A.J., Fang X., Fang X., Kampf J.W. Organometallics. 2001, 20, 5413–5418. doi 10.1021/ om0106635
- Rohr A.D., Kampf J.W., Ashe A.J. Organometallics.
 2014, 33, 1318–1321 doi 10.1021/om401077k
- 80. Huttner G., Krieg B. Chem. Ber. 1972, 105, 3437-3444.

The Derivatives of Azoles and Heterocyclic Azines with (η⁶-Arene)tricarbonylchromium Substitutes

N. Yu. Grishina*, E. V. Sazonova, and A. N. Artemov

Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, prosp. Gagarina, 23/5, Nizhny Novgorod, 603950 Russia *e-mail: zarovkinan@mail.ru

Received December 10, 2021; revised December 17, 2021; accepted December 20, 2021

The review at first presents and summarizes the methods for the preparation, properties and the ways of application of five- and six-membered heterocyclic compounds with two heteroatoms one of which is nitrogen containing (η^6 -arene)tricarbonylchromium fragments. Much attention is paid to highly selective processes, the occurrence of which is due to the presence of a tricarbonylchromium fragment in the reacting molecules that have found application in fine organic synthesis and biomedical chemistry. Supporting information of the article contains tables that systematize some properties of the studied compounds.

Keywords: (arene)tricarbonylchromium, heterocyclic compounds, triamminetricarbonylchromium, hexacarbonylchromium, oxazolines, oxazolidines, isoxazolidines, imidazolidines, oxazinanes, dihydrobenzoxazines

УДК 547.316 + 547.326 + 547.824 + 577.112 + 004.942

МЕТИЛ 3-(БРОММЕТИЛ)БУТ-3-ЕНОАТ В РЕАКЦИЯХ АЛЛИЛИРОВАНИЯ КЕТОНОВ. СИНТЕЗ БИОАКТИВНЫХ НЕНАСЫЩЕННЫХ ЛАКТОНОВ НА ОСНОВЕ БЕНЗО[ƒ]КУМАРИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

© 2022 г. Ю. П. Ламекина^{*a*, *b*}, Т. А. Кулагова^{*c*}, В. А. Шумский^{*d*}, И. В. Минеева^{*a*, *}

^а Белорусский государственный университет, Беларусь, 220030 Минск, просп. Независимости, 4 ^b Институт физико-органической химии НАН Беларуси, Беларусь, 220072 Минск, ул. Сурганова, 13 ^c НИУ Институт ядерных проблем БГУ, Беларусь, 220066 Минск, ул. Бобруйская, 6 ^d ГУ РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Беларусь, 220114 Минск, ул. Филимонова, 23 *e-mail: i.mineyeva@yandex.ru

> Поступила в редакцию 26.09.2021 г. После доработки 15.10.2021 г. Принята к публикации 17.10.2021 г.

Разработаны эффективные методики аллилирования кетонов различных структурных типов метил 3-(бромметил)бут-3-еноатом, а также продемонстрирован синтетический потенциал полученных продуктов аллилирования в направленном синтезе новых гетероциклических соединений. Впервые проведена модификация бензо[/]кумаринов метил 3-(бромметил)бут-3-еноатом по кетогруппе за счет реакции аллилирования по Барбье с целью дальнейшего формирования лактонового фрагмента. Получены спектральные характеристики синтезированных производных бензо[/]кумарина и проведена оценка проницаемости фосфолипидного бислоя для них. Выявлено, что данные соединения не влияют на жизнеспособность и пролиферацию клеток глиомы крысы линии С6. Установлено, что полученные производные бензо[/]кумарина проявляют антиоксидантные свойства в модельных системах, а именно: взаимодействуют с пероксидом водорода, гипохлоритом натрия.

Ключевые слова: метил 3-(бромметил)бут-1-еноат, кетоны, бензо[*f*]кумарины, реакция аллилирования, реакция Барбье, анализ *in silico*

DOI: 10.31857/S0514749222060027, EDN: CWENEN

введение

Реакции аллилирования карбонильных соединений давно стали удобным инструментом для создания углерод-углеродных связей в органическом синтезе. Использование самых разных аллилметаллических реагентов для этих целей открыло многие направления для трансформации функциональностей в молекулах органических соединений [1]. Получаемые таким образом гомоаллиловые спирты чрезвычайно важны как в органическом синтезе, так и в фармацевтической индустрии. Синтетический потенциал использования метил 3-(бромметил)бут-3-еноата (1), 2-замещенного функционализированного аллибромида, был ранее продемонстрирован в реакциях аллилирования альдегидов [2–5], азометинов [6], а полученные продукты нашли применение в синтезе биологически активных соединений (феромонов, противоопухолевых соединений, ретиноидов и их аналогов и многих других) [2–9] (схема 1).

Целями данной работы стали изучение возможности аллилирования кетонов различных структурных типов метил 3-(бромметил)бут-3-еноатом

ЛАМЕКИНА и др.





строительный блок лаулималида

Tenebrio molitor L

(1), что ранее никогда не осуществлялось; подбор оптимальных условий для аллилирования; изучение влияния строения кетонов и их реакционной способности на протекание реакции аллилирования; демонстрация синтетического потенциала полученных продуктов аллилирования в направленном синтезе новых гетероциклических соединений, в частности, впервые провести модификацию бензо[*f*]кумаринов метил 3-(бромметил)бут-3-еноатом (1) по кетогруппе за счет реакции аллилирования по Барбье для дальнейшего формирования лактонового фрагмента, который может повлиять на профиль биологического действия соединения в целом; изучение спектральных характеристик синтезированных производных бензо[*f*]кумарина, а также исследование эффекта данных соединений на пролиферацию и редокс-состояние клеток глиомы крысы линии С6.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы примеров аллилирования кетонов 2-замещенными аллилбромидами ограниченно мало, чаще всего применялись алифатические кетоны [10–12], жирно-ароматические кетоны [13, 14], ненасыщенные ациклические кетоны [15], циклогексанон [16], циклогексенон [17], 1,2-дикарбонильные соединения [18, 19], 1,3-дикарбонильные соединения [20], α-галоген-[21] и а-гидроксикетоны [22].

По результатам проведённого литературного поиска были отобраны простые, мягкие, легкореализуемые, доступные нам системы для аллилирования кетонов [23-42], которые в дальнейшем можно было бы перенести на метил 3-(бромметил)бут-3-еноат (1) и другие 2-замещенные функционализированные аллилбромиды. Апробацию найденных систем проводили на метилпропилкетоне (2а) с участием незамещенного аллилбромида (3) (схема 2). Полные результаты экспериментов представлены в табл. 1 (дополнительные материалы). Во всех опытах продукт реакции – гомоаллильный спирт 4 выделяли хроматографированием.

Выбор оптимальной системы для аллилирования кетонов базировался на доступности реагентов, оптимальном времени проведения ре-ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 6 2022


Таблица 1.	. Результаты	аллилирования	модельного кетс	на 2а незаме	ещенным аллил	бромидом ((3)	
------------	--------------	---------------	-----------------	---------------------	---------------	------------	-----	--

№ п/п	n, ммоль	Реагенты	Растворители	<i>T</i> , ℃	Время, ч	Выход 4 , %
1	3.0	Zn (3 ммоль) [23]	ТГФ (1 мл), NH ₄ Cl–H ₂ O (5 мл)	20	18	31
2	3.0	Zn (3 ммоль)	ТГФ (3 мл), NH ₄ Cl–H ₂ O (0.3 мл)	20	2	63
3	1.5	Zn (1.5 ммоль) [29]	ДМФА (1 мл)	20	0.5	40
4	2.0	Zn (3.0 ммоль)	ДМФА (2 мл)	20	24	69
5	1.25	In (1.25 ммоль), NaI (1.25 ммоль) [33]	ДМФА (2 мл)	20	12	41
6	2.0	In (1.5 ммоль) [34]	МеОН (2 мл)	20	12	70
7	1.5	In (1.5 ммоль) [35]	ТГФ (1.5 мл), H ₂ O (1.0 мл)	20	12	22

акции, мягкости используемых условий, в частности, отсутствии сильнокислотных реагентов. Немаловажным аспектом являлись растворимость субстратов в указанных растворителях системы и универсальность действия системы по отношению к кетонам различного строения. В перспективе становится возможным научиться аллилировать биологически активные гетероциклические соединения с кетогруппой, расположенной в цикле. Для всех прочих соединений и, в частности гетероциклических, преимущественным будет использование систем, содержащих неводные растворители.

Системы 2, 4, 6 продемонстрировали наилучший результат, поэтому они были использованы в экспериментах с участием метил 3-бромметил-3-бутеноата (1) и кетонов 2а–1 (схема 3, табл. 2).

В некоторых опытах образовывалась смесь продукта аллилирования и его циклической формы как с изомеризацией, так и без смещения кратной связи в сопряжение к карбонильной группе, поэтому смесь продуктов превращали целиком в ненасыщенные лактоны **7а–1**. Лактонизацию в ос-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 6 2022

новной среде проводили при использовании системы Na₂CO₃ в метаноле, она является мягкой и универсальной относительно широкого спектра функциональных групп.

Модельные кетоны выбраны с учетом их структурных особенностей. Так, эксперименты проводились на алифатических кетонах 2а, b и ароматическом 2с. Влияние системы сопряжения оценивали в экспериментах с халконом 2d. Исследование влияния расположения кетогрупп, образования енольных форм на процесс аллилирования проводили в экспериментах с ацетоуксусным эфиром 2f, ацетилацетоном (2g), бензилом (2h). В экспериментах с ацилоином 2i, эпоксикетоном 2j и 2-бромацетофеноном (2k) было важно оценить влияние на ход процесса наличия функциональной группы в α-положении по отношению к карбонильной группе. На примере циклогексанона (2е) изучалось влияние циклической структуры на результат аллилирования. Согласно литературным источникам для хиральных α-гидроксизащищённых кетонов аллилирование может протекать диастереселективно, поэтому кетон 2l был выбран для исследования диастереоселективности процесса аллилирования [27].



Таблица 2. Результаты аллилирования модельных кетонов 2а-I замещённым аллилбромидом 1

IC	Метод <i>a</i> ^a		Метод b^{b}		Метод <i>с</i> ^с		Понтон 0/	
Кетон	Время, ч	Выход, %	Время, ч	Выход, %	Время, ч	Выход, %	Лактон, %	
	3	5a+7a (84)	12	7a (54)	_d	_d	7a (89)	
2b O	1	5b+6b (72)	12	7b (80)	12	7b (82)	7b (94)	
Br 2c	2	5c (91)	12	5c (84)	_d	_d	7c 81	
Ph 2d Ph	1	5d (84)	3	5d (74)	12	5d (79)	7d (85)	
O 2e	3	5e+6e (60)	12	7e (21)	24	7e (56)	7e (89)	
2f O	2.5	5f (55)	8	5f (68)	24	5f (66)	7f (88)	
	1	_e	12	_e	24	_f	_	
Ph Ph O Ph Ph O Ph O Ph O Ph Ph Ph O Ph Ph Ph O Ph Ph Ph Ph Ph Ph Ph Ph	1	_f	12	_f	24	_f	_	
Ph Ph OH 2i	1	5i (62)	2.5	5i 61	_d	_d	7i (92)	

Таблица 2. (продолж.).

Vereu	Метод а ^а		Mетод b ^b		Метод <i>с</i> ^с		Пактон 0/	
кетон	Время, ч	Выход, %	Время, ч	Выход, %	Время, ч	Выход, %	JIAKTOH, 70	
Ph $2j$ Ph Ph $2j$ Ph	1	5j (84)	12	5j (67)	_d	_d	7j (83)	
Ph $2k$ Br	1	_f	12	_f	12	_f	_	
	1	51 (85) ^g	12	51 (32) ^g	_d	_d	51 (90)	

^а Метод *а*: мольное соотношение реагентов кетон/Zn/1 = 1.0/3.0/3.0, ТГФ (3 мл), NH₄Cl-H₂O (0.3 мл)

^b Метод *b*: мольное соотношение реагентов кетон/Zn/1 = 1.0/3.0/2.0, ДМФА (2 мл)

^с Методика *c*: мольное соотношение реагентов кетон/In/1 = 1.0/1.5/2.0, MeOH (2 мл)

^d Опыт не проводился

е Целевой продукт аллилирования не образовывался

^f Смесь продуктов неустановленного состава

^g Получен в виде единственного *син*-диастереомера относительно гидроксильных групп

1,3-Дикетон 2g сильно енолизуется и не вступает в реакцию аллилирования. На реакцию аллирования ацилоина 2i не влияла незащищённая гидроксильная группа. Аллилирующие реагенты оказались слишком активными относительно 2-бромацетофенона (2k), что приводило к неразделимым смесям продуктов.

В случае бензила (2h) во всех опытах была получена хроматографически неразделимая смесь продуктов. Данный факт свидетельствует о том, что имеются значительные различия в реакционной способности 1,2-дезактивированных кетонов и аллилбромида 1. Образование смеси продуктов в случае бензила (2h) также можно объяснить возможным протеканием побочных процессов таких, как неселективное восстановление кетогрупп при действии цинка, диаллилирование или восстановление кетогруппы в продукте аллилирования. Для этих реакций скорость побочных процессов стала сопоставимой со скоростью процесса аллилирования.

Превращение кетона 21 в б-гидроксиэфир 51 протекало уже в условиях классической реакции

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 6 2022

Барбье не только с высоким выходом, но и с высокой диастереселективностью: образование одного диастереомера установлено на основании спектра ЯМР ¹Н. Образование продукта **51** можно объяснить с позиции стереохимической модели с α -хелатированием, а также подтверждается более ранними исследованиями стереохимии подобных реакций [27].

На реакцию аллилирования кетонов 2-замещённым аллилбромидом 1 не влияют наличие цепи сопряжения в субстрате и наличие функционализации по соседству с карбонильным центром. Циклический кетон труднее вступает в реакции аллилирования и требует подбора специфических условий.

Далее планировалось вовлечь в реакцию аллилирования по кетогруппе гетероциклические соединения **8**, **9**, содержащие бензо[*f*]кумариновый фрагмент (схема 4). Бензо[*f*]кумарины являются структурными сегментами многих органических соединений, демонстрирующих разнообразные биологические и фармакологические эффекты [43–45]. Бензо[*f*]кумарины очень разнятся по





структуре ввиду большого числа различных боковых групп в их базовом остове, которые в свою очередь могут влиять на их биологическую активность. Более того, их уникальная структура способствует облегченному взаимодействую с широким спектром ферментов и рецепторов при помощи слабых связей, поэтому бензо[*f*]кумарины представляют высокий интерес в качестве медицинских препаратов [44–45].

Бензо[*f*]кумарины обладают длинами волн возбуждения и испускания в видимом диапазоне, высокой хим- и фотоустойчивостью, а также высокой биологической совместимостью, что делает их перспективными для биологического применения, например, в биоимиджинге [46, 47]. Поэтому получение новых производных кумаринов представляет существенный научный и практический интерес.

Бензо[*f*]кумарин **8**, полученный из 2-оксинафтойного альдегида стандартным образом [48], аллилировался в условиях реакции Барбье с образованием эфира **10**, который без существенных осложнений далее был превращен в лактон 11 в основной среде с высоким выходом (схема 4). Реакцией Кляйзена–Шмидта из бензо[*f*]кумарина 8 был получен бензо[*f*]кумарин 9 [49, 50], который также был проаллилирован, а полученный эфир 12 затем превращен в лактон 13 также в основной среде.

В табл. 3 представлены максимумы поглощения и люминесценции (при возбуждении на максимуме поглощения) для веществ **8**, **9**, **11**, **13**. Видно, что исследуемые бензо[*f*]кумарины обладают максимумом поглощения в области 380–400 нм, люминесцентными свойствами обладает соединение **11**.

Для исследования возможности проникновения исследуемых веществ **8**, **9**, **11**, **13** в клетку, оценивалась эффективность их пассивной диффузии через липидный бислой. Оценка производилась при помощи сервиса PerMM [51], который позволяет на основании 3D структуры исследуемой молекулы предсказать проницаемость мембраны для пассивной диффузии этой молекулы.

№ соединения	Макс. поглощения, нм (оптическая плотность)	Макс. испускания, нм (интенсивность, отн. ед.)
8	386 (0.037)	478 (4.25)
11	353 (0.17)	433 (37.15)
9	403 (0.227)	525 (0.414)
13	355 (0.056)	438 (0.77)

Таблица 3. Спектральные характеристики исследуемых производных бензо[/]кумаринов

В табл. 4 приведены основные параметры, полученные в процессе моделирования для производных бензо[*f*]кумарина **8**, **9**, **11**, **13**. Видно, что логарифмы коэффициентов проницаемости для моделей трех различных мембран имеют значение превышающее –4.35, следовательно, все изучаемые производные бензо[*f*]кумаринов способны проникать через мембрану клеток и участвовать во внутриклеточной регуляции. Также стоит отметить, что соединение **13** показало большую по модулю энергию связывания и высокую проникающую способность для всех трех типов мембран.

Исследуемые соединения 8, 9, 11, 13 добавляли к клеткам глиомы крысы C6 в концентрации 1.0×10^{-5} и 1.0×10^{-6} моль/л. Через 30 мин инкубирования, клетки сохраняли свою целостность, то есть вещества не оказывали цитотоксического действия на клетки. Для изучения влияния производных бензо[f]кумарина на способность клеток глиомы C6 к пролиферации было оценено количество клеток в культуре после 24-х часового инкубирования с веществами. Данные представлены в табл. 5. В контрольных образцах пролиферативная активность равна $100\pm8\%$. Данные для остальных веществ представлены в % от контроля. Видно, что исследуемые бензо[f]кумарины преимущественно не обладают угнетающим действием на пролиферативную активность клеток глиомы. Количества клеток остаются в пределах контрольных значений.

Влияние производных бензо[*f*]кумарина на свободно-радикальные процессы оценивалось методом люминол-зависимой хемилюминесценции (ХЛ) в присутствии окислителей. Регистрировали интегральную интенсивность ХЛ после добавления веществ к следующим модельным системам: «H₂O₂–люминол», «NaOCl–люминол» и «пероксидаза хрена (ПХ)–H₂O₂–люминол».

Согласно представленным в табл. 6 данным, при добавлении синтезированных производных бензо[f]кумарина 8, 9, 11, 13 в концентрациях 1.0×10^{-5} и 1.0×10^{-6} моль/л в системы «NaOCl-люминол» и «H₂O₂-люминол» происходит значительное снижение интегральной интенсивности люминол-зависимой XЛ, что свидетельствует о взаимодействии исследованных соединений с окислителями

N⁰	Свободная энергия связывания, ккал/моль	Log коэффициента проницаемости (плазматическая мем- брана)	Log коэффициента проницаемости (ГЭБ)	Log коэффициента проницаемости (Caco-2) ^b
8	-4.09	0.30	-2.79	-3.40
11	-5.55	2.00	-2.19	-2.97
9	-6.80	2.35	-2.07	-2.88
13	-7.91	3.86	-1.53	-2.49

Таблица 4. Значения теоретически рассчитанных свободной энергии связывания и коэффициентов проницаемости различных мембран для синтезированных производных бензо[/]кумарина^а

^а pH 7.35, *T* 37°C; Значения Log *P* > -4.35 для ГЭБ указывают на способность вещества к пассивному транспорту через соответствующие мембраны [51]

^b данные, относящиеся к мембране клеток колоректальной аденокарциномы человека

ЛАМЕКИНА и др.

Соединение	Пролиферативная активность при указанных концентрациях исследуемого вещества				
	1.0×10 ⁻⁵ моль/л	1.0×10 ⁻⁶ моль/л			
8	108±25	107±14			
11	115±7	119±18			
9	106±14	105±11			
13	113±20	110±11			

Таблица 5. Пролиферативная ак	ктивность клеток	к глиомы крысы	линии С6 пр	и культивировании	в течение 2	4чс
производными бензо[<i>f</i>]кумарина ^а	la					

^а Данные представлены в % от контроля

и проявлении ими антиоксидантных свойств. Этот факт вызван тем, что данные производные бензо[f]кумарина содержат много кратных связей и сопряженных систем, наличие которых характерно для большинства антиоксидантов.

При этом в системе, содержащей фермент ПХ, катализирующий окисление субстратов пероксидом водорода, бензо[*f*]кумарины не оказывали антиоксидантного действия. Данный эффект, вероятно обусловлен более низкой константой взаимодействия исследуемых веществ с H₂O₂, чем у ПХ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Использованные в ходе работы реактивы и растворители имели квалификацию «чистые» и «чистые для анализа». Очистка и высушивание растворителей проводились в соответствии с литературными методами. Оценку индивидуальности синтезируемых веществ и наблюдение за ходом проводимых реакций осуществляли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках «Sorbfil». В качестве элюента были использованы смеси растворителей – петролейный эфир и этилацетат в различных соотношениях. Выделение индивидуальных веществ осуществляли методом колоночной хроматографии на силикагеле (70-230 меш) производства фирмы Merck с использованием в качестве элюентов смесей тех же растворителей. Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С 5-10%-ных растворов соединений в дейтерохлороформе получены на приборе Bruker Avance-500 (Германия) с рабочими частотами 500 и 125 МГц соответственно. ИК спектры веществ записаны в пленке на спектрофотометре Bruker FT-IR Alpha (Германия). Элементный анализ выполнен полумикрометодом. Масс-спектры были получены на приборе Agilent

Таблица 6	. Интегральная интенсивно	сть ХЛ в модельных системах в прис	сутствие производных бензо[<i>f</i>]кумаринов

	Интегральная интенсивность ХЛ при указанных концентрациях исследуемого вещества, % от контроля ^а						
Соединение	1.0×10 ⁻⁵ моль/л			1.0×10 ⁻⁶ моль/л			
	NaOCl	H ₂ O ₂	ПХ-Н ₂ О ₂	NaOCl	H ₂ O ₂	ПХ-Н ₂ О ₂	
8	11±3	19±2	95±5	7±2	38±4	91±5	
11	7±2	22±2	95±6	10±3	48±6	100±6	
9	9±1	6±1	86±7	7±1	11±2	97±5	
13	9±2	18±2	89±6	9±2	36±4	100±5	

^а Концентрация веществ: NaOCl – 2×10⁻⁵ моль/л, H₂O₂ – 1×10⁻³ моль/л, люминола – 5×10⁻⁴ моль/л, ПX – 5×10⁻⁹ г/мл. Данные представлены в % от контроля, принятого за 100%

592

8860 gc System (США) масс-спектрометре с ионизацией электронным ударом 70 эВ, колонка Agilent 1990 1s-433e, hp-5 ms от –60 до 350°C.

Анализ проницаемости соединений через фосфолипидные мембраны *in silico* был проведен согласно [51].

Исследование спектральных характеристик производных бензо[f]кумарина производилось на спектрофлуориметре (LSF 1211А «Соляр», Беларусь). Для снятия спектров поглощения в кювету с длиной оптического пути 1 см помещался раствор исследуемых соединений в ДМСО в концентрации 10⁻⁶ моль/л. Спектр поглощения снимали в диапазоне 230–750 нм относительно спектра поглощения чистого ДМСО. Для спектров испускания выбиралась длина волны возбуждающего излучения, соответствующая максимуму поглощения для каждого вещества. Спектр испускания снимали в диапазоне 400–700 нм.

Клетки глиомы крысы линии С6, полученные из коллекции культур ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии (г. Минск), культивировали в среде Игла DMEM («Sigma», США) с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (ФБС) («HyClone», США) и 1×10⁻⁴ г/мл гентамицина (ОАО «Белмедпрепараты», Беларусь). Культивирование клеток проводили в СО2-инкубаторе при температуре 37°С. Количество клеток при пересеве составляло 1.0×10⁵ клеток в 1 мл. К клеткам глиомы крысы линии С6 на вторые сутки роста добавляли растворы производных бензо[*f*]кумарина в различных концентрациях и культивировали в течение следующих 24 ч. Контрольные образцы культивировали 24 ч в присутствие ДМСО (не более 0.1%). Клетки снимали с поверхности культуральных флаконов 25%-ным раствором трипсина, суспензировали в фосфатном солевом буфере и производили подсчет количества клеток с использованием камеры Горяева.

Для изучения взаимодействия производных бензо[*f*]кумарина со свободнорадикальными продуктами были исследованы следующие модельные системы: «H₂O₂–люминол», «NaOCl–люминол» и «ПХ–H₂O₂–люминол». Пероксидаза хрена производства «Sigma-Aldrich» (США). Концентрации участвующих веществ составляли: 1×10⁻³ моль/л

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 6 2022

 H_2O_2 , 2×10⁻⁵ моль/л NaOCl, 5×10⁻⁹ г/л ПХ, 5×10⁻⁴ моль/л люминола. Интенсивность протекания окислительно-восстановительных процессов в модельных системах изучали методом хемилюминесценции с применением компьютеризированного измерительного комплекса, включающего биохемилюминометр БХЛ-1 (Минск, Беларусь) и систему регистрации и обработки сигналов Unichrom (Беларусь). Измерения проводили в солевом буфере (pH 7.4) при *T* 37°С. Определяли интегральную интенсивность (ИИ) ХЛ как площадь под кинетической кривой за 3 мин для первой и второй систем, за 5 мин для третьей системы.

При математической обработке результатов определяли среднюю величину для группы независимых измерений (более трех). Полученные данные представлены в работе как среднее значение \pm произведение стандартного отклонения и коэффициента Стьюдента для соответствующего количества измерений (доверительная вероятность p = 0.95).

Метод а аллилирования (общая методика). К раствору 1 ммоль кетона, 0.57 г (3 ммоль) аллилбромида 1 или 3 в 3 мл ТГФ добавили 0.20 г цинка (3.0 ммоль) а затем 0.3 мл насыщенного водного раствора NH₄Cl и перемешивали до полной конверсии субстрата. Реакционную смесь разбавили 10 мл насыщенного водного раствора NH₄Cl, продукт реакции из водного слоя экстрагировали Et₂O (3×5 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na₂SO₄. После удаления растворителя при пониженном давлении продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc).

Метод *b* аллилирования (*общая методика*). К раствору 1.0 ммоль кетона и 2.0 ммоль аллилбромида 1 или 3 в 2 мл ДМФА добавили 0.20 г (3.0 ммоль) цинка и перемешивали при комнатной температуре до полной конверсии субстрата. Реакционную смесь разбавляли 10 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl , продукт реакции из водного слоя экстрагировали Et_2O (3×5 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na_2SO_4 . После удаления растворителя при пониженном давлении продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc). Метод с аллилирования (общая методика). К раствору 1.0 ммоль кетона, 2.0 ммоль аллилбромида 1 или 3 в 2 мл метанола добавляли 0.18 г (1.5 ммоль) порошка индия и перемешивали при комнатной температуре до полной конверсии субстрата Реакционную смесь обрабатывали водой (10 мл), продукт реакции экстрагировали CHCl₃ (3×5 мл), объединенные органические вытяжки сушили MgSO₄. После удаления растворителя при пониженном давлении, продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc).

4-Метилгептен-1-ол-4 (**4**). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.92 т (3H, CH₂C<u>H</u>₃, *J* 7.2 Гц), 1.16 с (3H, CH₃C), 1.33–1.50 м (5H, C<u>H</u>₂C<u>H</u>₂, OH), 2.22 д (2H, CH₂=CHC<u>H</u>₂, *J* 7.5 Гц), 5.07–5.17 м (2H, C<u>H</u>₂=CH), 5.86 д.д.т (1H, CH₂=C<u>H</u>, *J*₁ 17.7, *J*₂ 10.3, *J*₃ 7.5 Гц). Спектральные характеристики соединения **4** совпали с приведёнными в литературе данными [52, 53].

Метил 5-гидрокси-5-метил-3-метиленоктаноат (5а). ИК спектр, v, см⁻¹: 3395 ш (О–Н), 1720 с (С=О), 1237 с (С-О), 1159 с (С-О). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 0.92 т (3Н, С<u>Н</u>₃СН₂, *J* 7.1 Гц), 1.15 с (3Н, СН₃С), 1.30–1.48 м (4Н, С<u>Н₂СН₂)</u>, 1.87 уш.с (1Н, ОН), 2.25 д (1Н, CH₂=CC<u>H</u>₂C, J 13.8 Гц), 2.34 д (1H, CH₂=CC<u>H</u>₂C, *J* 13.8 Гц), 3.22 д (1H, CH₂C=O, J 15.4 Гц), 3.27 д (1H, CH₂C=O, J 15.4 Гц), 3.69 с (3H, CH₃O), 4.97 уш.с (1H, CH₂=), 5.07 уш.с (1H, СH₂=). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 125 (21.25), 114 (76.42), 111 (65.37), 99 (60.30), 87 (23.72), 83 (27.81), 82 (100.00), 81 (59.19), 79 (21.69), 71 (34.24), 69 (24.65), 59 (35.04), 55 (79.22), 54 (29.20), 53 (34.64), 45 (32.72), 43 (79.72), 41 (46.41), 39 (36.94), 29 (26.83). Найдено, %: С 66.04; Н 10.01. С₁₁Н₂₀О₃. Вычислено, %: С 65.97; Н 10.07.

Метил 3-(2-гидрокси-2,4-диметилпентил)бут-3-еноат (5b) в смеси с 6-изобутил-6-метил-4-метилентетрагидро-2*H*-пиран-2-он (6b).

Соединение 5b. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.95 д (3H, CH₃CH, *J* 6.7 Гц), 0.97 д (3H, CH₃CH, *J* 6.7 Гц), 1.18 с (3H, CH₃C), 1.39 д (2H, CH₂CH, *J* 5.9 Гц), 1.64 уш.с (1H, OH), 1.74–1.88 м (1H, CH₃C<u>H</u>), 2.26 с (2H, CCH₂C=), 3.06 с (2H, CH₂C=O), 3.69 с (3H, CH₃O), 4.97 уш.с (1H, CH₂=), 5.07 уш.с (1H, CH₂=).

Соединение 6b. Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 0.95 д (3H, CH₂CH, J 6.7 Гц), 0.97 д (3H, CH₂CH, J 6.7 Гц), 1.18 с (3Н, СН₂С), 1.39 д (2Н, СН₂СН, J 5.9 Гц), 1.74–1.88 м (1H, CH₂CH), 2.24 д (1H, ССН₂С=, J 13.8 Гц), 2.36 д (1H, ССН₂С=, J 13.8 Гц), 3.21 д (1Н, СН₂С=О, *J* 15.2 Гц), 3.28 д (1Н, СН₂С=О, *J* 15.2 Гц), 4.92 уш.с (1Н, СН₂=), 4.95 уш.с (1Н, CH₂=). Спектр ЯМР ¹³С, б, м.д.: 24.1, 24.6, 25.0, 26.9, 33.6 (2C), 41.8 (2C), 42.8 (2C), 48.7 (2C), 51.3 (2C), 51.8, 73.0 (2C), 114.0, 118.5, 139.4, 141.4, 171.79, 172.8. Масс-спектр 5b, *m/z* (*I*_{отн}, %): 162 (46.92), 152 (29.10), 135 (36.26), 134 (60.20), 121 (24.17), 107 (99.22), 106 (56.04), 105 (30.17), 93 (98.77), 92 (48.23), 91 (100.00), 79 (45.23), 77 (40.37), 74 (41.03), 59 (53.31), 55 (25.02), 53 (30.78), 39 (33.56).

Метил 3-{2-[4-(2-бромциклопропил)фенил]-2-гидроксипропил}бут-3-еноат (5с). ИК спектр, v, см⁻¹: 3479 ш (О–Н), 1727 с (С=О), 1260 с (С–О), 1160 с (С-О), 1084 с (С-О). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 1.26-1.35 м (1Н, CH_{2циклопроп}), 1.56 с (3Н, CH₃C), 1.51-1.61 м (1Н, CH_{2циклопроп}), 1.76 уш.с (1Н, ОН), 2.21-2.36 м (1Н, PhCH_{шиклопроп}), 2.58-2.85 м (4Н, СН₂С=, СН₂С=О), 3.29 т.д (1Н, BrCH_{циклопроп}, J₁ 7.5, J₂ 4.5 Гц), 3.61 с (3H, CH₃O), 4.93 уш.с (1H, CH₂=), 5.00 уш.с (1H, CH₂=), 7.14–7.21 м (2H, Ph), 7.33-7.41 м (2H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С, б, м.д.: 14.1, 21.6, 24.0, 30.4, 41.9, 50.1, 51.8, 73.6, 119.4, 124.4 (2C), 128.9 (2C), 135.4, 138.6, 146.0, 172.4. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 263 (9.71), 261 (9.94), 242 (12.39), 241 (95.47), 240 (13.83), 239 (100.00), 160 (56.67), 145 (18.63), 117 (61.94), 116 (14.56), 115 (34.76), 91 (10.67), 55 (10.57). Найдено, %: С 57.88; H 5.90. С₁₇Н₂₁ВгО₃. Вычислено, %: С 57.80; H 5.99.

Метил (*E*)-5-гидрокси-3-метилен-5,7-дифенилгептен-6-оат (5d). ИК спектр, v, см⁻¹: 3488 ш (O–H), 1730 с (C=O), 1200 с (C–O), 1157 с (C–O), 1017 с (C–O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.88–2.97 м [4H, =CCH₂C, CH₂C=O, OH], 3.06 д (1H, CH₂C=O, *J* 15.7 Гц), 3.62 с (3H, CH₃O), 5.03 уш.с (1H, CH₂=), 5.06 уш.с (1H, CH₂=), 6.55 д [1H, CH=C<u>H</u>C(OH), *J* 16.0 Гц], 6.66 д (1H, PhC<u>H</u>=CH, *J* 16.0 Гц), 7.19–7.25 м (2H, Ph), 7.27–7.32 м (2H, Ph), 7.33–7.38 м (4H, Ph), 7.49–7.54 м (2H, Ph). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{0TH}, %): 219 (19.26), 195 (9.19), 188 (6.82), 187 (20.75), 167 (8.78), 106 (9.53), 105 (100.00), 77

(20.67). Найдено, %: С 78.30; Н 6.82. $C_{21}H_{22}O_3$. Вычислено, %: С 78.23; Н 6.88. Спектр ЯМР ¹³С не удалось записать по причине его нестабильности в дейтерохлороформе при длительном хранении.

Метил 3-[(1-гидроксициклогексил)метил]бут-3-еноат (5е). ИК спектр, v, см⁻¹: 3509 сл (О–Н), 1726 с (С=О), 1256 ср (С–О), 1156 с (С–О). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.21–1.68 м [10H, (СН₂)₅,], 1.88 с (1H, OH), 2.28 д [2H, =СС<u>Н</u>₂С(ОН), *J* 1.0 Гц], 3.22 д (2H, CH₂C=O, *J* 1.2 Гц), 3.68 с (3H, CH₃O), 4.96 уш.с (1H, CH₂=), 5.05 уш.с (1H, CH₂=). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 22.2 (2C), 25.7, 37.8 (2C), 42.9, 48.0, 51.8, 71.3, 118.2, 139.0, 172.6. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 137 (17.87), 121 (31.06), 114 (23.21), 99 (100.00), 93 (18.91), 91 (19.86), 82 (94.40), 81 (93.03), 79 (35.96), 77 (18.46), 67 (17.40), 55 (50.30), 54 (32.82), 53 (29.95), 42 (18.60), 41 (36.55), 39 (44.48). Найдено, %: С 67.94; Н 9.41. С₁₂Н₂₀О₃. Вычислено, %: С 67.89; Н 9.50.

Диметил 3-гидрокси-3-метил-5-метиленгеп**тандиоат (5f).** ИК спектр. v. см⁻¹: 3513 ш (О–Н). 1731 c (C=O), 1196 c (C-O), 1160 c (C-O), 1090 с (С-О), 1015 с (С-О). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 1.25 с (3H, CH₂C), 2.32 д (1H, =CCH₂C, *J* 13.8 Гц), 2.39 д (1Н, =ССН₂С, *J* 13.8 Гц), 2.42 д [1Н, С(ОН) С<u>Н</u>₂С=О, *J* 15.8 Гц], 2.59 д [1H, C(OH)C<u>H</u>₂C=O, *J* 15.8 Гц], 3.24 д (1Н, =ССН₂С=О, *J* 15.5 Гц), 3.29 д (1H, =CCH₂C=O, J 15.5 Гц) 3.48 уш.с (1H, OH), 3.68 с (3H, CH₃O), 3.71 с (3H, CH₃O), 4.97 уш.с (1H, CH₂=), 5.07 уш.с (1H, CH₂=). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 27.3, 42.5, 44.8, 47.7, 51.8, 51.9, 71.3, 118.9, 139.1, 172.5, 173.5. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 229 (2.39) [*M*-1]+, 167 (11.61), 149 (14.17), 125 (16.90), 121 (18.04), 117 (65.88), 114 (34.33), 111 (59.85), 86 (12.15), 85 (46.97), 83 (15.06), 82 (45.08), 75 (13.83), 74 (15.04), 71 (16.29), 59 (32.76), 55 (44.80), 54 (19.39), 53 (17.07), 43 (100.00), 42 (12.40), 41 (17.47), 39 (24.83), 29 (18.42). Найдено, %: С 57.42; H 7.82. С₁₁Н₁₈О₅. Вычислено, %: С 57.38; Н 7.88.

Метил 5,6-дигидрокси-3-метилен-5,6-дифенилгексаноат (5і). т.пл. 54–57°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3541 ш (О–Н), 1736 с (С=О) 1718 с (С=О), 1203 ср (С–О), 1157 с (С–О), 1067 с (С–О). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 2.70 д [1H, =СС<u>Н</u>₂С(ОН), *J* 16.0 Гц], 2.89 д [1H, =СС<u>Н</u>₂С(ОН), *J* 16.0 Гц], 3.03 д (1H, CH₂C=O, *J* 14.6 Гц), 3.08 д (1H, CH₂C=O,

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 6 2022

J 14.6 Гц), 3.57 с (3H, CH₃O), 4.76 с (1H, C<u>H</u>OH), 4.98 уш.с (1H, CH₂=), 4.99 уш.с (1H, CH₂=), 6.96– 7.03 м (2H, Ph), 7.10–7.20 м (8H, Ph). Сигналы OHгрупп не обнаружены. Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 41.9, 44.0, 51.8, 78.3, 80.9, 120.1, 126.5 (2C), 126.7, 127.2 (2C), 127.3 (2C), 127.4, 127.8 (2C), 137.9, 139.3, 141.3, 172.7. Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 189 (11.57), 188 (90.81), 187 (38.91), 143 (22.71), 129 (17.06), 106 (10.74), 105 (100.00), 79 (20.45), 78 (11.12), 77 (68.92), 51 (12.62). Найдено, %: С 73.65; H 6.73. С₂₀H₂₂O₄. Вычислено, %: С 73.60; H 6.79.

Метил 3-[2-гидрокси-2-фенил-2-(3-фенилоксиран-2-ил)этил]бут-3-еноат (5j). Соотношение диастереомеров 2/1. ИК спектр, v, см⁻¹: 3480 ш (O–H), 1731 с (С=О), 1199 с (С–О), 1157 с (С–О). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 2.75–3.18 м [7H, OH, CH₂C=O, =CCH₂], 3.35–3.45 м (1.5H, OC<u>H</u>CH₂), 3.65 с (1.5H, CH₃O), 3.66 с (3H, CH₃O), 3.97–4.02 м (1.5H, PhC<u>H</u>O), 4.88 уш.с (0.5H, CH₂=), 4.98 уш.с (0.5H, CH₂=), 5.00 уш.с (1H, CH₂=), 5.04 уш.с (1H, CH₂=), 7.14–7.42 м (11H, Ph), 7.44–7.56 (4H, Ph). Macc-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 225 (5.15), 209 (7.48), 187 (5.00), 120 (5.94), 106 (8.65), 105 (100.00), 91 (7.98), 77 (18.72). Найдено, %: С 74.59; H 6.48. C₂₁H₂₂O₄. Вычислено, %: С 74.54; H 6.55.

Метил 3-{(2*R***)-2-[(2***R***)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-2-ил]-2-гидроксипропил}бут-3-еноат (51). ИК спектр, v, см⁻¹: 3502 сл (О–Н), 1735 о.с (С=О), 1161 с (С–О), 1098 с (С–О), 1019 с (С–О). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.16 с (3H, CH₃C), 1.32–1.61 м [10H, (CH₂)₅], 2.13 д (1H, С<u>Н</u>₂COH,** *J* **14.0 Гц), 2.34 д (1H, С<u>Н</u>₂COH,** *J* **14.0 Гц), 2.81 уш.с (1H, OH), 3.17 д (1H, CH₂CO,** *J* **15.5 Гц), 3.34 д (1H, CH₂CO,** *J* **15.5 Гц), 3.68 с (3H, CH₃O), 3.82–3.99 м (3H, CH₂C<u>H</u>OC, CH₂OC), 4.99 с (1H, CH₂=), 5.07 с (1H, CH₂=). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 23.1, 23.7, 23.9, 25.1, 34.5, 35.9, 42.4, 43.5, 51.9, 64.6, 72.3, 80.9, 109.6, 118.8, 138.4, 172.5. Найдено, %: C 64.41; H 8.68. С₁₆Н₂₆O₅. Вычислено, %: C 64.41; H 8.78.**

Общая методика лактонизации δ-гидроксиэфиров 5а–l. К растворам 1 ммоль δ-гидроксиэфиров в 3 мл МеОН добавили 0.21 г (2 ммоль) Na₂CO₃ и перемешивали в течение 3.5 ч. Реакционную смесь обрабатывали водой (10 мл), продукт реакции экстрагировали CHCl₃ (3×5 мл), объединенные органические вытяжки сушили MgSO₄. После удаления растворителя при пониженном давлении, продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc).

4,6-Диметил-6-пропил-5,6-дигидро-2*Н***-пиран-2-он (7а).** ИК спектр, v, см⁻¹: 1699 с (С=О), 1244 с (С–О), 1060 ср (С–О), 1012 с (С–О). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.88 т [3H, CH₃(CH₂)₂, *J* 7.0 Гц], 1.33 с (3H, CH₃C), 1.23–1.48 м [2H, CH₃(C<u>H</u>₂)₂], 1.50–1.75 м [2H, CH₃(C<u>H</u>₂)₂], 1.91 с (3H, CH₃C=), 2.15 д (1H, CH₂C=, *J* 17.9 Гц), 2.38 д (1H, CH₂C=, *J* 17.9 Гц), 5.75 с (1H, CH=). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 14.2, 17.0, 23.1, 24.9, 39.0, 42.9, 81.4, 115.7, 155.2, 164.6. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 169 (1.69) [*M* + 1], 153 (5.96), 126 (6.56), 125 (100.00), 124 (6.78), 97 (21.18), 83 (18.89), 82 (65.21), 71 (32.12), 55 (8.93), 54 (19.02), 53 (10.17). Найдено, %: С 71.44; Н 9.50. С₁₀Н₁₆О₂. Вычислено, %: С 71.39; Н 9.59.

6-Изобутил-4,6-диметил-5,6-дигидро-2*Н***-пиран-2-он (7b).** ИК спектр, v, см⁻¹: 1701 о.с (С=О), 1248 с (С–О), 1165 с (С–О), 1141 ср (С–О), 1014 ср (С–О). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 0.93 д (3H, CH₃CH, *J* 6.7 Гц), 0.96 д (3H, CH₃CH, *J* 6.7 Гц), 1.38 с (3H, CH₃C), 1.52 д.д (1H, CH₂CH, *J*₁ 14.5, *J*₂ 5.7 Гц), 1.65 д.д (1H, CH₂CH, *J*₁ 14.5, *J*₂ 6.2 Гц), 1.79–1.87 м (1H, CH₃C<u>H</u>), 1.93 с (3H, CH₃C=), 2.20 д (1H, CH₂C=, *J* 17.9 Гц), 2.40 д (1H, CH₂C=, *J* 17.9 Гц), 5.79 уш.с (1H, =CH). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 23.2, 24.0, 24.4, 24.5, 25.6, 39.8, 48.9, 82.0, 115.9, 155.0, 164.5. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{0TH}, %): 125 (100.00), 97 (21.75), 82 (57.01), 53 (23.87), 43 (98.80), 41 (45.95), 39 (56.89), . Найдено, %: С 72.55; H 9.89. C₁₁H₁₈O₂. Вычислено, %: С 72.49; H 9.95.

6-[4-(2-Бромциклопропил)фенил]-4,6-диметил-5,6-дигидро-2Н-пиран-2-он (7с). ИК спектр, v, cm⁻¹: 1698 c (C=O), 1258 c (C-O), 1141 c (C-O), 1078 с (С–О), 1013 с (С–О). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 1.26 д.т (1Н, СН_{2циклопроп}, J₁ 9.7, J₂ 5.7 Гц), 1.49-1.61 м (1H, CH_{2шиклопроп}), 1.68 с (3H, CH₃C), 1.89 с (3H, CH₃C=), 2.14–2.31 м (1H, PhCH_{шиклопроп}), 2.71 д (СН₂С=, *J* 17.8 Гц), 2.82 д (СН₂С=, *J* 17.8 Гц), 3.29 д.д (1Н, BrCH_{циклопроп}, J₁ 12.1, J₂ 7.4 Гц), 5.76 уш.с (1Н, =CH), 7.17 д (2Н, Ph, J 8.2 Гц), 7.31 д (2H, Ph, J 8.2 Гц). Спектр ЯМР 13С, б, м.д.: 14.4, 21.4, 23.2, 23.9, 29.9, 40.2, 82.3, 116.7, 123.8 (2C), 129.2 (2C), 136.4, 142.6, 155.4, 164.7. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 267 (24.46), 163 (27.34), 145 (19.32), 144 (13.16), 143 (23.55), 141 (11.49), 127 (24.14), 117 (19.40), 107 (9.07), 99 (9.34), 83 (11.03), 81 (21.70), 79 (19.69), 69 (15.31), 57 (8.35), 55 (100.00). Найдено, %: С 59.89; Н 5.26. С₁₆Н₁₇ВгО₂. Вычислено, %: С 59.83; Н 5.33.

(Е)-4-Метил-6-стирил-6-фенил-5,6-дигидро-2H-пиран-2-он (7d). т.пл. 129-131°С. ИК спектр, v, cm⁻¹: 1694 c (C=O), 1257 c (C-O), 1238 c (C-O), 1044 с (С–О), 1008 с (С–О). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 2.00 с (3H, CH₃), 2.92 д (1H, CH₂, *J* 17.8 Гц), 2.99 д (1H, CH₂, J 17.8 Гц), 5.81 уш.с (1H, CHCO), 6.36 д (1H, CH=CHCPh, J 16.0 Гц), 6.57 д (1H, PhCH=CH, J 16.0 Гц), 7.21–7.23 м (1Н, Ph), 7.26–7.40 м (7Н, Ph), 7.43–7.49 м (2H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 23.2, 39.3, 84.0, 117.3, 125.2 (2C), 126.7 (2C), 127.9, 128.1, 128.6 (4C), 130.0, 131.2, 135.8, 142.0, 155.1, 164.4. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 290 (20.28) [*M* + $1^{+}, 262(11.36), 246(28.24), 208(16.05), 181(15.50),$ 180 (100.00), 179 (45.23), 178 (15.55), 167 (13.37), 165 (25.74), 142 (9.07), 131 (18.70), 105 (31.91), 103 (20.92), 91 (15.43), 82 (92.57), 77 (50.42), 54 (19.62), 51 (11.73), 39 (16.89). Найдено, %: С 82.80; Н 6.19. С₂₀Н₁₈О₂. Вычислено, %: С 82.73; Н 6.25.

4-Метил-1-оксоспиро[5.5]ундец-3-ен-2-он (7е). ИК спектр, v, см⁻¹: 1698 с (С=О), 1235 с (С–О), 1138 с (С–О), 1015 с (С–О). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.24–1.34 м (1H, CH₂), 1.39–1.50 м (4H, CH₂), 1.50–1.58 м (1H, CH₂), 1.67–1.77 м (2H, CH₂), 1.86–1.93 м (2H, CH₂), 1.91 с (3H, CH₃C=), 2.28 с (2H, CCH₂C=), 5.73–5.75 м (1H, CH=). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 21.4 (2С), 23.2, 25.2, 36.1 (2С), 39.7, 80.3, 115.8, 154.8, 164.6. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 180 (31.65) [*M*]⁺, 152 (19.93), 137 (25.48), 124 (35.12), 109 (21.58), 96 (17.60), 95 (14.12), 82 (100.00), 55 (22.70), 54 (16.80), 53 (19.40), 42 (13.46), 41 (21.40), 39 (29.98). Найдено, %: С 73.37; Н 8.90. С₁₁H₁₆O₂. Вычислено, %: С 73.30; Н 8.95.

Метил (2,4-диметил-6-оксо-3,6-дигидро-2*H***-пиран-2-ил)ацетат (7f).** ИК спектр, v, см⁻¹: 1704 о.с (С=О), 1277 с (С-О), 1240 с (С-О), 1217 с (С-О), 1168 с (С-О), 1131 с (С-О), 1083 с (С-О), 1014 с (С-О). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.51 с (3H, CH₃C), 1.96 с (3H, CH₃C=), 2.42 д (1H, CH₂C=, *J* 18.1 Гц), 2.66–2.81 м (3H, CH₂C=O, CH₂C=), 3.67 с (3H, CH₃O), 5.82 уш.с (1H, =CH). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 23.1, 25.9, 38.3, 44.3, 51.8, 79.2, 115.7, 155.6, 163.6, 170.0. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 125 (100.00), 123 (14.34), 82 (28.04), 53 (13.57), 43 (45.14), 39 (29.17). Найдено, %: С 60.63; Н 7.06. С₁₀Н₁₄O₄. Вычислено, %: С 60.59; Н 7.12.

6-[Гидрокси(фенил)метил]-4-метил-6-фенил-5,6-дигидро-2Н-пиран-2-он (7і). Соотношение диастереомеров 1/1. ИК спектр, v, см⁻¹: 3504 ш (О–Н), 1707 с (С=О), 1281 с (С–О), 1153 с (С–О), 1025 с (С–О). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 1.62 с (3H, CH₂C=), 2.37 д (0.5H, CH₂C=, *J* 12.7 Гц), 2.75 д (0.5H, CH₂C=, J 18.3 Гц), 2.91 д (0.5H, CH₂C=, J 12.7 Гц), 3.13 д (0.5H, CH₂C=, J 18.3 Гц), 5.36 с (1H, =CH), 6.90 уш.с (0.5H, PhCHO), 6.91 уш.с (0.5H, PhCHO), 7.15-7.25 м (4H, Ph), 7.31-7.43 м (6H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 24.0, 45.9, 47.4, 78.5, 90.3, 90.5, 125.3 (2C), 126.2 (2C), 127.9 (2C), 128.1, 128.3, 128.5 (2C), 134.9, 135.6, 168.8. Maccспектр, m/z (I_{0TH} , %): 294 (1.13) [M]⁺, 188 (39.02), 160 (12.33), 105 (50.26), 77 (69.14). Найдено, %: С 77.61; Н 6.10. С₁₉Н₁₈О₃. Вычислено, %: С 77.53; H 6.16.

4-Метил-6-фенил-6-(2-фенилэпокси)-5,6-ди**гидро-2***H***-пиран-2-он** (7j). ИК спектр, v, см⁻¹: 1705 c (C=O), 1244 c (C-O), 1124 cp (C-O), 1018 cp (С-О). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 2.01 с (3H, CH₃C=), 2.93 д (1Н, СН₂С=, *J* 18.0 Гц), 3.10 д (1Н, СН₂С=, J 18.0 Гц), 3.22 д (1H, OCHC, J 2.0 Гц), 4.23 д (1H, РhCHO, J 2.0 Гц), 5.82 с (1H, =CH), 7.14-7.22 м (2H, Ph), 7.24-7.40 м (6H, Ph), 7.41-7.49 м (2H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 23.2, 36.2, 55.0, 66.7, 80.8, 117.0, 125.0 (2C), 125.7 (2C), 128.4, 128.5 (3C), 128.8 (2C), 136.0, 139.7, 154.2, 163.6. Maccспектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 306 (0.21) [*M*+1], 200 (13.92), 188 (5.25), 187 (37.78), 172 (5.67), 118 (36.38), 106 (8.49), 105 (100.00), 91 (7.72), 90 (7.08), 89 (5.73), 82 (8.20), 77 (27.57). Найдено, %: С 78.48; Н 5.88. С₂₀Н₁₈О₃. Вычислено, %: С 78.41; Н 5.92.

(6*R*)-6-{(2*R*)-1,4-Диоксаспиро[4.5]дец-2-ил}-4,6-диметил-5,6-дигидро-2*H*-пиран-2-он (71). ИК спектр, v, см⁻¹: 1708 о.с (С=О), 1283 с (С–О), 1258 с (С–О), 1142 с (С–О), 1091 с (С–О), 1068 с (С–О), 1014 с (С–О). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.33 уш.с (3H, CH₃C), 1.48–1.67 м [10H, (CH₂)₅], 1.97 с (3H, CH₃C=), 2.30 д (1H, CH₂C=, *J* 18.2 Гц), 2.62 д (1H, CH₂C=, *J* 18.2 Гц), 3.96–4.05 м (2H, CH₂OC), 4.19–4.22 м (1H, CHOC), 5.79 уш.с (1H, CH=). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 20.0, 23.3, 23.6, 23.9, 25.0, 33.7, 35.7, 36.8, 64.5, 78.1, 81.2, 110.5, 115.7, 155.4, 163.7. Найдено, %: С 67.71; Н 8.26. С₁₅Н₂₂О₄. Вычислено, %: С 67.64; Н 8.33.

Метил 3-{2-гидрокси-2-(3-оксо-3*H*-бензо[*f*]хромен-2-ил)пропил}бут-3-еноат (10). ИК

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 6 2022

спектр, v, см⁻¹: 3435 сл (О–Н), 1706 о.с (С=О), 1695 o.c (C=O), 1210 c (C-O), 1157 c (C-O), 1093 ср (С–О), 1023 с (С–О). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 1.68 с (3H, CH₂C), 2.72 д (1H, CH₂C=, *J* 13.8 Гц), 2.86 д (1Н, СН₂С=, *J* 13.8 Гц), 3.12 д (1Н, СН₂С=О, J 15.4 Гц), 3.17 д (1Н, CH₂C=O, J 15.4 Гц), 3.56 с (3H, CH₃O), 4.04–4.13 м (1H, OH), 4.98 уш.с (1H, CH=), 5.02 уш.с (1H, CH=), 7.37 д (1H, Ph, J 9.0 Гц), 7.46–7.52 м (1Н, Ph), 7.55–7.63 м (1Н, Ph), 7.82 д (1H, Ph, J 8.0 Гц), 7.87 д (1H, Ph, J 9.0 Гц), 8.27 д (1H, Ph, J 8.4 Гц), 8.72 уш.с (1H, CH=CC=O). Спектр ЯМР ¹³С, б, м.д.: 27.4, 42.1, 45.8, 51.8, 73.7, 113.0, 116.2, 119.4, 121.5, 125.8, 127.9, 128.7, 129.0, 130.1, 132.2, 132.3, 134.1, 138.2, 152.6, 160.4, 172.6. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{0TH}, %): 353 (2.20) [*M* + 1]⁺, 335 (11.23), 259 (7.86), 241 (7.50), 240 (60.99), 223 (11.30), 222 (15.74), 221 (100.00), 197 (36.51), 193 (15.07), 168 (6.41), 165 (11.13), 141 (15.90), 139 (16.74). Найдено, %: С 71.64; Н 5.68. С21Н20О5. Вычислено, %: С 71.58; Н 5.72.

2-(2,4-Диметил-6-оксо-3,6-дигидро-2Н-пиран-2-ил)-3*Н*-бензо[*f*]хромен-3-он (11). ИК спектр, v, см⁻¹: 1715 о.с (С=О), 1689 о.с (С=О), 1253 c (C-O), 1218 c (C-O), 1137 c (C-O), 1084 ср (С–О), 1011 с (С–О). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 1.86 с (3Н, СН₃С), 1.97 с (3Н, СН₃С=), 3.03 д (1Н, СН₂С=О, *J* 18.4 Гц), 3.21 д (1Н, СН₂С=О, *J* 18.4 Гц), 5.86 уш.с (1Н, CH=), 7.45 д (1Н, Ph, J 9.0 Гц), 7.53–7.61 м (1H, Ph), 7.65–7.73 м (1H, Ph), 7.89 д (1H, Ph, J 8.1 Гц), 7.98 д (1H, Ph, J 9.0 Гц), 8.32 д (1H, Ph, J 8.5 Гц), 8.78 уш.с (1H, CH=CC=O). Спектр ЯМР ¹³С, б, м.д.: 23.2, 25.7, 37.5, 81.3, 112.9, 115.6, 116.2, 121.9, 126.2, 128.5, 128.9, 129.1, 129.2, 130.3, 133.3, 134.8, 152.9, 157.0, 159.4, 164.1. Масс-спектр, m/z (I_{0TH} , %): 320 (61.10) [M + 1]⁺, 305 (27.29), 281 (30.09), 275 (34.78), 274 (55.96), 207 (100.00), 139 (67.59). Найдено, %: С 75.06; Н 4.98. С₂₀Н₁₆О₄. Вычислено, %: С 74.99; Н 5.03.

Метил (6*E***)-5-гидрокси-3-метилен-5-(3-оксо-3***H***-бензо[***f***]хромен-2-ил)-7-фенилгепт-6-еноат (12). ИК спектр, v, см⁻¹: 3433 ш (О–Н), 1709 о.с (С=О), 1209 с (С–О), 1156 с (С–О), 1009 с (С–О). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 3.01–3.35 м (4H, CH₂C=, CH₂C=O), 3.62 с (3H, CH₃O), 4.36 уш.с (1H, OH), 5.07 уш.с (1H, CH=), 5.16 уш.с (1H, CH=), 6.84 д (1H, =C<u>H</u>COH,** *J* **16.0 Гц), 6.93 д (1H, PhCH=,** *J* **16.0 Гц), 7.19–7.22 м (1H, Ph,), 7.29 т (2H, Ph,** *J* 7.6 Гц), 7.36–7.47 м (3H, Ph), 7.54–7.57 м (1H, Ph), 7.66–7.70 м (1H, Ph), 7.89 д (1H, Ph, *J* 8.1 Гц), 7.93 д (1H, Ph, *J* 9.0 Гц), 8.35 д (1H, Ph, *J* 9.0 Гц), 8.87 уш.с (1H, CH=CC=O). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 42.2, 45.5, 52.0, 75.3, 113.3, 116.4, 120.6, 121.8, 126.0, 126.7 (2C), 127.6, 128.0, 128.5 (2C), 128.9 (2C), 129.2, 130.2, 130.9, 132.4, 132.5, 134.0, 136.6, 137.4, 152.9, 160.4, 173.0. Масс-спектр, *m/z* (I_{0TH} , %): 240 (8.34), 239 (100.00), 221 (14.76), 197 (7.48), 139 (5.84). Найдено, %: С 76.41; Н 5.42. С₂₈H₂₄O₅. Вычислено, %: С 76.35; Н 5.49.

2-{4-Метил-6-оксо-2-[(Е)-2-фенилвинил]-3,6дигидро-2*H*-пиран-2-ил}-3*H*-бензо[*f*]хромен-3он (13). ИК спектр, v, см⁻¹: 1707 о.с (С=О), 1238 c (C–O), 1212 c (C–O), 1157 c (C–O), 1080 c (C–O). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 2.04 с (3H, CH₃C=), 2.98-3.00 м (1H, CH₂C=), 3.06–3.20 м (1H, CH₂C=), 5.91 уш.с (1H, CH=), 6.72 д.д (1H, =C<u>H</u>COH, J₁ 16.1, J₂ 10.2 Гц), 6.82 д.д (1Н, PhCH=, J₁ 12.1, J₂ 7.4 Гц), 7.21-7.33 м (2H, Ph), 7.33-7.42 м (2H, Ph), 7.44-7.48 м (2H, Ph), 7.55–7.63 м (1H, Ph), 7.69–7.76 м (1H, Ph), 7.90 д (1H, Ph, J 8.1 Гц), 7.98 д (1H, Ph, J 9.0 Гц), 8.39 д (1H, Ph, J 9.0 Гц), 8.94 уш.с (1H, СН=СС=О). Спектр ЯМР ¹³С, б, м.д.: 23.3, 37.3, 81.8, 113.1, 116.3, 116.4, 122.0, 126.0, 126.3, 126.7, 126.8, 128.0, 128.2, 128.5, 128.6, 128.8, 128.9, 129.2, 130.3, 131.5, 132.4, 133.3, 134.2, 135.7, 153.1, 156.3, 159.2, 163.8. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 320 (62.59), 305 (33.31), 302 (18.95), 275 (37.13), 274 (69.81). 250 (20.08), 223 (100.00), 207 (34.39), 139 (90.47), 43 (19.61). Найдено, %: С 79.45; Н 4.89. С₂₇Н₂₀О₄. Вычислено, %: С 79.40; Н 4.94.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе реакции аллилирования кетонов метил 3-(бромметил)бут-3-еноатом были получены новые ненасыщенные лактоны. На основе реакции аллилирования производных кумарина по кетогруппе получены уникальные гетероциклические соединения. Измерены спектральные характеристики новых производных бензо[*f*]кумарина: описаны максимум и показатель поглощения, максимум люминесценции. Установлено, что производные бензо[*f*]кумарина проявляют антиоксидантные свойства: взаимодействуют с пероксидом водорода, гипохлоритом натрия. Показано, что исследуемые бензо[*f*]кумарины преимущественно не обладают угнетающим действием на пролиферативную активность клеток глиомы крысы С6.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ламекина Юлия Петровна, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-5938-4884

Кулагова Татьяна Александровна, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1113-7323

Минеева Ирина Владимировна, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-6422-1967

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Yamamoto Y., Asao N. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207–2293. doi 10.1021/cr00022a010
- Минеева И.В., Кулинкович О.Г. ЖОрХ. 2008, 44, 1277–1282. [Mineeva I.V., Kulinkovich O.G. Russ. J. Org. Chem. 2008, 44, 1261–1266.] doi 10.1134/ S1070428008090029
- Масюк В.С., Минеева И.В. ЖОрХ. 2016, 52, 197– 204. [Masyuk V.S., Mineeva I.V. Russ. J. Org. Chem. 2016, 52, 178–185.] doi 10.1134/S1070428016020020
- Минеева И.В. ЖОрХ. 2019, 55, 1203–1214. [Mineeva I.V. Russ. J. Org. Chem. 2019, 55, 1112–1123.] doi 10.1134/S1070428019080098
- Минеева И.В. ЖОрХ. 2020, 56, 885–892. [Mineeva I.V. Russ. J. Org. Chem. 2020, 56, 994–1000.] doi 10.1134/S1070428020060056
- Снетков Д.А., Минеева И.В. ЖОрХ. 2020, 56, 1157–1166. [Snetkov D.A., Mineeva I.V. Russ. J. Org. Chem. 2020, 56, 1327–1335.] doi 10.1134/ S1070428020080011
- Минеева И.В. ЖОрХ. 2015, 51, 359–368. [Mineeva I.V. Russ. J. Org. Chem. 2015, 51, 341–351.] doi 10.1134/S1070428015030094
- Минеева И.В. ЖОрХ. 2015, 51, 942–951. [Mineeva I.V. Russ. J. Org. Chem. 2015, 51, 920–930.] doi 10.1134/S1070428015070052
- Масюк В.С., Минеева И.В. ЖОрХ. 2017, 53, 1609–1616. [Masyuk V.S., Mineeva I.V. Russ. J. Org. Chem. 2017, 53, 1642–1650.] doi 10.1134/ S1070428017110045
- Kunzmann M.H., Bach N.C., Bauer B., Sieber S.A. Chem. Sci. 2014, 5, 1158–1167. doi 10.1039/ C3SC52228H
- 11. Nicponski D.R. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2075–2077. doi 10.1016/j.tetlet.2014.02.024

- Ramachandran P.V., Nicponski D.R. Chem. Commun. 2014, 50, 15216–15219. doi 10.1039/C4CC05765A
- 13. Kim D.Y., Wiemer D.F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2803–2805. doi 10.1016/S0040-4039(03)00454-4
- Dhanjee H., Minehan T.G. *Tetrahedron Lett.* 2010, *51*, 5609–5612. doi 10.1016/j.tetlet.2010.08.064
- Anjo C., Figueiredo J.A., Ismael M.I., Cabrita I., Fernandes A.C. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *76*, 19–23. doi 10.1016/j.jorganchem.2014.01.032
- Choudhury P.K., Foubelo F., Yus M. *Tetrahedron*. 1999, 55, 10779–10788. doi 10.1016/S0040-4020(99)00593-1
- Chen, Z.-H., Chen Z.-M., Zhang, Y.-Q., Tu Y.-Q., Zhang F.-M. J. Org. Chem. 2011, 76, 10173–10186. doi 10.1021/jo202042x
- Chan T.-H., Lee M.C. J. Org. Chem. 1995, 60, 4228– 4232. doi 10.1021/jo00118a044
- Loh H., Xuang G.M., Xu K.C., Goh S.H, Vittal J.J. Tetrahedron Lett. 2000, 41, 6511–6515. doi 10.1016/ S0040-4039(00)01040-6
- Molander G.A., Huerou Y.L., Brown. G.A. J. Org. Chem. 2001, 66, 4511–4516. doi 10.1021/jo001513r
- Shin J.A., Choi K.I., Pae A.N., Koh H.Y., Kang H.-Y., Cho Y.S. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 2001, 9, 946– 948. doi 10.1039/B101111L
- Kobayakawa Y., Nakada M. Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 7569–7573. doi 10.1002/anie.201303224
- Marco J.A., Carda M., Rodriguez S., Castillo E., Kneeteman M. *Tetrahedron*. 2003, 59, 4085–4101. doi 10.1016/S0040-4020(03)00584-2
- 24. Zhou W., Yan W., Wang J.-X., Wang K. Synlett. 2008, 1, 137–141. doi 10.1055/s-2007-1000840
- Zhou C., Zhou Y., Jiang J., Xie Z., Wang Z., Zhang J., Wu J., Yin H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5537–5540. doi 10.1016/j.tetlet.2004.05.070
- Saha P., Ghosh P., Sultana S., Saikia A.K. Org. Biomol. Chem. 2012, 10, 8730–8738. doi 10.1039/ C2OB26088C
- Vichare P., Chattopadhyay A. *Tetrahedron Assymetry*. 2008, 19, 598–602. doi 10.1016/j.tetasy.2008.01.034
- 28. Oda Y., Matsuo S., Saito K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 97–100. doi 10.1016/S0040-4039(00)77683-0
- 29. Shono T., Ishifune M., Kashimura S. *Chem. Lett.* **1990**, *19*, 449–452. doi 10.1246/cl.1990.449
- Vilanova C., Sanchez-Peris M., Roldan S., Dhotare B., Carda M., Chattopadhyay A. *Tetrahedron Lett.* 2013, 54, 6562–6567. doi 10.1016/j.tetlet.2013.09.096
- Priete M.D., Jorquera-Geroldi H.A., Perez-Carvajal A. Arkivoc. 2011, 2011, 380–388. doi 10.3998/ ark.5550190.0012.731

- Hui A., Xu X., Zha Z., Zhou C., Wang Z. Arkivoc. 2004, 2004, 52–59. doi 10.3998/ark.5550190.0005.908
- 33. Dhanjee H., Minehan T.G. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5609–5612. doi:10.1016/j.tetlet.2010.08.064.
- Li C.-J., Chen D.-L., Lu Y.-Q., Haberman J.X., Mague J.T. *Tetrahedron*. **1998**, *54*, 2347–2364. doi 10.1016/S0040-4020(98)00004-0
- Dey P., Koli M., Goswami D., Sharma A., Chattopadhyay S. *Eur. J. Org. Chem.* 2018, 2018, 1333–1341. doi: 10.1002/ejoc.201800043
- Sarangi C., Nayak A., Nanda B., Das N.B., Sharma R.P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7119–7122. doi 10.1016/0040-4039(95)01413-C
- Tan X.-H., Shen B., Liu L., Guo Q.-X. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 9373–9376. doi 10.1016/S0040-4039(02)02370-5
- 38. Kashuap B., Phukan P. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6324–6327. doi 10.1016/j.tetlet.2013.09.038
- Kundu A., Prabhakar D., Vairamani M., Roy S. Organomettalics. 1997, 16, 4796–4799. doi 10.1021/ om9704096
- Kalita P.K., Phukan P. C. R. Chim. 2013, 16, 1055– 1062. doi 10.1016 / j.crci.2013.02.012
- Chaudhuri M.K., Dehury S.K., Hussain S. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 6247–6251. doi 10.1016/ j.tetlet.2005.07.060
- 42. Okude Y., Hirano S., Hiyama T., Nozaki H. J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 3179–3181. doi 10.1021/ja00451a061
- Khan K.M., Saify Z.S., Khan M.Z., Zia-Ullah M.I., Atta-Ur-Rahman C., Perveen S., Chohan Z.H., Supuran C.T. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2004, *19*, 373– 379. doi 10.1080/14756360409162453
- Neyts J., Cleucq E., Singha R., Chang Y.H., Das A.R., Chakraborty S.K., Hong S.C., Tsay S.C., Hsu M.H., Hwu J.R. *J. Med. Chem.* 2009, *52*, 1486–1490. doi 10.1021/jm801240d
- Keri R.S., Sasidhar B.S., Nagaraja B.M., Santos M.A. *Eur. J. Med. Chem.* 2015, 100, 257–269. doi 10.1016/ j.ejmech.2015.06.017
- Kim D., Sambasivan S., Nam H., Kim K.H., Kim J.Y., Joo T., Lee K.-H., Kim K.-T., Ahn K.H. *Chem. Comm.* 2012, 48, 6833–6835. doi 10.1039/C2CC32424E
- 47. Yang Z., Cao J., He Y., Yang J.-H., Kim T., Peng X., Kim J.S. Chem. Soc. Rev. 2014, 43, 4563–4601. doi 10.1039/C4CS00051J
- 48. Bogdal D.J. Chem. Res. **1998**, *8*, 468–469. doi 10.1039/ A801724G
- Dixit P., Tripathi A.C., Saraf S.K. J. Heterocycl. Chem. 2013, 50, 1431–1436. doi 10.1002/jhet.1772

ЛАМЕКИНА и др.

- Dholariya H.R., Patel K.S., Patel J.C., Patel A.K., Patel K.D. *Med. Chem. Res.* 2013, 22, 5848–5860. doi 10.1007/s00044-013-0576-6
- 51. Lomize A.L., Pogozheva I.D., Mosberg H.I. J. Chem. Inf. Model. 2011, 51, 930–946. doi 10.1021/ci200020k
- Fujita T., Watanabe S., Suga K., Inaba T. J. Chem. Tech. Biotech. 1979, 29, 100–106. doi 10.1002/ jctb.503290204
- 53. Wang J., Yuan G. Synth. Commun. 2006, 36, 401–405. doi 10.1080/00397910500377560

Methyl 3-(Brommethyl)but-3-enoat in Allylation Reactions of Ketones. Synthesis of Bioactive Unsaturated Lactons Based on Benzo[f]cumarin and its Derivatives

Yu. P. Lamekina^{a, b}, T. A. Kulahava^c, V. A. Shumski^d, and I. V. Mineyeva^{a, *}

 ^a Belarusian State University, prosp. Nezavisimosti, 4, Minsk, 220030 Belarus
 ^b Institute of Physical and Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, ul. Surganova, 13, Minsk, 220072 Belarus
 ^c RI Institute of Nuclear Problems BSU, ul. Bobruiskaya, 6, Minsk, 2200066 Belarus
 ^d GA Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, ul. Filimonova, 23, Minsk, 220114 Belarus
 *e-mail: i.mineyeva@yandex.ru

Received September 26, 2021; revised October 15, 2021; accepted October 17, 2021

We have developed efficient methods for allylation reactions of structurally diversed ketones with methyl 3-(brommethyl)but-3-enoate. The possibility of allylation reactions of ketones using such a 2-substituted functionalized allyl bromide hasn't been previously investigated. The synthetic potential of the obtained allylation products in the targeted synthesis of new heterocyclic compounds has been demonstrated. The modification of benzo[*f*]coumarins keto-group with methyl 3-(bromomethyl)but-3-enoate was carried out for the first time via the Barbier-type allylation in order to form further lactone fragment. The spectral characteristics of the synthesized benzo[*f*]coumarin derivatives were obtained and their permeability through the phospholipid bilayer was estimated. It was found that these compounds didn't affect the viability and proliferation of rat C6 glioma cells. They also exhibited antioxidant activity in model systems, namely, they interacted with hydrogen peroxide and sodium hypochlorite.

Keywords: methyl 3-(bromomethyl)but-1-enoate, ketones, benzo[*f*]coumarins, allylation reaction, Barbier reaction, *in silico* analysis

УДК 547.316 + 547.318 + 547.326

α,β-НЕНАСЫЩЕННЫЕ β-МЕТИЛ-δ-ЛАКТОНЫ В РЕАКЦИИ НИТРИЛОКСИДНОГО ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ И ПОЛУЧЕНИЕ НАСЫЩЕННЫХ ЛАКТОНОВ И ЛАКТАМОВ

© 2022 г. И. В. Минеева*

Белорусский государственный университет, 220047, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Независимости 4 *e-mail: i.mineyeva@yandex.ru

> Поступила в редакцию 19.09.2021 г. После доработки 10.10.2021 г. Принята к публикации 12.10.2021 г.

Впервые проведено нитрилоксидное присоединение к α,β-ненасыщенным β-метил-δ-лактонам, которое привело к новым изоксазолинам с высоким выходом. На основе этих ненасыщенных лактонов реализована дивергентная схема получения β-метилразветвленных насыщенных лактонов, лактамов, а также лактонов с обращением конфигурации гидроксильной группы.

Ключевые слова: 2-замещенные аллилбромиды, 2-замещенные аллилстаннаны, нитрилоксидное циклоприсоединение, изоксазолины, α,β-ненасыщенные β-метил-δ-лактоны, β-метил разветвленные насыщенные лактоны, лактамы

DOI: 10.31857/S0514749222060039, EDN: CWFLLN

введение

Хиральные ненасыщенные δ-лактоны являются важным структурным фрагментом многих природных соединений [1], входят в состав противогрибковых и антимикробных агентов, иммунодепрессантов, ингибиторов различных ферментов и антипролиферативных агентов [2–6] (схема 1).

Так, α , β -ненасыщенные β -метил- δ -лактоны содержатся в противомалярийных дитерпеноидах афадилактонах A-D (1) из растения *Аphanamixis* grandifolia [2]; в сплицеостатине E (2), обладающему противоопухолевыми свойствами против многих линий раковых клеток [3]; в (+)-думеторине (3) из клубней ямса *Discorea dumetorum Pax*, компонента традиционной африканской медицины [4]. Ненасыщенные лактоны служат промежуточными соединениями в синтезе биоактивных соединений (схема 1), например, фрагмента 4 миннамида A – линейного липопептида из морских цианобактерий *Okeania hirsute* [5]; интермедиата 5 в синтезе скопариусицидисов А и Р [6], фрагмента 6 сестертерпеноидов алотакеталя А и форбакеталя А [7].

Кроме того, наличие двойной связи в α,β-ненасыщенных β-метил-б-лактонах предлагает многочисленные стратегические функционализации, которые применяются в направленном синтезе [8-28]. Так, реализуется диастереоселективное восстановление ненасыщенных β-метилразветвленных δ-лактонов в син- и анти-насыщенные лактоны [8–13], исчерпывающее восстановление в пиран [14, 15], воссстановление в ненасыщенный лактол [7, 14, 16, 17] или ненасыщенный диол [10, 15, 18, 19], внутримолекулярное элиминирование с образованием диеновых кислот [20-22], эпоксидирование по кратной связи [23, 24], присоединение по Михаэлю различных нуклеофилов [25-27] и реакция циклоприсоединения по кратной связи [28].

В ходе данной исследовательской работы планировалось впервые вовлечь α,β-ненасыщен-



ные-β-метил-δ-лактоны в реакции нитрилоксидного циклоприсоединения, а также разработать на их основе новый подход к получению лактамов и лактонов, с обращением конфигурации гидроксильной группы, с целью дальнейшего использования полученных продуктов в синтетической практике (схема 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основные способы получения ненасыщенных δ-лактонов 7–14 из альдегидов 15–21, примененных в данном исследовании, приведены на схеме 3. Так, лактоны 7 и 8 были получены в реакции энантиоселективного аллилирования по Кеку альдегидов 15 и 16 станнанном 22 [29, 30]. Альдегиды 17, 19, 21 были проаллилированы аллилбромидом 23 [30] в условиях реакции Барбье при действии цинка или индия, что привело с высоким выходом к промежуточным эфирам, которые затем без выделения были превращены в лактоны 9–11, 14 действием карбоната натрия в метаноле Лактоны 12 и 13 получены по ранее описанной методике диастереоселективного аллилирования D-циклогексилиденглицеральдегида (20) [31, 32]. Синтез функционализированного альдегида 21 и лактона 14 на его основе был осуществлен через серию интермедиатов 24–27. Структура всех полученных соединений была подтверждена спектроскопией ЯМР.

Далее ненасыщенные лактоны 7–14 были впервые вовлечены в реакцию нитрилоксидного циклоприсоединения при действии реагента, сгенерированного из нитроэтана и фенилизоцианата в бензоле в присутствии триэтиламина как основа-



ния (схема 4). Все соединения **28–35** были получены с умеренным и высокими выходами (табл. 1), а в случае лактонов **7**, **8**, **12**, **13** в виде единственного диастереомера, что установлено на основании ЯМР спектров.

Наличие бензильной, мезильной, циклогексилиденовой и метоксиметильной защитных групп не повлияло на результат реакции циклоприсоединения. Дизамещенная и тризамещенная кратная связь лактонов 9 и 14 оказались менее активными, чем кратная связь лактонового цикла в реакции нитрилоксидного циклоприсоединения.

Изоксазолины являются востребованными веществами [33], биостерические превращения которых создают амидные связи, а также позволяют получать различные производные, в том числе амино спирты и гидрокси нитрилы. Так, например, соединение **36** является противотуберкулезным препаратом, а **37** проявляет свойства кардиопротектора [33] (схема 4).

В реакции циклоприсоединения возможно образование нескольких регио- и стереоизомеров (схема 5). Региоселективность циклоприсоединения была доказана на основании спектра ЯМР ¹Н соединения на основании химического сдвига указанного на схеме 5 протона, он составил 3.70 м.д, что согласуется с направлением присоединения Б. На основании эксперимента NOESY было доказано взаимное расположение атомов в пространстве, соответствующее стереоизомеру А.

Полученные ненасыщенные лактоны 7, 8, 12 были восстановлены с высокой степенью диасте-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 6 2022

реоселективности [29, 30, 32] в *син*-лактоны **38–40** (схема 6). При длительном кипячении *син*-лактонов **38–40** с бензиламином в метаноле были получены амиды **41–43**, основной диастереомер которых отделялся хроматографически (схема 6).

На основании амидов **41–43** планировалось получение лактамов согласно схемы 7. Предполагалось, что гидроксильная группа могла быть превращена в хорошую уходящую группу в реакциях нуклеофильного замещения, а далее в безводной среде при атаке нуклеофильным атомом азота по атому брома образовывался бы *син*-лактам. В ходе эксперимента оказалось, что бромид ион как основание отщеплял протон от амидной группы и активировал карбонильную группу, атом кислорода которой атаковал по гидроксильной группу, превращенной в хорошую уходящую группу за счет трифенилфосфина. Таким образом, были синтезированы *анти*-лактоны **44–46** в виде единственного диастереомера.

Анти-лактоны находят широкое применение в органическом синтезе, например, для синтеза дидемкеталя из пурпурного асцидиана Didemnum sp. [34, 35] применялся лактон 47, соединение 48 использовалось для получения апратоксина A из цианобактерий Lyngbya sp. [36], лактон 49 – строительный блок каллиспонгиолида [37], а лактон 50 – для получения антибиотика калимантацина [38] (схема 7).

Далее была реализована новая стратегия, согласно которой было осуществлено превращение амидов 41–43 в мезилаты 51, 52 в которых плани-





Таблица 1. Синтез α,β-ненасыщенные-β-метил-δ-лактонов и результаты их превращения в реакции нитрилоксидного циклоприсоединения



Таблица 1. (<i>n</i>	родолж.).
-----------------------	-----------

Выход лактонов 9-11, 14		H	Damas 0/d	
условия Аа	условия Б ^b	– Изоксазолин	Выход, %"	
11 (59%)	11 (67%)	$\begin{array}{c} \begin{array}{c} MOMO \\ & & \\$	85	
12 (62%)	12 (66%)	$ \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\$	79	
13 (10%)	13 (14%)	$ \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ 0 \\ \end{array} \\ 0 \\ \end{array} \\ 0 \\ \end{array} \\ 0 \\ 34 \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} $ } \\ \end{array} \\ } \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ } \\	81	
14 (55%)	14 (62%)	$\begin{array}{c} & & & \\ & & & & \\ & & & \\ & & & &$	68	

^а На 1.0 ммоль альдегида, 2.0 ммоль аллилбромида **23** использовали 2.1 ммоль цинка, 3 мл ТГФ и 0.2 мл насыщенного водного раствора NH₄Cl; после обработки реакционной смеси продукт лактонизовали с 1.5 ммоль Na₂CO₃ в 3 мл MeOH

^b На 1.0 ммоль альдегида, 1.5 ммоль аллилбромида **23** использовали 1.6 ммоль индия, 3 мл MeOH; без обработки реакционной смеси продукт лактонизовали с 1.5 ммоль Na₂CO₃ в том же растворителе

^с Во всех опытах на 1.0 ммоль ненасыщенного лактона использовали 5.0 ммоль нитроэтана, 5.0 ммоль фенилизоцианата, 5.5 ммоль Et₃N в 3 мл абсолютного бензола при комнатной температуре в течение 72 ч до полной конверсии исходного субстрата ^d Изоксазолины выделены хроматографически

ровалось провести внутримолекулярное нуклеофильное замещение с замыканием в *анти*-лактам **53**, **54** (схема 8). Направление нуклеофильной атаки зависело от применяемых оснований (направление А или Б). В случае сильных оснований, таких как NaH или *t*-BuOK, реализовывался путь A, в случае мягкого основания Et₃N в ацетонитриле или бензоле реализовывалось направление Б, приводящее вновь к лактону с обращением конфигурации (схема 8). В случае амида **41** образование





анти-лактона **44** происходило непосредственно при обработке реакционной смеси в процессе мезилирования. Результаты опытов по циклизации в лактоны и лактама приведены в табл. 2.

Лактамы являются востребованными соединениями в направленном синтезе, так кислота 55 является ключевым компонентом получения высокоселективных тромбиновых ингибиторов [39], производние пипеколиновой кислоты 56 используется как строительный блок для синтеза пептидомиметиков, иммуносупрессоров и ингибиторов ферментов [40] (схема 8).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Использованные в ходе работы реактивы и растворители имели квалификацию «чистые» и «чистые для анализа». Очистка и высушивание растворителей проводились в соответствии с литературными методами. Оценку индивидуальности синтезируемых веществ и наблюдение за ходом проводимых реакций осуществляли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках «Sorbfil». В качестве элюента были использованы смеси растворителей – петролейный эфир и этилацетат в различных соотношениях. Выделение индивидуальных веществ осуществляли методом колоночной хроматографии на силикагеле (70-230 меш) производства фирмы Merck с использованием в качестве элюентов смесей тех же растворителей. Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С 5-10% растворов синтезированных соединений в дейтерохлороформе (CDCl₃) были получены на приборе Bruker







Аvance-500 (Германия) с рабочей частотой 500 и 125 МГц соответственно. Химические сдвиги измеряли по шкале δ сигнала остаточных протонов дейтерохлороформа (δ 7.26 и 77.16 м.д. для ¹³С соответственно). ИК спектры веществ записаны в пленке на спектрофотометре Bruker FT-IR Alpha (Германия). Масс-спектры были получены на Agilent 8860 gc System (США) масс-спектрометре с ионизацией электронным ударом 70 эB, колонка Agilent 1990 1s-433е, hp-5 ms от –60 до 350°С. Элементный анализ выполнен полумикрометодом. Альдегиды **18** и **19** получены на основании циклопропанольных интермедиатов [41].

Общая методика получения ненасыщенных лактонов в реакции Барбье при действии цинка в ТГФ с добавлением насыщенного раствора NH₄Cl (метод *a*). К охлажденному до 0°С раствору 1.0 ммоль альдегида 15–19, 21 2.0 ммоль аллилбромида 23 и 0.14 г цинкового порошка (2.1 ммоль) в 3 мл ТГФ при перемешивании вносили 0.2 мл насыщенного водного раствора NH₄Cl. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl (5 мл), продукт реакции из водного слоя экстрагировали Et_2O (3×10 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na_2SO_4 . После отгонки растворителя при пониженном давлении получали масло, которое при комнатной температуре растворяли в 3 мл MeOH и добавляли 0.16 г (1.5 ммоль) Na_2CO_3 , смесь перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь обрабатывали водой (20 мл), продукт реакции экстрагировали CHCl₃ (3×10 мл), объединенные органические вытяжки сушили MgSO₄. После удаления растворителя при пониженном давлении лактоны **9–11**, **14** выделяли хроматографированием (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 30:1).

Общая методика получения ненасыщенных лактонов в реакции Барбье при действии индия в метаноле (метод b). К раствору 1.0 ммоль альдегида 15–19, 21, 1.5 ммоль аллилбромида 23 в 3 мл метанола добавляли 0.18 г порошка индия (1.6 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч.



ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 6 2022

После внесения 0.16 г (1.5 ммоль) Na₂CO₃ смесь перемешивали дополнительно 12 ч. Реакционную смесь обрабатывали водой (20 мл), продукт реакции экстрагировали CHCl₃ (3×10 мл), объединенные органические вытяжки сушили MgSO₄. После удаления растворителя при пониженном давлении продукт реакции выделяли хроматографированием (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 30:1).

4-Метил-6-[(E)-2-фенилвинил]-дигидро-2Hпиран-2-он (9). Выход 0.15 г (61%) по методу *а* и 0.17 г (68%) по методу b. ИК спектр, v, см⁻¹: 1713 с (С=О), 1696 с (С=О), 1241 с (С-О). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 2.01 уш.с (3Н, CH₃C=), 2.40 д.д (1Н, CH₂C=, J₁ 18.0, J₂ 4.5 Гц), 2.50 д.д (1H, CH₂C=, J₁ 18.0, J₂ 11.8 Гц), 5.03–5.07 м (1H, CHOC=O), 5.86 уш.с (1Н, СН=), 6.26 д.д (1Н, PhCH=C<u>H</u>, J₁ 16.0, *J*₂ 6.4 Гц), 6.72 д.д (1Н, PhC<u>H</u>=CH, *J* 16.0 Гц), 7.25-7.40 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 22.9, 34.9, 77.3, 116.6, 125.8, 126.6 (2C), 128.2 (2C), 128.6, 132.9, 135.8, 156.7, 164.6. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{0TH}, %): 214 (29.87) [*M*]⁺, 186 (27.21), 155 (13.76), 131 (17.19), 129 (18.15), 128 (21.56), 115 (28.01), 104 (36.76), 103 (25.14), 91 (41.89), 82 (100.00), 78 (17.47), 77 (32.94), 54 (19.55), 51 (19.53), 39 (29.32). Найдено, %: С 78.56; Н 6.51. С₁₄Н₁₄О₄. Вычислено, %: C 78.48; H 6.59.

1-[(4-Метил-6-оксо-3,6-дигидро-2Н-пиран-2ил)метил]циклопропил метансульфонат (10). Выход 0.16 г (62%) по методу а и 0.18 г (70%) по методу b. ИК спектр, v, см⁻¹: 1732 с (С=О), 1350 с (S-O), 1244 ср (С-О), 1177 с (S-O). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 0.74–0.80 м (1Н, СН_{2шиклопроп}), 0.89-0.95 м (1Н, СН_{2циклопроп}), 1.21-1.37 м (2Н, СН_{2шиклопроп}), 1.98 уш.с (3H, CH₃C=), 2.08 д.д (1H, СH₂C=, *J*₁ 15.4, *J*₂ 8.2 Гц), 2.28–2.42 м (3H, CH₂C=, С<u>H</u>₂CHO), 3.00 уш.с (3H, CH₃SO₂), 4.74–4.81 м (1Н, СНОС=О), 5.79 уш.с (1Н, СН=). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 12.0, 11.5, 22.9, 34.5, 39.7, 41.0, 63.0, 74.5, 116.4, 157.1, 164.7. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 181 (20.62), 111 (100.00), 109 (23.77), 108 (24.88), 83 (28.81), 82 (18.14), 81 (20.64), 80 (26.16), 79 (17.10), 55 (41.58). Найдено, %: С 50.82; Н 6.11. С₁₁Н₁₆О₅S. Вычислено, %: С 50.75; Н 6.20.

6-{[1-(Метоксиметокси)циклопропил]метил}-4-метил-дигидро-2*H***-пиран-2-он (11). Выход 0.13 г (59%) по методу** *a* **и 0.15 г (67%) по методу** *b***. ИК спектр, v, см⁻¹: 1715 с (С=О), 1246 с (С–О),** МИНЕЕВА

rectinge - Docktoning in posperation woodstated of in of D contestion of ode					
Мезилат	Условия ^а	Температура, °С	Время реакции, ч	Продукт	Выход, %
51	ΝαΗ, ΤΓΦ	20	2	53	90
	t-BuOK, толуол	20	3	53	86
	Et ₃ N, CH ₃ CN	80	4	45	92
	Et ₃ N, PhH	80	4	45	90
	K ₂ CO ₃ , MeOH	20	3	45	74
52	ΝαΗ, ΤΓΦ	20	2	54	88
	t-BuOK, толуол	20	3	54	90
	Et ₃ N, CH ₃ CN	80	6	46	77
	Et ₃ N, PhH	80	6	46	80
	K ₂ CO ₃ , MeOH	20	4	46	63

Таблица 2. Возможные превращения мезилатов 51 и 52 в основной среде

^а Во всех опытах на 1 ммоль мезилата использовали 1.5 ммоль основания и 3 мл растворителя

1150 с (С–О), 1030 с (С–О), 1015 с (С–О). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 0.42–0.47 м (1Н, СН_{2циклопроп}), 0.54–0.59 м (1Н, СН_{2циклопроп}), 0.82–0.91 м (2Н, СН_{2циклопроп}), 1.86 д.д (1Н, СН₂С=, J_1 14.8, J_2 6.7 Гц), 1.94 уш.с (3H, СН₃С=), 2.08 д.д (1H, СН₂С=, J_1 14.8, J_2 5.8 Гц), 3.29 уш.с (3H, СН₃О), 2.30–2.42 м (2H, С<u>Н</u>₂СНО), 4.62–4.72 м (3H, СНОС=О, ОСН₂О), 5.74 уш.с (1H, CH=). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 11.2, 12.2, 22.8, 34.6, 40.6, 55.8, 58.5, 75.2, 95.7, 116.2, 157.2, 164.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 125 (14.88), 111 (40.46), 108 (27.14), 83 (17.61), 82 (16.04), 81 (18.21), 80 (21.89), 79 (10.44), 55 (26.72), 53 (14.20), 45 (100.00), 39 (22.62). Найдено, %: С 63.76; Н 7.93. С₁₂Н₁₈О₄. Вычислено, %: С 63.70; H 8.02.

(6*R*)-6-{(2*R*)-1,4-Диоксаспиро[4.5]дец-2-ил}-4-метил-5,6-дигидро-2*H*-пиран-2-он (12). Выход 0.16 г (62%) по методу *а* и 0.17 г (66%) по методу *b*. Спектральные характеристики ранее приведены в работе [32].

(6*S*)-6-{(2*R*)-1,4-Диоксаспиро[4.5]дец-2-ил}-4-метил-5,6-дигидро-2*H*-пиран-2-он (13). Выход 0.03 г (10%) по методу *а* и 0.04 г (14%) по методу *b*. Спектральные характеристики ранее приведены в работе [32].

(6*RS*)-6-[(1*E*,4*S*)-4-{(2*R*)-1,4-Диоксаспиро-[4.5]дец-2-ил}-4-(метоксиметокси)-2-метилбут-1-ен-1-ил]-4-метил-5,6-дигидро-2*H*-пиран-2он (14). Выход 0.21 г (55%) по методу *a* и 0.24 г (62%) по методу b в виде смеси диастереомеров 1/1. ИК спектр, v, см⁻¹: 1716 с (С=О), 1245 с (С-О), 1150 с (С-О), 1025 с (С-О). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 1.33–1.62 м [10Н, (СН₂)₅], 1.77 уш.с (3H, СН₃С=СНСН), 1.97 уш.с (3H, СН₃С=), 2.15-2.39 м (4H, CH₂C=CHC=O, CH₂C=), 3.33 уш.с (1.5Н, СН₃О), 3.34 уш.с (1.5Н, СН₃О), 3.80-3.86 м (2H, CH₂OC, C<u>H</u>OCH₂OCH₃), 3.95–4.04 м (2H, СН₂ОС, ОСН₂С<u>Н</u>ОС), 4.60 д (1H, CH₃OC<u>H</u>₂O, J 6.7 Гц), 4.68 д (1Н, CH₃OC<u>H</u>₂O, J 6.7 Гц), 5.07–5.12 м (1Н, СНОС=О), 5.42 д (1Н, =СНСНО, J 8.7 Гц), 5.80 уш.с (1Н, =СНС=О). Спектр ЯМР ¹³С, б, м.д.: 17.0 (2C), 22.9 (2C), 23.7 (2C), 23.9 (2C), 25.1 (4C), 34.7, 34.8, 41.9, 42.0, 55.6, 55.8, 65.3, 65.5, 73.7, 73.8, 75.4, 76.9 (2C), 77.2, 96.4, 96.5, 109.7 (2C), 116.6 (2C), 124.9, 125.0, 138.8 (2C), 156.7 (2C), 165.0 (2С). Масс-спектр (диастереомер с временем удерживания 48.788 мин), *m/z* (*I*_{отн}, %): 380 (10.81) $[M]^+$, 207 (19.17), 178 (22.88), 177 (19.55), 161 (26.99), 159 (30.36), 148 (43.23), 145 (19.03), 141 (32.51), 133 (38.70), 121 (22.16), 111 (39.37), 108 (23.11), 105 (29.22), 97 (35.91), 93 (19.54), 91 (21.15), 83 (27.35), 82 (50.75), 81 (27.73), 79 (25.95), 69 (23.88), 55 (72.50), 54 (20.00), 45 (100.00), 42 (26.32), 41 (31.98), 39 (36.99). Масс-спектр (диастереомер с временем удерживания 48.867 мин), m/z $(I_{\text{отн}}, \%)$: 380 (15.53) $[M]^+$, 161 (25.46), 159 (31.62), 148 (27.68), 141 (35.56), 133 (32.88), 121 (21.00), 119 (20.70), 111 (37.87), 108 (21.76), 105 (28.26), 97 (30.36), 95 (19.31), 93 (21.47), 91 (26.93), 83

(28.44), 82 (44.62), 81 (30.19), 79 (29.51), 77 (19.83), 69 (22.88), 55 (75.32), 53 (20.92), 45 (100.00), 42 (27.87), 41 (35.84), 39 (41.84). Найдено, %: С 66.37; H 8.40. С₂₁Н₃₂О₆. Вычислено, %: С 66.29; H 8.48.

Метил (2E,5S)-5-{(2R)-1,4-диоксаспиро[4.5]дек-2-ил}-5-(метоксиметокси)-3-метилпент-2еноат (26). К раствору 1.08 г (3.3 ммоль) эфира 25, полученному по методике из работы [33], в 55 мл ТГФ при интенсивном перемешивании вносили 0.08 г NaH (3.3 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем обрабатывали 15 мл H₂O. Продукт реакции экстрагировали Et₂O (3×15 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na₂SO₄. После отгонки растворителя при пониженном давлении продукт реакции выделяли хроматографированием (элюент – петролейный эфир-этилацетат, 40:1). Выход 1.06 г (98 %). ИК спектр, v, см⁻¹: 1711 с (С=О), 1648 с (С=О), 1222 c (C-O), 1149 o.c (C-O), 1097 o.c (C-O), 1028 o.c (С-О). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.31–1.68 м [10Н, (CH₂)₅], 2.15 д.д (1Н, С<u>Н</u>2СНОМОМ, J₁ 14.6, J₂ 9.9 Гц), 2.46 д.д (1Н, С<u>Н</u>2СНОМОМ, J1 14.6, J2 3.0 Гц), 2.55 уш.с (1Н, ОН), 3.10 д (1Н, СН₂СО, J 15.6 Гц), 3.16 д (1Н, CH₂CO, J 15.6 Гц), 3.69 с (3H, CH₃O), 3.74–3.82 м (1H, C<u>H</u>OH), 3.92–4.10 м (3H, CH₂C<u>H</u>OC, CH₂OC), 5.05 c (1H, CH₂=), 5.09 с (1H, CH₂=). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 19.1, 23.8, 24.0, 25.1, 34.8, 36.1, 43.4, 50.9, 55.8, 65.6, 75.7, 77.2, 96.6, 109.9, 118.1, 156.0, 166.7. Найдено, %: С 62.26; Н 8.49. С₁₇Н₂₈О₆. Вычислено, %: С 62.17; H 8.59.

(2*E*,5*S*)-5-{(2*R*)-1,4-Диоксаспиро[4.5]дек-2ил}-5-(метоксиметокси)-3-метилпент-2-ен-1-ол (27). К суспензии 0.10 г (2.7 ммоль) LiAlH₄ в 3 мл сухого Et₂O добавляли раствор 0.88 г (2.7 ммоль) эфира 26 в 3 мл сухого Et₂O при интенсивном перемешивании, чтобы смесь равномерно кипела. Реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 30 мин, после обрабатывали 0.3 мл H₂O до образования белого осадка. Органический слой декантировали, осадок промывали Et₂O (3×10 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na₂SO₄. После отгонки растворителя при пониженном давлении продукт выделяли хроматографированием (элюент – петролейный эфир– этилацетат, 10:1) Выход 0.77 г (95%). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1097 с (С–О), 1023 о.с (С–О). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.34–1.70 м [10H, (СН₂)₅], 1.75 уш.с (3H, СН₃С=), 1.96 с (1H, OH), 2.16–2.31 м (2H, СНС<u>Н</u>₂С=), 3.36 с (3H, СН₃О), 3.84–3.95 м (2H, СН<u>2</u>ОС, С<u>Н</u>ОСН₂ОСН₃), 3.97–4.09 м (2H, СН₂ОС, ОСН₂С<u>Н</u>ОС), 4.11–4.21 м (2H, С<u>Н</u>₂СНОН), 4.65 д (1H, СН₃ОС<u>Н</u>₂О, *J* 6.8 Гц), 4.74 д (1H, СН₃ОС<u>Н</u>₂О, *J* 6.8 Гц), 5.51 т (1H, CH=, *J* 6.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 16.4, 23.8, 23.9, 25.1, 34.9, 36.0, 42.2,

(2E,5S)-5- $\{(2R)$ -1,4-Диоксаспиро[4.5]дек-2-ил}-5-(метоксиметокси)-3-метилпент-2-еналь (21). К суспензии 0.16 г (0.76 ммоль) ПХХ в 1.5 мл CH₂Cl₂ добавляли 0.11 г (0.38 ммоль) спирта 27 в 1.5 мл CH₂Cl₂ и перемешивали в течение 2 ч до завершения реакции. Реакционную смесь разбавляли 15 мл Et₂O и фильтровали через слой силикагеля. После удаления растворителя при пониженном давлении получали продукт, который без дополнительной очистки вводили в следующую стадию. Выход 0.10 г (95%).

55.6, 59.1, 65.1, 75.4, 77.3, 96.6, 109.6, 126.8, 135.5.

Найдено, %: С 64.04; Н 9.33. С₁₆Н₂₈О₅. Вычислено,

%: C 63.97; H 9.40.

Общая методика реакции циклоприсоединения. К 1.0 ммоль ненасыщенного лактона 9–14 в 5 мл абсолютного бензола при комнатной температуре добавляли 0.38 (5.0 ммоль) нитроэтана, 0.6 г (5.0 ммоль) фенилизоцианата, 0.56 г (5.5 ммоль) Еt₃N и выдерживали в течение 72 ч до полной конверсии исходного субстрата. После удаления растворителя при пониженном давлении продукт реакции выделяли хроматографированием (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 20:1).

(За*R*,6*R*,7а*R*)-3,7а-Диметил-6-пентил-За,6,7,-7а-тетрагидро-4*H*-пирано[3,4-*d*]изоксазол-4-он (28). Выход 0.21 г (93%). ИК спектр, v, см⁻¹: 1730 с (С=О), 1479 ср (С–N), 1379 ср (С–N), 1254 с (С–О). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 0.87 т [3H, С<u>H</u>₃(CH₂)₄, *J* 6.7 Гц), 1.23–1.51 м [6H, CH₃(C<u>H</u>₂)₃CH₂], 1.53–1.60 м [2H, (CH₂)₃C<u>H</u>₂CHOCO], 1.44 с (3H, C<u>H</u>₃CCH), 1.68 д.д (1H, CC<u>H</u>₂CHO, *J*₁ 14.7, *J*₂ 11.5 Гц), 2.04 уш.с (3H, CH₃C=), 2.10–2.14 м (1H, CC<u>H</u>₂CHO), 3.70 уш.с (1H, CHC=). 4.32–4.36 м (1H, CHOCO). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 12.1, 13.8, 22.3, 24.2, 26.7, 31.4, 34.6, 38.8, 61.5, 76.7, 84.2, 150.4, 166.6. Массспектр, *m/z* (*I*_{0ТН}, %): 239 (7.48) [*M*]⁺, 138 (11.62), 110 (15.86), 98 (100.00), 97 (74.91), 96 (10.56), 82 (61.58), 56 (13.42), 55 (24.48), 54 (10.24), 43 (28.72), 41 (21.27), 39 (10.39). Найдено, %: С 65.33; Н 8.78. С₁₃Н₂₁NO₂. Вычислено, %: С 65.25; Н 8.84.

(3aR,6S,7aR)-6-[(Бензилокси)метил]-3,7а-диметил-3а,6,7,7а-тетрагидро-4Н-пирано[3,4-d]изоксазол-4-он (29). Выход 0.25 г (88%). ИК спектр, v, см⁻¹: 1731 с (С=О), 1446 ср (С–N), 1366 ср (С-N), 1259 с (С-О), 1110 с (С-О). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 1.46 с (3Н, CH₂CCH), 1.95 д.д (1H, CCH₂CHO, J₁ 15.1, J₂ 11.9 Гц), 2.04 уш.с (3H, CH₃C=), 2.14 д.д (1H, CCH₂CHO, J₁ 15.1, J₂ 1.3 Гц), 3.61 д.д (1H, OCH₂CHO, J₁ 10.9, J₂ 4.5 Гц), 3.67 д.д (1H, OC<u>H</u>₂CHO, J₁ 10.9, J₂ 3.8 Гц), 3.72 уш.с (1H, CHC=), 4.53-4.60 м (3H, CH₂Ph, CHOCO), 7.28-7.39 м (5H, CH₂Ph). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 12.1, 26.7, 36.3, 61.6, 70.7, 73.5, 75.6, 84.0, 127.7 (2C), 127.8, 128.4 (2С), 137.4, 150.6, 165.0. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 142 (18.35), 107 (14.08), 98 (16.25), 92 (12.48), 91 (100.00), 82 (16.58), 79 (9.22), 77 (9.93), 65 (15.77), 43 (9.65). Найдено, %: С 66.50; Н 6.57. С₁₆Н₁₉NO₄. Вычислено, %: С 66.42; Н 6.62.

3,7а-Диметил-6-[(*E*)-2-фенилвинил]-3а,6,7,-7а-тетрагидро-4Н-пирано[3,4-d]изоксазол-4-он **(30).** Выход 0.20 г (74%). ИК спектр, v, см⁻¹: 1719 c (C=O), 1547 cp (C-N), 1440 cp (C-N), 1254 c (С–О), 1182 с (С–О). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 1.50 с (3H, CH₃CCH), 1.92 д.д (1H, CCH₂CHO, J₁ 14.7, J₂ 11.5 Гц), 2.08 уш.с (3H, CH₃C=), 2.30 д.д (1H, СС<u>Н</u>₂СНО, *J*₁ 14.7, *J*₂ 1.6 Гц), 3.78 уш.с (1H, CHC=), 5.02–5.08 м (1Н, СНОСО), 6.15 д.д (1Н, PhCH=CH, J₁ 16.0, J₂ 6.7 Гц), 6.73 д (1Н, PhC<u>H</u>=CH, J 16.0 Гц), 7.28–7.39 м (5H, CH₂<u>Ph</u>). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 12.2, 26.7, 39.5, 61.6, 76.8, 84.2, 124.7, 126.7 (2C). 128.4, 128.7 (2C), 133.5, 135.6, 150.7, 165.0. Maccспектр, *m/z* (*I*_{0тн}, %): 271 (2.43) [*M*]⁺, 213 (12.34), 202 (22.78), 185 (17.19), 131 (48.99), 130 (66.25), 129 (100.00), 128 (41.32), 127 (14.93), 115 (51.19), 104 (19.94), 103 (15.51), 91 (14.08), 82 (17.66), 77 (17.72), 43 (12.69), 39 (12.41). Найдено, %: С 70.90; Н 6.24. С₁₆Н₁₇NO₃. Вычислено, %: С 70.83; Н 6.32.

1-{(3,7а-Диметил-4-оксо-3а,6,7,7а-тетрагидро-4*H*-пирано[**3,4-***d*]изоксазол-6-ил)метил}циклопропил метансульфонат (**31**). Выход 0.29 г (90%). ИК спектр, v, см⁻¹: 1732 с (С=О), 1594 ср (С–N), 1438 ср (С–N), 1329 с (S–O), 1263 с (С–О), 1243 с (С–О), 1159 с (С–О), 1064 с (С–О), 1051 с (С–О). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.74–0.78 м (1H, СН_{2циклопроп}), 0.85–0.89 м (1Н, СН_{2циклопроп}), 1.31– 1.39 м (2Н, СН_{2циклопроп}), 1.46 с (3Н, С<u>Н</u>₃ССН), 1.83 д.д (1Н, С_{циклопроп} С<u>Н</u>₂СНО, *J*₁ 14.7, *J*₂ 11.9 Гц), 2.06 с (3Н, СН₃С=), 2.14 д.д (1Н, С<u>Н</u>₂СНО, *J*₁ 15.7, *J*₂ 7.8 Гц), 2.23–2.27 м (2Н, С_{циклопроп}С<u>Н</u>₂СНО, С<u>Н</u>₂СНО), 3.02 уш.с (3Н, СН₃SO₂), 3.71 уш.с (1Н, СНС=), 4.70–4.75 м (1Н, СНОС=О). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 11.7, 12.0, 12.2, 26.7, 38.6, 39.6, 40.8, 61.3, 62.3, 74.4, 84.0, 150.7, 164.9. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{0ТН}, %): 317 (4.28) [*M*]⁺, 238 (36.37), 168 (38.43), 124 (19.24), 98 (100.00), 97 (21.17), 96 (19.79), 83 (16.94), 82 (66.14), 81 (15.53), 80 (16.75), 79 (85.80), 69 (14.35), 55 (34.56), 53 (16.90), 43 (38.71), 41 (30.96), 39 (22.11). Найдено, %: С 65.32; Н 8.79. С₁₃Н₁₉NO₆S. Вычислено, %: С 65.25; Н 8.84.

6-{[1-(Метоксиметокси)циклопропил]метил}-3,7а-диметил-3а,6,7,7а-тетрагидро-4Н-пирано[3,4-d]изоксазол-4-он (32). Выход 0.24 г (85%). ИК спектр, v, см⁻¹: 1731 с (С=О), 1497 cp (C-N), 1446 cp (C-N), 1259 c (C-O), 1110 c (С-О). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 0.44-0.48 м (1Н, СН_{2шиклопроп}), 0.63-0.69 м (1Н, СН_{2шиклопроп}), 0.86-0.95 м (2H, CH_{2шиклопроп}), 1.46 с (3H, CH₃CCH), 1.75 д.д (1Н, С_{пиклопроп}С<u>Н</u>₂СНО, *J*₁ 15.1, *J*₂ 11.5 Гц), 1.86 д.д (1Н, С_{циклопроп}С<u>Н</u>₂СНО, *J*₁ 15.1, *J*₂ 7.4 Гц), 2.04 д.д (1Н, С<u>Н</u>₂СНО, *J*₁ 15.1, *J*₂ 5.1 Гц), 2.05 с (3H, CH₃C=), 2.33 д.д (1H, C<u>H</u>₂CHO, *J*₁ 15.1, J₂ 1.6 Гц), 3.36 уш.с (3H, CH₃O), 3.71 уш.с (1H, СНС=), 4.60 д (1H, OC<u>H</u>₂OCH₃, J7.1 Гц), 4.65 д (1H, ОСН₂ОСН₃, J 7.1 Гц), 4.75–4.80 м (1H, CHOC=O). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 11.7, 12.1, 12.2, 26.8, 39.1, 41.2, 56.1, 58.8, 61.6, 74.9, 84.2, 96.2, 150.6, 165.4. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{0тн}, %): 227 (14.70), 142 (59.25), 112 (12.57), 98 (15.61), 82 (16.71), 55 (9.76), 45 (100.00), 43 (13.30), 39 (9.65). Найдено, %: С 59.42; Н 7.39. С₁₄Н₂₁NO₅. Вычислено, %: С 59.35; Н 7.47.

(3аR,6S,7аR)-6-{(2R)-1,4-Диоксаспиро[4.5]дец-2-ил}-3,7а-диметил-3а,6,7,7а-тетрагидро-4H-пирано[3,4-d]изоксазол-4-он (33). Выход 0.24 г (79%). ИК спектр, v, см⁻¹: 1741 с (С=О), 1542 ср (С–N), 1440 ср (С–N), 1242 с (С–О), 1109 с (С–О), 1050 с (С–О). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м.д.: 1.30–1.61 м [10H, (СН₂)₅], 1.44 с (3H, С<u>Н</u>₃ССН), 1.71 д.д (1H, СС<u>Н</u>₂СНО, J_1 15.1, J_2 11.6 Гц), 2.00 с (3H, СН₃С=), 2.38 д.д (1H, СС<u>Н</u>₂СНО, J_1 15.1, J_2 1.6 Гц), 3.69 уш.с (1H, СНС=), 3.89–3.92 м (1H, СН₂ОС), 4.01–4.12 м (2H, СН₂ОС, СНОС=О),

4.21–4.25 м (1Н, ОСН₂С<u>Н</u>ОС). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 12.0, 23.6, 23.8, 24.9, 26.6, 34.3, 35.3, 36.2, 61.6, 66.0, 75.5, 76.7, 83.9, 110.7, 150.4, 164.5. Массспектр, *m/z* (*I*_{0TH}, %): 309 (21.55) [*M*]⁺, 280 (27.02), 267 (14.94), 266 (100.00), 124 (9.37), 98 (18.70), 82 (19.47), 55 (34.71), 53 (18.56), 43 (15.75), 42 (10.60), 41 (15.90). Найдено, %: С 62.19; Н 7.42. С₁₆Н₂₃NO₅. Вычислено, %: С 62.12; Н 7.49.

(3aS,6R,7aS)-6-{(2R)-1,4-1,4-Диоксаспиро-[4.5]дец-2-ил}-3,7а-диметил-3а,6,7,7а-тетрагидро-4Н-пирано[3,4-d]изоксазол-4-он (34). Выход 0.25 г (81%). ИК спектр, v, см⁻¹: 1733 с (С=О), 1540 cp (C-N), 1446 cp (C-N), 1262 c (C-O), 1250 с (С-О), 1096 с (С-О). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 1.33-1.70 м [10Н, (СН₂)₅], 1.48 с (3Н, С<u>Н</u>₃ССН), 1.94 д.д (1Н, СС<u>Н</u>2СНО, *J*1 14.7, *J*2 11.56 Гц), 2.05 с (3H, CH₃C=), 2.12 д.д (1H, CC<u>H</u>₂CHO, J₁ 14.7, J₂ 1.0 Гц), 3.73 уш.с (1Н, СНС=), 3.93 д.д (1Н, СН₂ОС, J₁ 8.4, J₂ 6.7 Гц), 4.04 д.д (1H, CH₂OC, J₁ 8.4, J₂ 7.1 Гц), 4.18-4.21 м (1Н, СНОС=О), 4.39-4.43 м (1H, OCH₂C<u>H</u>OC). Спектр ЯМР ¹³С, *б*, м.д.: 12.0, 23.6, 23.8, 24.9, 26.6, 34.3, 35.3, 36.2, 61.6, 66.0, 75.5, 76.7, 83.9, 110.7, 150.4, 164.5. Масс-спектр, m/z (I_{OTH} , %): 309 (22.79) $[M]^+$, 280 (32.25), 267 (14.52), 266 (100.00), 124 (10.86), 98 (18.47), 82 (16.27), 55 (27.99), 53 (15.86), 43 (13.15), 42 (10.18), 41 (13.45). Найдено, %: С 62.18; Н 7.44. С₁₆Н₂₃NO₅. Вычислено, %: С 62.12; Н 7.49.

6-[(4S)-4-{(2R)-1,4-Диоксаспиро[4.5]дец-2ил}-4-(метоксиметокси)-2-метилбут-1-ен-1-ил]-3,7а-диметил-За,6,7,7а-тетрагидро-4Н-пирано[3,4-*d*]изоксазол-4-он (35). ИК спектр, v, см⁻¹: 1732 c (C=O), 1499 cp (C-N), 1446 cp (C-N), 1251 с (С-О), 1100 с (С-О), 1032 с (С-О). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 1.34–1.64 м [10Н, (CH₂)₅], 1.45 с (3Н, CH₃CCH), 1.77 уш.с (3H, CH₃C=CH), 1.78–1.84 м (1H, CCH₂CHO), 2.07 (3H, CH₃C=N), 2.06–2.13 м (1Н, ССН₂СНО), 2.19–2.32 м (2Н, СН₂С=), 3.33 с (1.5H, CH₃O), 3.34 с (1.5H, CH₃O), 3.70 уш.с (0.5H, СНС=), 3.71 уш.с (0.5Н, СНС=), 3.80-3.85 м (1Н, СНОСН₂ОСН₃), 3.86–3.89 м (1Н, СН₂ОС), 3.99– 4.04 м (2H, CH₂OC, OCH₂C<u>H</u>OC), 4.59–4.62 м (1H, СH₃OCH₂O), 4.68–4.70 м (1H, CH₃OCH₂O), 5.07– 5.12 м (1Н, СНОС=О), 5.30–5.33 м (1Н, =СНСНО). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 12.2 (2С), 13.9 (2С), 17.2, 17.3, 23.8, 23.9, 25.1, 26.6, 34.8 (2C), 36.1 (2C), 39.1, 39.2, 41.8, 41.9, 55.7, 55.8, 61.4 (2C), 65.5, 65.6,

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 6 2022

73.4 (2C), 75.6, 75.7, 84.1 (2C), 96.5, 96.6, 109.8 (2C), 119.9 (2C), 123.9, 124.0, 128.8, 129.0, 139.4 (2С), 150.9 (2С), 165.3 (2С). Масс-спектр (диастереомер с временем удерживания 50.617 мин), m/z $(I_{\text{отн}}, \%)$: 437 (18.36) $[M]^+$, 394 (20.33), 221 (16.83), 186 (33.54), 142 (57.15), 141 (56.97), 119 (25.45), 112 (15.97), 98 (38.09), 97 (21.58), 95 (22.18), 91 (17.80), 83 (18.45), 82 (35.91), 81 (32.32), 79 (28.73), 55 (40.07), 45 (100.00), 43 (23.97), 42 (17.82), 41 (22.83), 39 (19.40). Масс-спектр (диастереомер с временем удерживания 50.683 мин), *m/z* (*I*_{отн}, %): 437 (13.02) $[M]^+$, 394 (18.81), 221 (19.43), 186 (26.67), 142 (44.18), 141 (52.56), 119 (23.72), 98 (40.68), 97 (21.09), 95 (17.51), 93 (17.60), 91 (20.27), 83 (17.73), 82 (36.20), 81 (29.11), 79 (26.67), 55 (45.61), 45 (100.00), 43 (28.52), 42 (19.72), 41 (23.89), 39 (20.59). Найдено, %: С 63.20; Н 8.00. С₂₃Н₃₅NO₇. Вычислено, %: С 63.14; Н 8.06.

Общая методика раскрытия лактонов 38–40 в амиды 41–43. К раствору 1.0 ммоль лактона 38– 40 в 10 мл метанола добавляли 0.16 г (1.5 моль) бензиламина и кипятили в течение 12 ч. Смесь упаривали при пониженном давлении, продукт реакции выделяли хроматографированием (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 3:1).

(3S,5R)-N-Бензил-5-гидрокси-3-метилдеканамид (41). Выход 0.27 г (93%). ИК спектр, v, см⁻¹: 3290 ш (ОН), 1644 с (С–О), 1544 ср (С–N), 1244 ср (С–О). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 0.89 т [3Н, С<u>Н</u>₃(СН₂)₄, *J* 7.1 Гц), 0.89 д (3H, С<u>Н</u>₃СH, *J* 6.4 Гц), 1.23–1.48 м [10H, CH₃(C<u>H</u>₂)₃CH₂, C<u>H</u>₂CHCH₃], 2.15–2.23 м (4H, CH₂CO, C<u>H</u>CH₃, OH], 3.63–3.67 м (1H, CHOH), 4.40–4.48 м (NHCH₂Ph), 5.98 уш.с (1H, NH), 7.27–7.36 м (CH₂<u>Ph</u>). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 14.0, 20.2, 22.6, 25.2, 27.9, 31.8. 38.5, 43.6, 44.1, 44.3, 70.1, 127.5, 127.9 (2C). 128.7 (2C), 138.4, 172.3. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 291 (3.73) [*M*]⁺, 220 (12.93), 174 (15.41), 149 (51.51), 148 (17.79), 132 (13.24), 113 (53.20), 107 (34.78), 106 (83.56), 105 (14.74), 98 (12.49), 91 (100.00), 85 (13.40), 79 (17.48), 77 (12.77), 69 (33.77), 56 (20.39), 55 (21.11), 43 (14.33), 41 (22.28). Найдено, %: С 74.25; Н 9.96. С₁₈Н₂₉NO₂. Вычислено, %: С 74.18; Н 10.03.

(3*S*,5*S*)-*N*-Бензил-6-(бензилокси)-5-гидрокси-3-метилгексанамид (42). Выход 0.31 г (90%). ИК спектр, v, см⁻¹: 3295 ш (ОН), 1643 с (С–О), 1543 ср (С–N), 1093 с (С–О). Спектр ЯМР

¹Н, δ, м.д.: 0.96 д (3Н, CH₃CH, J 5.8 Гц), 1.25 д.д.д (1H, CHCH₂CHCH₃, J₁ 14.1, J₂ 9.9, J₃ 4.8 Гц), 1.46 д.д.д (1H, CHCH₂CHCH₃, J₁ 14.1, J₂ 9.9, J₃ 4.8 Гц), 2.13-2.27 м (3H, CH₂CO, C<u>H</u>CH₃), 3.30 д.д (1H, ОС<u>H</u>₂CH, *J*₁ 9.3, *J*₂ 7.4 Гц), 3.40 д.д (1H, ОС<u>H</u>₂CH, J₁ 9.3, J₂ 3.8 Гц), 3.55 уш.с (1Н, ОН), 3.83–3.88 м (1H, CHOH), 4.34–4.41 м (NHCH₂Ph), 4.51 уш.с (2H, OCH₂Ph), 6.57 уш.с (1H, NH), 7.22–7.36 м (5H, CH₂Ph). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 19.9, 27.8, 39.6, 43.4, 44.0, 68.8, 73.2, 75.0, 127.3 (2C), 127.7 (3C), 128.4 (2C), 128.5 (2C), 128.6, 137.9, 138.3, 172.3. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 220 (13.53), 149 (10.14), 128 (8.41), 113 (8.11), 107 (19.93), 106(45.93), 92 (9.90), 91 (100.00), 79 (8.03), 69 (12.99), 65 (9.63). Найдено, %: С 73.93; Н 7.91. С₂₁Н₂₇NO₃. Вычислено, %: С 73.87; Н 7.97.

(3S,5S)-N-Бензил-5-{(2R)-1,4-диоксаспиро-[4.5]дец-2-ил}-5-гидрокси-3-метилпентанамид **(43).** Выход 0.32 г (89%). ИК спектр, v, см⁻¹: 3300 ш (ОН), 1643 с (С–О), 1543 ср (С–N), 1095 с (С–О), 1043 с (С-О). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 1.25–1.54 м [10H, (CH₂)₅], 0.91 д (3H, C<u>H</u>₃CH, *J* 6.4 Гц), 2.09-2.21 м (3H, CH₂CO, C<u>H</u>CH₃), 2.43 уш.с (1H, OH), 3.66-3.69 м (1Н, С<u>Н</u>ОН), 3.77 д.д (1Н, СН₂ОС, J₁ 7.7, J₂ 5.1 Гц), 3.81–3.84 м (1H, OCH₂C<u>H</u>OC), 3.88 д.д (1Н, CH₂OC, J₁ 7.7, J₂ 6.1 Гц), 4.31–4.37 м (NHCH₂Ph), 6.20 уш.с (1H, NH), 7.16–7.29 м (5H, СН₂<u>Ph</u>). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 20.0, 23.7, 23.9, 25.0, 27.9, 34.8, 36.1, 39.3, 43.4, 43.8, 65.0, 69.9, 78.7, 109.5, 126.8, 127.4, 127.7, 128.5, 128.6, 138.3, 172.3. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 361 (14.58) [*M*]⁺, 318 (26.54), 263 (18.34), 220 (53.84), 211 (24.46), 149 (18.95), 141 (14.43), 139 (21.02), 111 (17.34), 108 (19.80), 107 (15.87), 106 (62.43), 95 (11.49), 92 (10.34), 91 (100.00), 81 (13.86), 79 (12.29), 69 (19.93), 55 (31.05), 43 (11.02), 41 (13.71). Найдено, %: C 98.83; H 8.59. C₂₁H₃₁NO₄. Вычислено, %: C 98.78; H 8.64.

Общая методика взаимодействия амидов 41–43 с CBr_4 и PPh₃. При комнатной температуре к раствору 1 ммоль амида 41–43 в 5 мл CH_2Cl_2 добавляли 0.29 г (1.1 ммоль) PPh₃ и 0.33 г (1.0 ммоль) CBr₄ и перемешивали в течение 8 ч. После обработки 10 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃, органический слой отделяли, продукт реакции из водного слоя дополнительно экстрагировали CH₂Cl₂ (3×5 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na₂SO₄. После удаления растворителя при пониженном давлении продукт реакции выделяли хроматографированием (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 25:1).

(4S.6S)-4-Метил-6-пентилтетрагилро-2Н-пиран-2-он (44). Выход 0.16 г (88%). ИК спектр, v, см⁻¹: 1732 с (С=О), 1249 с (С-О), 1231 с (С-О), 1075 с (С–О). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 0.88 т [3Н, СH₃(CH₂)₄, J 7.2 Гц], 0.91 д (3H, CH₃CH, J 6.4 Гц), 1.24-1.40 м [6Н, СН₃(СН)₃СН₂], 1.46-1.58 м [2H, CHCH₂CH, (CH₂)₃CH₂CHOCO], 1.67–2.20 м [2H, CHCH₂CH, (CH₂)₃CH₂CHOCO], 2.11–2.20 м (2Н, СН₂СН, СН₂СО), 2.52–2.58 м (1Н, СН₂СО), 4.33-4.39 м (1Н, CH₂CHOCO). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 13.9, 21.4, 22.5, 23.8, 24.9, 31.5, 35.0, 35.5, 37.4, 77.3. 172.5. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 128 (8.64), 124 (10.72), 114 (9.54), 113 (100.00), 85 (32.56), 84 (11.81), 69 (49.86), 57 (13.68), 56 (36.22), 55 (17.32), 43 (15.73), 42 (12.84), 41 (28.27), 39 (10.38). Найдено, %: С 71.77; Н 10.88. С₁₁Н₂₀О₂. Вычислено, %: С 71.70; Н 10.94.

(4S,6R)-6-[(Бензилокси)метил]-4-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-он (45). Выход 0.22 г (93%). ИК спектр. v. см⁻¹: 1728 с (С=О). 1238 с (С-О). 1117 с (С-О), 1088 с (С-О). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 1.07 д (3Н, СН₂СН, *J* 6.7 Гц), 1.57–1.62 м (1Н, СНС<u>Н</u>₂СН), 1.92–1.98 м (1Н, СНС<u>Н</u>₂СН), 2.14 д.д (1H, CH₂OC, J₁ 16.3, J₂ 8.4 Гц), 2.18–2.25 м (1H, СН₃С<u>Н</u>), 2.58 д.д (1Н, СН₂ОС, *J*₁ 16.3, *J*₂ 5.5 Гц), 3.60 д.д (1H, CHCH₂OBn, J₁ 10.3, J₂ 4.8 Гц), 3.63 д.д (2H, CHCH₂OBn, J₁ 10.3, J₂ 5.1 Гц), 4.54–4.61 м (3H, CH₂C<u>H</u>O, C<u>H</u>₂Ph), 7.28–7.37 м (5H, CH₂Ph). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 21.2, 23.8, 31.8, 37.7. 71.8, 73.6, 76.2, 127.8 (2C), 127.9, 128.5 (2C), 137.8, 171.7. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 106 (100.00), 105 (23.19),104 (58.60), 91 (30.41), 79 (26.82), 77 (28.90), 32 (24.10). Найдено, %: С 71.84; Н 7.69. С₁₄Н₁₈О₃. Вычислено, %: С 71.77; Н 7.74.

(4*S*,6*R*)-6-[(2*R*)-1,4-Диоксаспиро[4.5]дец-2ил]-4-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-он (46). Выход 0.21 г (82%). ИК спектр, v, см⁻¹: 1735 с (С=О), 1230 с (С–О), 1162 с (С–О), 1093 с (С–О). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м.д.: 1.07 д (3H, С<u>H</u>₃CH, *J* 7.1 Гц), 1.36– 1.66 м [11H, С<u>H</u>₂CHO, (CH₂)₅], 1.91–1.97 м (1H, С<u>H</u>₂CHO), 2.14 д.д (1H, CH₂CO, *J*₁ 17.0, *J*₂ 9.0 Гц), 2.34–2.43 м (1H, CH₃C<u>H</u>), 2.62 д.д (1H, CH₂CO, *J*₁ 17.0, *J*₂ 5.8 Гц), 3.94 д.д (1H, CH₂OC, *J*₁ 8.3, *J*₂ 7.4 Гц), 4.05 д.д (1H, CH₂OC, *J*₁ 8.3, *J*₂ 6.4 Гц), 4.17

д.д.д (1H, OCH₂C<u>H</u>OC, J_1 7.4, J_2 6.4, J_3 3.2 Гц), 4.43–4.47 м (1H, CHOC=O). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 21.2, 23.8 (2C), 23.9, 25.1, 32.1, 35.1, 35.5, 37.8, 65.2, 75.5, 77.2, 110.1, 174.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 254 (19.86) [M]+, 225 (30.47), 212 (12.77),211 (100.00), 141 (21.99), 139 (36.08), 127 (10.66), 111 (59.80), 97 (13.08), 83 (12.03), 81 (12.50), 79 (9.83), 69 (45.60), 39 (21.36), 41 (41.18), 42 (27.89), 43 (16.39), 53 (10.02), 55 (59.18), 56 (11.45). Найдено, %: С 66.19; Н 8.67. С₁₄Н₂₂О₄. Вычислено, %: С 66.12; Н 8.72.

Получение мезилатов 51, 52. К охлажденному до 0°С раствору 4.0 ммоль амидов 42, 43 в 5 мл сухого CH_2Cl_2 добавляли последовательно 0.9 мл (6.3 ммоль) Et_3N и 0.5 мл (5.0 ммоль) MsCl в 5 мл сухого CH_2Cl_2 . После перемешивания в течение 2 ч реакционную массу обработывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (15 мл). Органический слой отделяли, продукт реакции из водного слоя экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na₂SO₄. Растворители удаляли при пониженном давлении и без дополнительной очистки вводили в следующие стадии. Выход 51 1.59 г (95%), выход 52 1.72 г (98%).

Получение лактамов 53, 54 из мезилатов 51, 52 при действии *t*-BuOK в толуоле. При комнатной температуре к раствору 3.0 ммоль мезилатов 51, 52 в 10 мл абсолютного толуола добавляли 0.34 г (3.0 ммоль) *t*-BuOK и выдерживали в течение 3 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NH₄Cl (30 мл), водой (15 мл), продукт реакции экстрагировали CH₂Cl₂ (3×10 мл), объединенные органические вытяжки сушили MgSO₄. После отгонки растворителя при пониженном давлении продукт реакции выделяли хроматографированием (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 5:1).

(4*S*,6*R*)-1-Бензил-6-[(бензилокси)метил]-4метилпиперидин-2-он (53). Выход 0.83 г (86%). ИК спектр, v, см⁻¹: 1636 с (С–О), 1451 ср (С–N). 1097 с (С–О), 1028 ср (С–О). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 0.93 д (3Н, С<u>Н</u>₃СН, *J* 6.4 Гц), 1.31–1.40 м (1Н, СНС<u>Н</u>₂СН), 1.90–2.22 м (3Н, СН₂СО, СН₃С<u>Н</u>, СНС<u>Н</u>₂СН), 2.53–2.59 м (1Н, СН₂СО), 3.42–3.53 м (2Н, СНС<u>Н</u>₂ОВп, СНN), 3.58 д.д.д (1Н, СНС<u>Н</u>₂OBn, *J*₁ 21.2, *J*₂ 10.3, *J*₃ 4.8 Гц), 4.02 д

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 6 2022

(1H, NHC<u>H</u>₂Ph, *J* 15.1 Гц), 4.40 д (1H, OC<u>H</u>₂Ph, *J* 11.9 Гц), 4.45 д (1H, OC<u>H</u>₂Ph, *J* 11.9 Гц), 5.28 д (1H, NHC<u>H</u>₂Ph, *J* 15.1 Гц), 7.11–7.34 м (5H, CH₂<u>Ph</u>). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 21.5, 21.7, 33.6, 40.2, 48.2, 54.6, 70.6, 73.2, 127.2 (2C), 127.6 (4C), 128.4 (4C), 137.7, 137.8, 170.3. Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 323 (5.00) [*M*]⁺, 203 (22.27), 202 (100.00), 92 (11.04), 91 (95.56), 69 (16.40), 65 (11.68). Найдено, %: С 78.02; H 7.73. С₂₁H₂₅NO₂. Вычислено, %: С 77.98; H 7.79.

(4S,6R)-1-Бензил-6-{(2S)-1,4-диоксаспиро-[4.5]дец-2-ил}-4-метилпиперидин-2-он (54). Выход 0.93 г (90%). ИК спектр, v, см⁻¹: 1632 с (С=О), 1451 ср (С-N), 1166 с (С-О), 1033 с (С-О). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 0.98 д (3Н, С<u>Н</u>₃СН, *J* 6.1 Гц), 1.36–1.66 м [12H, CH₂CHN, (CH₂)₅], 2.06–2.15 м (1H, CH₂CO, CH₃C<u>H</u>), 2.68–2.75 м (1H, CH₂CO), 3.35-3.38 м (1Н, СНN), 3.49 д.д (1Н, СН₂ОС, J₁ 8.0, J₂ 7.1 Гц), 4.02 д.д (1H, CH₂OC, J₁ 8.0, J₂ 6.1 Гц), 4.29–4.34 м (1H, OCH₂C<u>H</u>OC), 4.02 д (1H, NHCH₂Ph, J 15.1 Гц), 5.66 д (1H, NHCH₂Ph, J 15.1 Гц), 7.22-7.34 м (5Н, CH₂Ph). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 21.8, 23.8, 24.0, 24.3, 25.0, 34.0, 35.0, 36.3, 40.0, 48.3, 56.9, 66.9, 79.6, 110.6, 127.0, 128.0 (2С), 128.4 (2С), 137.9, 169.7. Масс-спектр, m/z (*I*_{0TH}, %): 106 (100.00), 105 (23.19) ,104 (58.60), 91 (30.41), 79 (26.82), 78 (16.19), 77 (28.90), 51 (13.76). 43 (10.26), 40 (10.29), 32 (24.10). Найдено, %: С 73.50; H 8.45. C₂₁H₂₉NO₃. Вычислено, %: С 73.44; H 8.51.

Получение лактамов 53, 54 из мезилатов 51, 52 при действии NaH в ТГФ. При комнатной температуре к раствору 3.0 ммоль мезилатов 51, 52 в 10 мл абсолютного ТГФ добавляли 0.12 г (3.0 ммоль) 60%-ной суспензии NaH в масле и выдерживали в течение 2 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NH₄Cl (15 мл), продукт реакции проэкстрагировали CH₂Cl₂ (3×10 мл), объединенные органические вытяжки сушили MgSO₄. После отгонки растворителя при пониженном давлении продукт реакции выделяли хроматографированием (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 5:1). Выход 53 0.87 г (90%), выход 54 0.91 г (88%).

Получение лактонов 45, 46 с обращением конфигурации на основе мезилатов 51, 52. При комнатной температуре к раствору 3.0 ммоль мезилата 51, 52 в 10 мл CH₃CN или PhH добавляли 0.30 г (3.0 ммоль) Еt₂N и кипятили в течение нескольких часов (данные указаны в табл. 2). Реакционные смеси обрабатывали водой (15 мл), продукт реакции экстрагировали EtOAc (3×10 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na₂SO₄. После отгонки растворителя при пониженном давлении лактоны выделяли хроматографированием (элюент – петролейный эфир-этилацетат, 5:1). Альтернативно, к раствору 3.0 ммоль мезилата 51, 52 в 10 мл МеОН добавляли 0.41 г (3.0 ммоль) К₂СО₃ и выдерживали при при комнатной температуре в течение нескольких часов (данные указаны в табл. 2). Реакционные смеси обрабатывали водой (15 мл), продукт реакции экстрагировали EtOAc (3×10 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na₂SO₄. После отгонки растворителя при пониженном давлении продукт реакции выделяли хроматографированием (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 5:1). Выходы продуктов во всех опытах приведены в табл. 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе данного исследования были получены новые изоксазолины за счет реакции циклоприсоединения к α , β -ненасыщенным β -метил- δ -лактонам. Также разработано 2 новых подхода к получению лактонов с обращенной конфигурацией гидроксильной группы, а также реализовано превращение лактонов в лактамы без применения дорогих и сложных в обращении реагентов. При выполнении синтетической работы был получен ряд ценных интермедиатов, которые могут найти эффективное применения в тонком органическом синтезе.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Минеева Ирина Владимировна, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-6422-1967

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Koszelewski D., Paprocki D., Brodzka A., Ostaszewski R. *Tetrahedron: Asymmetry*. 2017, 28, 809–818. doi 10.1016/j.tetasy.2017.05.003
- Zhang H., Liu J., Gan L.-S., Dalal S., Cassera M.B., Yue J.-M. Org. Biomol. Chem. 2016, 14, 957–962. doi 10.1039/C5OB02296G

- Ghosh A. K., Veitschegger A.M., Sheri V.R., Effenberger K.A., Prichard B.E., Jurica M.S. Org. Lett. 2014, 16, 6200–6203. doi 10.1021/ol503127r
- Riva E., Rencurosi A., Gagliardi S., Passarella D., Martinelli M. *Chem. Eur. J.* 2011, *17*, 6221–6226. doi 10.1002/chem.201100300
- Sumimoto S., Kobayashi M., Sato R., Shinomiya S., Iwasaki A., Suda S., Teruya T., Inuzuka T., Ohno O., Suenaga K. Org. Lett. 2019, 21, 1187–1190. doi 10.1021/acs.orglett.9b00135
- Zhou M., Li X.-R., Tang J.-W., Liu Y., Li X.-N., Wu B., Qin H.-B., Du X., Li L.-M., Wang W.-G., Pu J.-X., Sun H.-D. *Org. Lett.* 2015, *17*, 6062–6065. doi 10.1021/acs.orglett.5b03079
- Hubert J.G., Furkert D.P., Brimble M.A. J. Org. Chem. 2015, 80, 2715–2723. doi 10.1021/jo502897u
- Коваленко В.Н., Минеева И.В. *ЖОрХ*. 2014, *50*, 954– 962. [Kovalenko V.N., Mineeva I.V. *Russ. J. Org. Chem.* 2014, *50*, 934–942.] doi 10.1134/S1070428014070033
- Wadsworth A.D., Furkert D.P., Brimble M.A. J. Org. Chem. 2014, 79, 11179–11193. doi 10.1021/jo502238r
- Минеева И.В. *ЖОрХ*. 2015, *51*, 1083–1092. [Mineeva I.V. *Russ. J. Org. Chem.* 2015, *51*, 1061–1070.] doi 10.1134/S1070428015080023
- Минеева И.В. ЖОрХ. 2016, 52, 376–388. [Mineeva I.V. Russ. J. Org. Chem. 2016, 52, 355–367.] doi 10.1134/S1070428016030118
- Iwasaki K., Sasaki S., Kasai Y., Kawashima Y., Sasaki S., Ito T., Yotsu-Yamashita M., Sasaki M. J. Org. Chem. 2017, 82, 13204–13219. doi 10.1021/ acs.joc.7b02293
- 13. Masiuk U.S., Mineyeva I.V., Kananovich D.G. *Symmetry*. **2021**, *13*, 470. doi 10.3390/sym13030470
- Ahmed A., Hoegenauer E.K., Enev V.S., Hanbauer M., Kaehlig H., Ohler E., Mulzer J. J. Org. Chem. 2003, 68, 3026-3042. doi 10.1021/jo026743f
- Минеева И.В. *ЖОрХ*. 2018, 54, 1329–1336. [Mineeva I.V. *Russ. J. Org. Chem.* 2018, 54, 1341–1349.] doi 10.1134/S1070428018090130
- Brown C.W., Liu S., Klucik J., Berlin K.D., Brennan P.J., Kaur D., Benbrook D.M. J. Med. Chem. 2004, 47, 1008–1017. doi 10.1021/jm0303453
- Ando R., Amano Y., Nakamura H., Arai N., Kuwajima I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3315–3318. doi 10.1016/j.bmcl.2006.03.056
- Ghosh A.K., Cheng X., Bai R., Hamel E. *Eur. J.* Org. Chem. 2012, 22, 4130–4139. doi 10.1002/ ejoc.201200286
- Cornil J., Guerinot A., Reymond S., Cossy J. J. Org. Chem. 2013, 78, 10273–10287. doi 10.1021/jo401627p

- Cahard D., Mammeri M., Poirier J.-M., Duhamel L. Tetrahedron Lett. 2000, 41, 3619–3622. doi 10.1016/ S0040-4039(00)00457-3
- Salman M., Babu S.J., Kaul V.K., Ray P.C., Kumar N. Org. Proc. Res. Dev. 2005, 9, 302–305. doi 10.1021/ op0497815
- Минеева И.В., Кулинкович О.Г. ЖОрХ. 2008, 44, 1277–1282. [Mineeva I.V., Kulinkovich O.G. Russ. J. Org. Chem. 2008, 44, 1261–1266.] doi 10.1134/ S1070428008090029
- 23. Barnych B., Vatele J.-M. *Synlett.* **2011**, *13*, 1912–1916. doi 10.1055/s-0030-1260959
- 24. Barnych B., Fenet B., Vatèle J.-M. *Tetrahedron*. **2013**, *69*, 334–340. doi 10.1016/j.tet.2012.10.022
- Takano S., Shimazaki Y., Moriya M., Ogasawara K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3325–3326. doi 10.1016/ S0040-4039(00)89055-3
- Takano S., Shimazaki Y., Moriya M., Ogasawara K. Chem. Lett. 1990, 19, 1177–1180. doi 10.1246/ cl.1990.1177
- Passarella D., Riva S., Grieco G., Cavallo F., Checa B., Arioli F., Riva E., Comi D., Danieli B. *Tetrahedron Asymmetry*. 2009, 20, 192–197. doi 10.1016/j.tetasy.2008.12.008
- Zhou M., Li X.-R., Tang J.-W., Liu Y., Li X.-N., Wu B., Qin H.-B., Du X., Li L.-M., Wang W.-G., Pu J.-X., Sun H.-D. *Org. Lett.* 2015, *17*, 6062–6065. doi 10.1021/acs.orglett.5b03079
- 29. Минеева И.В. *ЖОрХ*. **2013**, *49*, 995–1001. [Mineeva I.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 979–985.] doi 10.1134/S107042801307004X
- Mineyeva I.V., Kulinkovich O.G. *Tetrahedron Lett.* 2010, *51*, 1836–1839. doi 10.1016/j.tetlet.2010.01.120

- Минеева И.В. ЖОрХ. 2019, 55, 1203–1214. [Mineeva I.V. Russ. J. Org. Chem. 2019, 55, 1112–1123.] doi 10.1134/S0514749219080093
- Минеева И.В. ЖОрХ. 2020, 56, 885–892. [Mineeva I.V. Russ. J. Org. Chem. 2020, 56, 994–1000.] doi 10.1134/S1070428020060056
- Gonçalves R.S.B., Dos Santos M., Bernadat G., Bonnet-Delpon D., Crousse B. *Beilstein J. Org. Chem.* 2013, *9*, 2387–2394. doi:10.3762/bjoc.9.275
- Fuwa H., Noji S., Sasaki M. Org. Lett. 2010, 12, 5354– 5357. doi 10.1021/ol1024713
- Fuwa H., Muto T., Sekine K., Sasaki M. Chem. Eur. J. 2014, 20, 1849–1860. doi 10.1002/chem.201303713
- 36. Chen J., Forsyth C.J. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 8734–8735. doi 10.1021/ja036050w
- Ghosh A.K., Kassekert L.A. Org. Lett. 2016, 18, 3274–3277. doi 10.1021/acs.orglett.6b01523
- Thistlethwaite I.R.G., Bull F.M., Cui C., Walker P.D., Gao S.-S., Wang L., Song Z., Masschelein J., Lavigne R., Crump M.P., Race P.R., Simpson T.J., Willis C.L. *Chem. Sci.* 2017, *8*, 6196–6201. doi 10.1039/ C7SC01670K
- Acherki H., Alvarez-Ibarra C., Guzmán-Fernández S., Quiroga-Feijóo M.L. *Tetrahedron Asymmetry*. 2004, 15, 693–697. doi 10.1016/j.tetasy.2003.11.035
- 40. Agami C., Comesse S., Kadouri-Puchot C. J. Org. Chem. 2000, 65, 4435–4439. doi 10.1021/jo0000271
- Минеева И.В., Кулинкович О.Г. ЖОрХ. 2009, 45, 1634–1643. [Mineeva I.V., Kulinkovich O.G. Russ. J. Org. Chem. 2009, 45, 1623–1632.] doi 10.1134/ S1070428009110086

α,β-Unsaturated β-Methyl-δ-lactones in the Reaction of Nitriloxide Cycloaddition and also for the Creation of Saturated Lactons and Lactams

I. V. Mineyeva*

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

Received September 19, 2021; revised October 10, 2021; accepted October 12, 2021

For the first time, nitrile oxide addition to α,β -unsaturated β -methyl- δ -lactones was carried out, which led to new isoxazolines in high yield. On the basis of these unsaturated lactones, a divergent scheme for the preparation of β -methylbranched saturated lactones, lactams, and lactones with the reversal of the configuration of the hydroxyl group

Keywords: 2-substituted allyl bromides, 2-substituted allylstannans, nitrile oxide cycloaddition, isoxazolines, α , β -unsaturated β -methyl- δ -lactones, β -methyl branched saturated lactones, lactams

УДК 547.539.1

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПЕРФТОРБЕНЗОЦИКЛОАЛКЕНОНОВ И ДРУГИХ ПОЛИФТОРАРИЛКЕТОНОВ В СПИРТЫ ПОД ДЕЙСТВИЕМ LiBH₄

© 2022 г. С. Ван^{*a*, *b*}, Д. С. Голохвастова^{*a*, *b*}, Я. В. Зонов^{*a*, *b*, *, В. М. Карпов^{*a*}, Т. В. Меженкова^{*a*}, Ю. В. Гатилов^{*a*}}

 ^a ΦГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН», Россия, 630090 Новосибирск, просп. акад. Лаврентьева, 9
 ^b ΦΓΑΟУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Россия, 630090 Новосибирск, ул. Пирогова, 2
 ^{*}e-mail: yzonov@nioch.nsc.ru

> Поступила в редакцию: 12.11.2021 г. После доработки 24.11.2021 г. Принята к публикации 26.11.2021 г.

При взаимодействии полифторбензоциклоалкен-1-онов, перфтор-2,3-дигидробензофуран-3-она, перфторированных ароматических и алкилароматических кетонов с тетрагидроборатом лития в эфире образуются соответствующие спирты. Наряду с ними, в реакциях перфторированных 2-метил- и 2-гидрокси-2-фенилбензоциклобутенонов с LiBH₄ получаются продукты раскрытия четырехчленного цикла – (перфтор-2-винилфенил)метанол и (2-гидроксиметилтетрафторфенил)(пентафторфенил)метанол соответственно. При восстановлении дикарбонильных производных перфторированных бензоциклобутена, индана и тетралина образуются полифторированные бензоциклоалкендиолы.

Ключевые слова: полифторированный спирт, бензоциклобутенон, инданон, тетралон, восстановление, тетрагидроборат лития

DOI: 10.31857/S0514749222060040, EDN: CWGRPW

ВВЕДЕНИЕ

В химии углеводородов известно множество реакций карбонилирования спиртов, алкилгалогенидов, алкенов и ряда других соединений, протекающих с присоединением оксида углерода к катионам, образующимся из этих соединений в кислотных системах и приводящим к получению производных карбоновых кислот [1–3]. Для полифторированных соединений известен лишь ряд примеров карбонилирования перфторбензоциклоалкенов в системе CO–SbF₅ [4–7], которое для производных индана и тетралина протекает с сохранением алифатического цикла, а в случае производных бензоциклобутена карбонилирование сопровождается раскрытием или расширением четырехчленного цикла. До появления работ [4– 7] для полифторорганических соединений были описаны лишь примеры обратной реакции – декарбонилирование фторированных ацилгалогенидов под действием кислот Льюиса [8–10]. Среди других полифторированных соединений в качестве перспективных субстратов, потенциально способных подвергаться карбонилированию, могут рассматриваться полифторированные спирты с ОН группой в бензильном положении. Из таких спиртов под действием сильных протонных кислот, вероятно, могут быть генерированы катионы, способные присоединять СО. Кроме того, спирты могут оказаться полезными при синтезе других соединений. Так, например, бензоциклобутены с ОН или OR группами в четырехчленном цикле могут представлять интерес для синтеза полициклических соединений [11] в качестве предшественников высоко реакционноспособных *о*-хинодиметанов, поскольку известно, что донорные заместители (OH, NH₂ и другие) в четырехчленном цикле облегчают его электроциклическое раскрытие [12].

В связи с вышеизложенным в работе изучено взаимодействие доступных моно- и дикарбонильных производных перфторированных бензоциклобутена, индана и тетралина, а также ряда других полифторованных арилкетонов с LiBH₄ с целью синтеза из них спиртов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что при восстановлении монокарбонильных производных полифторированных бензоциклоалкенов **1а–g** и дигидробензофурана **1h** тетрагидроборатом лития в Et_2O при 0–20°C с высоким выходом получаются соответствующие спирты **2а–h** (схема 1).

В реакции перфтор-2-метилбензоциклобутенона **1i** с LiBH₄ в качестве основного продукта образуется спирт **2i** в виде двух стереоизомеров в соотношении 84:16 (схема 2). Кроме спирта **2i**, в смеси присутствуют небольшие количества (перфтор-2-винилфенил)метанола (**3**). Последний, повидимому, образуется в результате раскрытия четырёхчленного цикла в интермедиате A с последующим отщеплением фторид-иона из карбаниона B и восстановлением альдегидной группы в соединении C. В отличие от соединения 1a, возможность раскрытия четырёхчленного цикла в реакции кетона 1i, по-видимому, связана со стабилизирующим по сравнению с атомом фтора влиянием трифторметильной группы, находящейся у зарядового центра аниона B (схема 2).

Восстановление гидроксикетона 1 ј тетрагидроборатом лития приводит к образованию диола 2 ј в виде двух диастереомеров в соотношении 75:25. Кроме диола 2 ј, в смеси содержится небольшое количество продукта раскрытия четырёхчленного цикла – (2-гидроксиметилтетрафторфенил)(пентафторфенил)метанола (4) (схема 2).

При взаимодействии дикарбонильных производных перфторированных бензоциклоалкенов **5а**–**c** с тетрагидроборатом лития в Et_2O при 0–20°C получаются диолы **6а–с** в виде *цис,транс-*изомеров (схема 3).

Перфторированные ациклические алкилароматические и ароматические кетоны **7а–с** под действием тетрагидробората лития также восстанавливаются до соответствующих спиртов **8а–с** (схема 4).

Y F (Cl	F ₂) _n $(2, -2, -2)$	LiBH ₄ , Et ₂ O, 0–20 HCl, H ₂ O)°C Y∽	$\begin{array}{c c} & X \\ F & (CF_2)_n \\ H & OH \end{array}$
1a-h	п	Х	Y	2a-h
1 a	0	CF ₂	F	2a , 90%
1b	1	CF ₂	F	2b , 92%
1c	2	CF ₂	F	2c , 92%
1d	1	CFC_2F_5	F	2d , 83% ^a
1e	1	$C(C_2F_5)_2$	F	2e , 90%
1f	1	CH ₂	F	2f , 83%
1g	1	CF ₂	OCH ₃	2g , 79%
1h	1	Ο	F	2h , 81%

Схема 1

а два изомера в соотношении 58:42

Схема 2

CF₃ CF3 1. LiBH₄, Et₂O, 0°C 2. HCl, H₂O 2 F F F н́он CH₂OH 1 3 1i 2i 6% содержание 94% LiBH₄ LiBH₄ CF₃ CF₃ CF_2 F F -BH3 F -FF H OBH3 CHO СНО B С A C_6F_5 C_6F_5 C_6F_5 6 1. LiBH₄, Et₂O, 0°C 6 CH 5 OH OH 2. HCl, H₂O OH F F F CH₂OH ò Н ЮH 1j 2j 4 содержание 80% 10%

Продукты замены атомов фтора на водород в бензольном кольце не обнаружены. В то же время известно, что в полифторированных спиртах с ОН группой в бензильном положении под действием алюмогидрида лития происходит замена *орто*атома фтора на водород [13].

Гексафторинданон **1f** получен нами в реакции 1,1,2,2,4,5,6,7-октафториндана (**9**) с CF₃COOH в присутствии SbF₅ при 20°C. Соединение **9**, в свою

очередь, синтезировано в результате декарбоксилирования 2,2,3,3,4,5,6,7-октафториндан-1-карбоновой кислоты (**10**) при ее нагревании в ДМФА (схема 5). При этом, наряду с соединением **9**, образуется 1,1,2,4,5,6,7-гептафторинден.

Состав и строение соединений установлены на основании данных элементного анализа, масс-спектрометрии высокого разрешения и спектроскопии ЯМР ¹⁹F. Кроме того, проведён рентге-



Схема 3

	Сх	сема 4	
o ↓	1. LiBH ₄ , Et ₂ O, 0–20°C 2. HCl, H ₂ O		OH CH
Ar R			Ar´``R
7a-c			8a-c
	Ar	R	
7a	C_6F_5	CF ₃	8a , 87%
7b	C_6F_5	C_2F_5	8b , 86%
7c	$4-C_6F_4CF_3$	$4-C_6F_4CF_3$	8c , 77%

ноструктурный анализ для *цис*-изомера диола **6а**, а также *цис*- и *транс*-изомеров диолов **6b** и **6с** (см. рисунок).

По данным рентгеноструктурного анализа в ячейке кристалла *цис*-изомера **6а** находятся 2 независимые молекулы. Четырёхчленные циклы плоские в пределах ±0.008 Å. Углы между плоскостями циклов различные – 2.4 и 10.2° для двух молекул. Отметим, что в Кембриджской базе структурных данных нет информации о строении соединений, содержащих бензоциклобутен-1,2-диольный фрагмент.

Конформация конверт пятичленного цикла для 2 независимых молекул транс-изомера **6b** немного различается выходом атомов C^2 на 0.130 и 0.465 Å из плоскостей $C^1C^3C^{3A}C^{7A}$. В цис-изомере **6b** пятичленный цикл разупорядочен в соотношении 0.65:0.35 с отклонением атома C^2 на 0.471 и -0.374 Å соответственно.

В ячейке кристалла *транс*-изомера **6с** находятся 3 кристаллографически независимые молекулы с практически одинаковой геометрией. Циклогексеновый фрагмент этих молекул имеет конформацию *полукресло* с отклонением атомов C² и C³ от плоскости остальных атомов на 0.347, 0.364, 0.379 и -0.310, -0.271, -0.245 Å соответственно. В кристалле *цис*-изомера **6с** конформация этого цикла ближе к конформации *конверт* с отклонением атомов C² и C³ на 0.475 и 0.187 Å.

Интересно отметить, что с помощью водородных связей О–Н...О в кристалле *цис*-**6а** образуются тетрамеры, в кристаллах *цис*-**6b**, *транс*-**6b** и *цис*-**6с** – слои молекул, а в кристалле *транс*-**6с** – 3D-мотив.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹⁹F и ¹Н соединений записывали на приборе Bruker AV-300 (282.4 и 300 МГц), Германия. Сдвиги приведены в слабое поле от С₆F₆ (¹⁹F) и ТМС (¹H), внутренний стандарт – С₆F₆, CHCl₃ (7.24 м.д. от ТМС) и ацетон-d₅ (2.04 м.д. от ТМС), нумерация атомов в соединениях приведена на схемах. Элементный состав соединений определяли с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения на приборе Thermo Electron Corporation DFS (Германия) и данных элементного Состав реакционных анализа. смесей устанавливали на основании данных ЯМР ¹⁹ F. Рентгеноструктурный анализ *иис*-изомера диола 6а, а также цис- и транс-изомеров диолов 6b и 6c выполнен на дифрактометре Bruker КАРРА Арех II (МоКа-излучение, 296 К), США. Учет поглощения проведен по программе SADABS [14]. Структуры расшифрованы прямым методом. Позиции и температурные факторы неводородных атомов уточнены в анизотропном приближении полноматричным методом наименьших квадратов. Атомы водорода уточнены в изотропном приближении и в модели наездник.






Молекулярное строение *цис*-изомера диола **6a**, а также *цис*- и *транс*-изомеров диолов **6b** и **6c**. Представлены тепловые эллипсоиды 50% вероятности

Все расчеты выполнены с использованием комплекса программ SHELXTL [15] и SHELXL-2018/3 [16]. Кристаллографические данные представлены в таблице. Координаты атомов и их температурные параметры депонированы в Кембриджской базе структурных данных (https://www.ccdc.cam. ac.uk/).

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 6 2022

Исходные соединения чистоты > 97% синтезированы по описанным методикам [6, 17–22]. LiBH₄ получен из АО НПО «ПИМ-ИНВЕСТ», Москва. Силикагель 60 (0.063–0.200 мм) фирмы Мегск. Эфир использовался высушенный над молекулярными ситами 4Å, остальные реактивы – квалификации не ниже «ч».

ВАН и др.

Попомотр	Соединение					
параметр	<i>цис-</i> 6а	<i>цис-</i> 6b	транс -6b	<i>цис-</i> 6с	транс-6с	
Брутто-формула	C ₈ H ₄ F ₄ O ₂	$C_9H_4F_6O_2$	C ₉ H ₄ F ₆ O ₂	$C_{10}H_4F_8O_2$	C ₁₀ H ₄ F ₈ O ₂	
Молекулярная масса, г·моль ⁻¹	208.11	258.12	258.12	308.13	308.13	
Сингония	моноклинная	ромбическая	моноклинная	ромбическая	моноклинная	
Пространственная группа	$P2_{1}/c$	Pbca	$P2_{1}/c$	Pbca	$P2_1/n$	
a, Å	13.0316(6)	11.6898(8)	16.6019(9)	12.6838(6)	10.7070(7)	
b, Å	8.2055(3)	8.7457(7)	10.2792(4)	8.8973(3)	19.8381(14)	
<i>c</i> , Å	14.9887(7)	18.4495(15)	11.1858(6)	18.2990(8)	15.9005(13)	
β, град	107.812(2)	90	107.796(2)	90	102.330(3)	
<i>V</i> , Å ³	1525.93(12)	1886.2(3)	1817.56(16)	2065.07(15)	3299.5(4)	
Ζ	8	8	8	8	12	
$d_{\rm выч}, \Gamma \cdot {\rm сm}^{-3}$	1.812	1.818	1.887	1.982	1.861	
μ, мм ⁻¹	0.192	0.204	0.211	0.230	0.216	
Диапазон ө, град	2.82-29.22	2.21–29.17	2.36-27.65	2.23-27.95	2.34–26.03	
Число измеренных отражений	22743	13667	25637	46399	47118	
Число независимых отражений	4133	2491	4242	2477	6495	
<i>R</i> _{int}	0.0413	0.0562	0.0466	0.0396	0.0512	
Число отражений с $I \ge 2\sigma(I)$	3272	1849	3339	2143	5048	
Число параметров	266	213	319	189	541	
$R_1 \left[I \ge 2\sigma(I) \right]$	0.0472	0.0755	0.0449	0.0555	0.0553	
<i>wR</i> ₂ (по всем <i>I</i>)	0.1345	0.1883	0.1315	0.1605	0.1596	
GOOF	1.017	1.085	1.013	0.973	1.025	
ССДС номер	2114902	2114903	2114904	2114905	2114906	

Кристаллографические данные и параметры рентгеноструктурных экспериментов для соединений *цис*-изомера диола **6a**, а также *цис*- и *транс*-изомеров диолов **6b** и **6c**

2,2,4,5,6,7-Гексафторинданон (1f). Смесь 7.33 г (23.95 ммоль) кислоты **10** [6], 1.73 г (96.11 ммоль) воды и 20 мл ДМФА нагревали в колбе 1.5 ч при 60°С, затем добавляли 80 мл 5%-ной соляной кислоты, экстрагировали CH_2Cl_2 , сушили MgSO₄. Экстракт, содержащий октафториндан **9** [23] и 1,1,2,4,5,6,7-гептафторинден [24] в соотношении 55:45, промывали 10 мл концентрированной серной кислоты, упаривали до объема 15 мл, добавляли 10 мл 20%-ного олеума, интенсивно перемешивали 2 ч. После расслоения смеси отби-

рали верхний органический слой и отгоняли растворитель. Получали 2.66 г (10.15 ммоль) **1,1,2,2,4,5,6,7-октафториндана (9)** (выход 42%). Последний добавляли при перемешивании к раствору 1.75 г (15.35 ммоль) CF₃COOH в 7.22 г SbF₅ (33.35 ммоль), затем смесь выдерживали 1 ч при 20°С, переносили в 70 мл 5%-ной соляной кислоты, экстрагировали CH₂Cl₂, сушили MgSO₄. Отгоняли растворитель и возгоняли в вакууме (90°С, 10 мм рт.ст.). Перекристаллизовывали из гексана. Выход 2 г (82%). Кетон **1f** описан ранее [6], ког-

да был получен в качестве примесного продукта.

Взаимодействие перфторбензоциклобутен-1-она (1а) с LiBH₄. К смеси 0.10 г (4.59 ммоль) LiBH₄ и 5 мл Et₂O при 0°С и интенсивном перемешивании прибавляли по каплям раствор 0.79 г (3.50 ммоль) кетона 1а в 2 мл Et₂O. Затем смесь перемешивали 1 ч при 20°С и переносили в 15 мл 5%-ной соляной кислоты. Отбирали органическую фазу, а водную экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенный экстракт сушили MgSO₄, отгоняли растворители и перегоняли в вакууме (15 мм рт.ст., *t* бани 120°С). Получали 0.72 г (выход 90%) спирта 2а.

2,2,3,4,5,6-Гексафторбензоциклобутен-1-ол (**2а**). Т.пл. 57.5–59°С. ИК спектр (CCl₄), v, см⁻¹: 3589 (OH), 2964, 2931 (CH), 1518, 1483 [фторированное ароматическое кольцо (ФАР)]. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 2.9 уш.с (1H, OH), 5.56 м (1H, CH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ , м.д.: 14.9 д.д.д (1F, F⁴), 18.1 д.д.д (1F, F⁵), 24.2 д.д.д (1F, F⁶), 27.0 д.д.д.т (1F, F³), 51.7 д.м (1F, F²_B), 65.6 д.м (1F, F²_A); J₂₃ 3.5, J₃₄ 19.5, J₃₅ 7.5, J₃₆ 25.0, J₄₅ 17.5, J₄₆ 6.0, J₅₆ 20.0 Гц. Масс-спектр, *m*/*z*: 226.9928 [*M* – H]⁺. Найдено, %: С 42.18; H 0.69; F 50.02. C₈H₂F₆O. Вычислено, %: С 42.13; H 0.88; F 49.98. (*M* – H) 226.9926.

Взаимодействие перфторфториндан-1-она (1b) с LiBH₄. К смеси 0.61 г (27.98 ммоль) LiBH₄ и 20 мл Et₂O при 0°С и интенсивном перемешивании прибавляли по каплям раствор 6.46 г (23.41 ммоль) кетона 1b в 20 мл Et₂O. Затем смесь перемешивали 15 мин при 20°С и переносили в 30 мл 5%-ной соляной кислоты. Отбирали органическую фазу, а водную экстрагировали Et₂O. Органический слой сушили MgSO₄, отгоняли Et₂O и перегоняли в вакууме (10 мм рт.ст., *t* бани 120°С). Получали 6.00 г (выход 92%) спирта 2b.

2,2,3,3,4,5,6,7-Октафторфториндан-1-ол (2b). Жидкость. ИК спектр (CCl₄), v, см⁻¹: 3593 (OH), 2937 (CH), 1520 (ФАР). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 3.1 уш.с (1H, OH), 5.36 д (1H, CH, ³J_{HF} 9.5 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ , м.д.: 13.8 д.д.д (1F, F⁵), 16.9 д.д.д (1F, F⁶), 21.3 д.д.д (1F, F⁷), 22.6 д.д.д.д.д (1F, F⁴), 31.7 д.м (1F, F²_B), 40.0 д.м (1F, F²_A), 48.9 д.м (1F, F³_B), 60.4 д.м (1F, F³_A); J_{3A3B}

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 6 2022

264.0, *J*_{2A2B} 245.0, *J*₃₄ 6.5 и 7.5, *J*₄₅ 20.5, *J*₄₆ 7.5, *J*₄₇ 17.5, *J*₅₆ 18.5, *J*₅₇ 6.0, *J*₆₇ 20.5 Гц. Масс-спектр, *m/z*: 277.9973 [*M*]⁺. Найдено, %: С 38.77; Н 1.07; F 54.46. С₉H₂F₈O. Вычислено, %: С 38.87; Н 0.72; F 54.65. *M* 277.9972.

Взаимодействие перфтортетралин-1-она (1с) с LiBH₄. Аналогично предыдущему эксперименту из 8.87 г (27.20 ммоль) кетона 1с в 30 мл Et₂O и 0.71 г (32.57 ммоль) LiBH₄ в 35 мл Et₂O (0.5 ч, 20°C; 30 мл 5%-ной HCl) после возгонки в вакууме (100°C, 20 мм рт.ст.) получали 8.19 г (выход 92%) спирта 2с.

2,2,3,3,4,4,5,6,7,8-Декафтортетралин-1-ол (2c). Т.пл. 59-60.5°С (гексан). ИК спектр (ССІ₄), v, см⁻¹: 3601 (OH), 2918 (CH), 1525, 1498 (ФАР). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 3.1 уш.с (1Н, ОН), 5.42 м (1H, CH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: 13.0 д.д.д (1F, F⁶), 15.8 д.д.д (1F, F⁷), 20.5 д.д.д (1F, F²_B или F³_B, J_{AB} 274.0 Гц), 23.2 д.д.д (1F, ${\rm F}^8),\ 25.3$ д.д.д.д.д. (1F, ${\rm F}^5),\ 29.2$ д.м (1F, ${\rm F}^2_{\rm B}$ или F_{B}^{3} , J_{AB} 278.0 Гц), 34.2 д.м (1F, F_{A}^{2} или F_{A}^{3} , J_{AB} 275.0 Гц), 40.0 д.м (1F, F²_A или F³_A, J_{A,B} 278.0 Гц), 50.2 д.м (1F, F⁴_B, J_{4A4B} 292.0 Гц), 61.9 д.м (1F, F⁴_A, $J_{\rm 4A4B}$ 292.0 Гц); $J_{\rm 4A5}$ 11.0, $J_{\rm 4B5}$ 27.0, $J_{\rm 56}$ 20.5, $J_{\rm 57}$ 8.0, J₅₈ 12.5, J₆₇ 20.5, J₆₈ 6.5, J₇₈ 20.5 Гц. Масс-спектр, *m/z*: 327.9939 [*M*]⁺. Найдено, %: С 36.76; Н 0.71; F 57.84. C₁₀H₂F₁₀O. Вычислено, %: С 38.87; Н 0.72; F 54.65. M 327.9941.

Взаимодействие перфтор-3-этилиндан-1-она (1d) с LiBH₄. Аналогично эксперименту с соединением 1b из 2.82 г (7.50 ммоль) кетона 1d в 10 мл Et₂O и 0.20 г (9.36 ммоль) LiBH₄ в 15 мл Et₂O (0.5 ч, 20°C; 15 мл 5% HCl) после перегонки в вакууме (9 мм рт.ст., *t* бани 125°C) получали 2.35 г (выход 83%) спирта 2d.

2,2,3,4,5,6,7-Гептафтор-3-(пентафторэтил)индан-1-ол (2d), смесь изомеров в соотношении **A:B** = 58:42. Жидкость. ИК спектр (пленка), v, см⁻¹: 3387 (OH), 2943 (CH), 1514 (ФАР). Изомер **A**. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д. (из спектра смеси изомеров): 3.3 уш.с (1H, OH), 5.42 м (1H, CH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ , м.д. (из спектра смеси изомеров): –11.1 м (1F, F³), 14.0 д.д.д.м (1F, F⁵), 17.2 д.д.д.д (1F, F⁶), 21.4 д.д.д (1F, F⁷), 28.9 м (1F, F⁴), 38.6 д.м [1F, F_B(CF₂), J_{AB} 250 Гц], 42.6 д.м [1F, F_B(CF₂), J_{AB} 296 Гц], 45.0 д.м [1F, F_A(CF₂), J_{AB} 296 Гц], 48.0 д.м [1F, $F_A(CF_2)$, J_{AB} 250 Гц], 82.2 м (3F, CF₃); J_{36} 4.0, J_{45} 20.0, J_{46} 4.5, J_{47} 16.5, J_{56} 19.0, J_{57} 5.5, J_{67} 20.5 Гц. **Изомер В**. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д. (из спектра смеси изомеров): 3.4 уш.с (1H, OH), 5.42 м (1H, CH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ , м.д. (из спектра смеси изомеров): -9.6 м (1F, F³), 13.1 д.д.д.м (1F, F⁵), 17.2 д.д.д.д.(1F, F⁶), 20.6 д.д.д (1F, F⁷), 27.6 м (1F, F⁴), 37.0 д.м [1F, F_B(CF₂), J_{AB} 242.0 Гц], 40.8 д.м [1F, F_B(CF₂), J_{AB} 296.0 Гц], 41.6 д.м [1F, F_A(CF₂), J_{AB} 242.0 Гц], 43.3 д.м [1F, F_A(CF₂), J_{AB} 296.0 Гц], 82.0 м (3F, CF₃); J_{36} 3.0, J_{45} 20.0, J_{46} 4.5, J_{47} 16.5, J_{56} 19.0, J_{57} 5.5, J_{67} 20.5 Гц. Масс-спектр, m/z: 377.9908 [M]⁺. Найдено, %: С 34.94; H 0.53; F 60.32. M 377.9909.

Взаимодействие перфторфтор-3,3-диэтилиндан-1-она (1е) с LiBH₄. Аналогично эксперименту с соединением 1b из 1.17 г (2.47 ммоль) кетона 1е в 3 мл Et₂O и 0.07 г (3.39 ммоль) LiBH₄ в 9 мл Et₂O (2 ч, 20°C; 15 мл 5% HCl) после перегонки в вакууме (8 мм рт.ст., *t* бани 150°C) получали 1.06 г (выход 90%) спирта 2е.

2,2,4,5,6,7-Гексафтор-3,3-бис(пентафторэтил)индан-1-ол (2е). Жидкость. ИК спектр (CCl₄), v, см⁻¹: 3593 (ОН), 1510 (ФАР). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), б, м.д.: 3.1 уш.с (1Н, ОН), 5.51 д.д (1Н, СН, J 7.0, 10.0 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: 13.0 д.д.д.д (1F, F⁵), 15.8 д.д.д (1F, F⁶), 20.6 д.д.д (1F, F⁷), 31.9 м (1F, F⁴), 49.5 д.м [1F, F_B(CF₂), J_{AB} 260.0 Гц], 54.7 д.м [1F, F_B(CF₂), J_{AB} 290.0 Гц], 55.5 д.м [1F, F_A(CF₂), J_{AB} 260.0 Гц], 57.1 д.м [1F, F_A(CF₂), J_{AB} 290.0 Гц], 57.2 д.м [1F, F_B(CF₂), J_{AB} 295.0 Гц], д.м 60.0 [1F, F_A(CF₂), J_{AB} 295.0 Гц], 84.6 м (3F, CF₃); J_{H(1)F(5)} 2.0, J₄₅ 20.5, J₄₆ 8.5, J₄₇ 15.5, J₅₆ 20.0, J₅₇ 5.0, J₆₇ 20.5 Гц. Массспектр, *m/z*: 477.9850 [*M*]⁺. Найдено, %: С 32.49; Н 0.41. С₁₃H₂F₁₆O. Вычислено, %: С 32.66; Н 0.42. М 477.9845.

Взаимодействие 2,2,4,5,6,7-гексафториндан-1-она (1f) с LiBH₄. Аналогично эксперименту с соединением 1b из 2.24 г (9.32 ммоль) кетона 1f в 10 мл Et₂O и 0.24 г (11.19 ммоль) LiBH₄ 10 мл Et₂O (1 ч, 20°C; 15 мл 5%-ной HCl) после перегонки в вакууме (7 мм рт.ст., *t* бани 115°C) получали 1.89 г (выход 83%) спирта 2f.

2,2,4,5,6,7-Гексафториндан-1-ол (2f). Жид-кость. ИК спектр (пленка), v, см⁻¹: 3363 (OH), 2943

(CH), 1510 (ФАР). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ , м.д.: 2.8 уш.с (1H, OH), 3.35 м (2H, H³), 5.24 д.м (1H, H¹, ³J_{HF} 11.0 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ , м.д.: 7.0 д.д.д (1F, F⁶), 9.6 д.д.д (1F, F⁵), 19.5 д.д.д (1F, F⁴), 20.5 д.д.д (1F, F⁷), 48.2 д.д.д.д (1F, F²_B), 58.0 д.д.д.д (1F, F²_A); J_{H(1)F(2A)} 11.0, J_{H(1)F(2B)} 2.0, J_{H(3)F(2A)} 15.5 и 17.5, J_{H(3)F(2B)} 6.5 и 10.5, J_{2A2B} 239.0, J₄₅ 20.5, J₄₆ 2.0, J₄₇ 17.0, J₅₆ 19.0, J₅₇ 4.0, J₆₇ 20.5 Гц. Массспектр, *m/z*: 242.0159 [*M*]⁺. C₉H₄F₆O. *M* 242.0161.

Взаимодействие 5-метоксиперфториндан-1она (1g) с LiBH₄. При перемешивании к 6.91 г (31.92 ммоль) SbF₅ добавляли по каплям 2.00 г (6.45 ммоль) 5-метоксиперфториндана. Выдерживали 20 мин при 20°С, затем переносили раствор в 80 мл 5%-ной соляной кислоты, экстрагировали CH₂Cl₂, сушили MgSO₄. Отгоняли растворитель и перегоняли в вакууме (20 мм рт.ст., *t* бани 130°С), получали 1.49 г смеси, содержащей ~85% кетона 1g [6].

Полученную смесь растворяли в 10 мл Et₂O и прибавляли по каплям к перемешиваемой при 0°C смеси 0.14 г (6.47 ммоль) LiBH₄ в 10 мл Et₂O. Затем смесь перемешивали 2 ч при 20°C и переносили в 15 мл 5%-ной соляной кислоты. Отбирали органическую фазу, а водную экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенный экстракт сушили MgSO₄, отгоняли растворители и хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – смесь CHCl₃–Et₂O, 20:1). Получали 1.25 г спирта **2g** (выход на кетон **1g** 79%, на 5-метоксиперфториндан – 67%).

5-Метокси-2,2,3,3,4,6,7-гептафторперфториндан-1-ол (2g). Т.пл. 43–45°С. ИК спектр (CCl₄), v, см⁻¹: 3425 (OH), 2962 (CH), 1533, 1506 (ФАР). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 3.0 уш.с (1H, OH), 4.12 с (3H, CH₃), 5.34 д (1H, H¹, ³J_{HF} 9.5 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ , м.д.: 18.9 д.д (1F, F⁷), 20.4 д.д (1F, F⁶), 26.6 д.д.д.д.к (1F, F⁴), 31.8 д.м (1F, F²_B), 40.1 д.м (1F, F²_A), 48.6 д.м (1F, F³_B), 60.5 д.м (1F, F³_A); J_{2A2B} 243.0, J_{3A3B} 262.0, J₄₆ 10.0, J₄₇ 17.5, J₃₄ 6.5 и 8.5, J₆₇ 20.0, J_{F(4)CH3} 1.5 Гц. Масс-спектр, *m/z*: 290.0175 [*M*]⁺. С₁₀H₅F₇O₂. *M* 290.0172.

Взаимодействие перфтор-2,3-дигидробензофуран-3-она (1h) с LiBH₄. Аналогично эксперименту с соединением 1b из 2.88 г (11.90 ммоль) кетона 13а в 15 мл Et₂O и 0.31 г (14.22 ммоль) LiBH₄ в 15 мл Et₂O (0.5 ч, 20°С; 15 мл 5%-ной HCl) после

перегонки в вакууме (10 мм рт.ст., *t* бани 120°С) получали 2.36 г (выход 81%) спирта **2h**.

2,2,4,5,6,7-Гексафтор-2,3-дигидробензофуран-3-ол (2h). Т.пл. 46–46.8°С. ИК спектр (КВг), v, см⁻¹: 3377 (OH), 1533, 1502 (ФАР). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.9 уш.с (1H, OH), 5.48 д [1H, CH, *J*_{H(3)F(2A)} 9.0 Гц]. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: 0.2 д.д (1F, F⁵), 2.5 д.д (1F, F⁷), 12.5 д.д.д (1F, F⁶), 20.5 д.д.д (1F, F⁴), 74.3 д.д (1F, F²_B), 86.6 д.д (1F, F²_A); *J*_{AB} 145.0, *J*_{H(3)F(2A)} 9.0, *J*_{H(3)F(2B)} 2.0, *J*₄₅ 21.5, *J*₄₆ 4.0, *J*₄₇ 15.0, *J*₅₆ 19.5, *J*₆₇ 19.5 Гц. Масс-спектр, *m/z*: 243.9959 [*M*]⁺. C₈H₂F₆O₂. *M* 243.9954.

Взаимодействие перфтор-2-метилбензоциклобутен-1-она (1i) с LiBH₄. Аналогично эксперименту с соединением 1а из 1.00 г (3.62 ммоль) кетона 1і в 3 мл Еt₂О и 0.10 г (4.59 ммоль) LiBH₄ в 7 мл Et₂O (0.5 ч, 0°C; 20 мл 5%-ной HCl) после отгонки растворителей получали смесь (0.94 г), содержащую соединение 2і (смесь диастереомеров, A:B = 84:16) и соединение **3** (**2i**:**3** = 94:6), которую хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – CH₂Cl₂). После возгонки основной фракции (100°С, 40 мм рт.ст.) получали 0.54 г (выход 54%) смеси диастереомеров (A:B = 82:18). Также была получена фракция (0.09 г), содержащая ~70% соединения 3, аналитический образец которого (0.01 г) был получен повторной хроматографией.

2-Трифторметил-2,3,4,5,6-пентафторбензоциклобутен-1-ол (2і), смесь изомеров (А:В = 82:18). Жидкость. ИК спектр (пленка), v, см⁻¹: 3396 (ОН), 2951 (СН), 1520, 1485 (ФАР). Изомер A. Спектр ЯМР 1 H (CDCl₃), δ , м.д. (из спектра смеси изомеров): 3.5 уш.с (1Н, ОН), 5.55 д [1Н, СН, *J*_{HF(2)} 4.5 Гц]. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д. (из спектра смеси изомеров): 3.4 м (1F, F²), 14.8 д.д.д (1F, F⁴), 18.0 д.д.д.д (1F, F⁵), 23.2 д.д.д (1F, F⁶), 26.2 д.д.д.д.к (1F, F³), 86.0 д.д (3F, CF₃); *J*_{F(2)CF₃} 9.5, *J*₂₃ $4.0, J_{25} 3.5, J_{F(3)CF_3} 2.5, J_{34} 19.5, J_{35} 7.5, J_{36} 24.5, J_{45}$ 17.5, J₄₆ 5.5, J₅₆ 19.5 Гц. Изомер В. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ , м.д. (из спектра смеси изомеров): 3.3 уш.с (1Н, ОН), 5.60 с (1Н, СН). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д. (из спектра смеси изомеров): -12.0 м (1F, F²), 15.2 д.д.д (1F, F⁴), 18.4 д.д.д.д (1F, F⁵), 24.5 д.д.д (1F, F⁶), 27.1 д.д.д.д.к (1F, F³), 82.3 д.д (3F, CF₃); *J*_{F(2)CF₂} 11.0, *J*₂₃ 4.0, *J*₂₅ 4.5, *J*_{F(3)CF₂} $3.0, J_{34}$ 19.0, J_{35} 8.0, J_{36} 24.5, J_{45} 18.0, J_{46} 6.0, J_{56}

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 6 2022

19.5 Гц. Масс-спектр, *m/z*: 277.9964 [*M*]⁺. С₉H₂F₈O. *M* 277.9972.

(Перфтор-2-винилфенил)метанол (3). Жидкость. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ , м.д.: 1.85 уш.с (1H, OH), 4.72 с (2H, CH₂). ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ , м.д.: –2.9 д.д. (1F, F^α), 8.1 м (1F, F⁴), 12.3 д.д.д.д. (1F, F⁵), 20.0 д.д.д.д.т (1F, F⁶), 26.7 д.д.д.д.д.д.д. (1F, F³), 48.9 д.д.д (1F, F^γ), 65.3 д.д.д (1F, F^β); $J_{CH_2F(6)}$ 2.0, $J_{\alpha\gamma}$ 118.0, $J_{\alpha\beta}$ 32.5, $J_{\alpha3}$ 3.0, $J_{\alpha5}$ 4.0, $J_{\beta\gamma}$ 63.0, $J_{\beta3}$ 3.0, $J_{\gamma3}$ 13.0, J_{34} 21.0, J_{35} 6.0 J_{36} 12.5, J_{45} 20.0, J_{46} 4.0, J_{56} 21.0 Гц. Масс-спектр, m/z: 260.0062 [M]⁺. C₉H₃F₇O. M 260.0067.

Взаимодействие перфтор-2-гидрокси-2-фенилбензоциклобутен-1-она (1j) с LiBH₄. Аналогично эксперименту с соединением 1b из 0.99 г (2.66 ммоль) кетона 1j в 7 мл Et₂O и 0.15 г (6.88 ммоль) LiBH₄ в 5 мл Et₂O (1 ч, 0°C; 25 мл 5%-ной HCl) после отгонки растворителей получали смесь (0.98 г), содержащую 80% соединения 2j (смесь диастереомеров, A:B = 75:25) и 10% соединения 4, которую хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – CH₂Cl₂). Получали 0.43 г (выход 43%) соединения 4.

1-Пентафторфенил-3,4,5,6-тетрафторбензоциклобутен-1,2-диол (2j), изомер А. Т.пл. 79.5-83.0°С (гексан-ССІ₄). ИК спектр (КВг), v, см⁻¹: 3417 (ОН), 2920, 2850 (СН), 1520, 1508, 1485 (ФАР). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 4.61 с (1Н, ОН), 4.65 с (1Н, ОН), 5.38 с (1Н, СН). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: 0.7 м (2F, F^{*mema*}), 9.5 т.т (1F, F^{napa}), 12.7 д.д.д (1F, F⁵), 13.1 д.д.д (1F, F⁴), 19.7 м (2F, F^{opmo}), 20.8 д.д.д (1F, F³), 27.8 т.д.д.д (1F, F⁶); $J_{пара,мета}$ 20.5, $J_{пара,орто}$ 2.5, $J_{орто6}$ 32.0, J_{34} 20.0, J_{35} 4.0, J_{36} 24.0, J_{45} 17.5, J_{46} 6.5, J_{56} 19.5 Гц. Массспектр, *m/z*: 373.9986 [*M*]⁺. С₁₄H₃F₉O₂. *M* 373.9984. Изомер В. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), б, м.д. (из спектра смеси изомеров): 5.30 с (1Н, СН). Спектр ЯМР 19 F (CDCl₃) δ , м.д. (из спектра смеси изомеров): 0.5 м (2F, F^{мета}), 9.6 т.т (1F, F^{napa}), 12.2 д.д.д. (1F, F⁵), 12.7 д.д.д (1F, F⁴), 20.7 ш.с (2F, F^{opmo}), 21.2 д.д.д (1F, F³), 25.1 д.д.т.д (1F, F⁶); *J*_{парамета} 21.0, J_{napa,opmo} 3.0, J_{opmo6} 16.0, J₃₄ 20.0, J₃₅ 4.5, J₃₆ 24.0, J₄₅ 18.0, J₄₆ 6.0, J₅₆ 19.5 Гц.

(2-Гидроксиметилтетрафторфенил)(пентафторфенил)метанол (4). Т.пл. 95–96.5°С (гексан– СH₂Cl₂). ИК спектр (КВг), v, см⁻¹: 3443, 3172 (ОН), 2972, 2916 (СН), 1525, 1500, 1438 (ФАР). Спектр ЯМР ¹H (СDСl₃), δ , м.д.: 3.2 уш.с (2H, OH), 4.91 д.д [1H, H_B(CH₂), J_{AB} 12.5, $J_{H(B)F(3)}$ 2.0 Гц], 5.01 д.д [1H, H_A(CH₂), J_{AB} 12.5, $J_{H(A)F(3)}$ 3.0 Гц], 6.57 с (1H, CH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ , м.д.: 0.5 м (2F, F^{мета}), 6.9 д.д.д (1F, F-4), 7.4 д.д.д (1F, F-5), 8.5 т.т (1F, F^{napa}), 19.0 м (2F, F^{opmo}), 19.7 д.д.д.д.д (1F, F-3), 21.8 д.д.т.д (1F, F-6); $J_{H(A)F(3)}$ 3.0, $J_{H(B)F(3)}$ 2.0, $J_{napa,mema}$ 21.0, $J_{napa,opmo}$ 2.5, J_{6opmo} 8.5, J_{56} 21.0, J_{46} 4.0, J_{36} 11.5, J_{45} 20.5, J_{35} 3.5, J_{34} 21.5 Гц. Массспектр, m/z: 358.0029 [$M - H_2O$]⁺. Найдено, %: C 44.85; H 1.45; F 45.43. $C_{14}H_5F_9O_2$. Вычислено, %: C 44.70; H 1.34; F 45.45. ($M - H_2O$) 358.0035.

Взаимодействие перфторбензоциклобутендиона (5а) с LiBH₄. Аналогично эксперименту с соединением 1b из 1.97 г (9.66 ммоль) дикетона 5а в 10 мл Et₂O и 0.45 г (20.64 ммоль) LiBH₄ в 20 мл Et₂O (10 мин, 0°C; 20 мл 5%-ной HCl) после отгонки растворителей получали смесь, содержащую ~75% изомеров диола 6а (*цис:mpaнc* = 66:34), которую перекристаллизовали из CCl₄. Получали 0.93 г (выход 46%) изомера *цис*-6а.

3,4,5,6-Тетрафторбензоциклобутен-1,2-диол (6а), изомер *цис*-6а. Т.пл. 127–131°С (ССІ₄). ИК спектр (КВг), v, см⁻¹: 3444 (ОН), 2983, 2953 (СН), 1510, 1485 (ФАР). Спектр ЯМР ¹Н [(СD₃)₂CO], δ, м.д.: 5.07 д (2Н, ОН, *J*_{CHOH} 7.0 Гц), 5.42 д (2Н, СН, *J*_{CHOH} 7.0 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F [(CD₃)₂CO], δ, м.д.: 9.5 м (2F, F^{4,5}), 21.8 м (2F, F^{3,6}). Масс-спектр, *m/z*: 208.0140 [*M*]⁺. Найдено, %: С 45.62; Н 1.95; F 36.42. С₈Н₄F₄O₂. Вычислено, %: С 46.17; Н 1.94; F 36.52. *M* 208.0142. **Изомер** *транс*-ба. Спектр ЯМР ¹Н [(CD₃)₂CO] (из спектра смеси *цис-*, *транс*изомеров), δ, м.д.: 4.99 д (2H, ОН, *J*_{CHOH} 7.5 Гц), 5.66 д (2H, CH, *J*_{CHOH} 7.5 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F [(CD₃)₂CO] (из спектра смеси *цис-*, *транс*-изомеров), δ, м.д.: 9.5 м (2F, F^{4,5}), 20.8 м (2F, F^{3,6}).

Взаимодействие перфториндан-1,3-диона (5b) с LiBH₄. Аналогично эксперименту с соединением 1b из 4.29 г (16.89 ммоль) кетона 5b в 25 мл Et₂O и 0.81 г (37.16 ммоль) LiBH₄ в 25 мл Et₂O (0.5 ч, 0°C; 50 мл 5% HCl) после возгонки в вакууме (100°C, 15 мм рт.ст.) получали 3.03 г (выход 70%) диола 6b (*цис:транс* = 50:50). Хроматографией 0.40 г этой смеси изомеров на колонке с силикагелем (элюент – смесь CH₂Cl₂–Et₂O, 4:1) получали 0.016 г изомера *транс*-**6b**, 0.046 г изомера *цис*-**6b**, а также 0.23 г смеси изомеров диола **6b**.

2.2.4.5.6.7-Гексафториндан-1.3-диол (6b). ИК спектр (KBr), v, см⁻¹ (смесь иис- и транс-изомеров): 3298 (ОН), 2939 (СН), 1511 (ФАР). Изомер *иис*-6b. Т.пл. 120–121°С (СНСl₃). Спектр ЯМР ¹Н [(CD₃)₂CO], б, м.д.: 5.28 д.д.д [2H, CH, ³J_{HF(2A)} 11.0, ³J_{HF(2B)} 4.0, J_{CHOH} 7.5 Гц], 5.74 д (2H, OH, *J*_{СНОН} 7.5 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F [(CD₃)₂CO], δ, м.д.: 8.5 м (2F, F^{5,6}), 19.7 (2F, F^{4,7}), 36.6 д.т (1F, F²_B), 52.9 д.т (1F, F_A^2); ${}^{3}J_{HF(2A)}$ 11.0, ${}^{3}J_{HF(2B)}$ 4.0, J_{2A2B} 240.0 Гц. Масс-спектр, m/z: 258.0104 [M]⁺. С₉Н₄F₆O₂. *М* 258.0110. Изомер *транс*-6b. Т.пл. 120–122°С (CHCl₃). Спектр ЯМР ¹Н [(CD₃)₂CO], δ, м.д.: 5.46 к (2H, CH, ³*J*_{HF} 7.0, *J*_{CHOH} 7.0 Гц), 5.73 д (2H, OH, J_{CHOH} 7.0 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F [(CD₃)₂CO], δ, м.д.: 8.7 м (2F, F^{5,6}), 18.9 (2F, F^{4,7}), 40.9 т (2F, F², ${}^{3}J_{\text{HF}}$ 7.0 Гц). Масс-спектр, m/z: 258.0111 [*M*]⁺. С₉H₄F₆O₂. *M* 258.0110. Найдено, % (смесь *цис*- и *транс*-изомеров): С 41.73; Н 1.75; F 44.37. C₉H₄F₆O₂. Вычислено, %: С 41.88; Н 1.56; F 44.16.

Взаимодействие перфтортетралин-1,4-диона (5c) с LiBH₄. Аналогично эксперименту с соединением 1b из 3.57 г (11.74 ммоль) дикетона 5с в 20 мл Et₂O и 0.56 г (25.69 ммоль) LiBH₄ в 10 мл Et₂O (2 ч, 20°C; 30 мл 5%-ной HCl) после возгонки в вакууме (130°С, 3 мм рт.ст.) получали 2.95 г (выход 82%) диола 6с (смесь *цис:транс* = 29:71). Хроматографией 0.33 г этого диола на колонке с силикагелем (элюент – смесь CH₂Cl₂–Et₂O, 20:1), получали 2 фракции, которые возгоняли в вакууме (120°С, 2 мм рт.ст.). Из первой фракции получали 0.20 г изомера *транс*-6с, из второй – после перекристаллизации из CCl₄ 0.054 г изомера *цис*-6с.

2,2,3,3,5,6,7,8-Октафтортетралин-1,4-диол (**6с**), изомер *цис*-**6с**. Т.пл. 122–123°С (CCl₄). ИК спектр (КВг), v, см⁻¹: 3387 (OH), 2951 (CH), 1525 (ФАР). Спектр ЯМР ¹Н [(CD₃)₂CO], δ , м.д.: 5.42 м (2H, CH), 6.1 уш.с (2H, OH). Спектр ЯМР ¹⁹F [(CD₃)₂CO], δ , м.д.: 7.9 м (2F, F^{6,7}), 22.9 м (2F, F^{5,8}), 34.1 д.м (2F, F^{2,3}_B, *J*_{AB} ~ 265.0 Гц), 39.2 д.м (2F, F^{2,3}_A, *J*_{AB} ~ 265.0 Гц). Масс-спектр, *m/z*: 308.0073 [*M*]⁺. С₁₀H₄F₈O₂. *M* 308.0078. **Изомер** *транс***-6с.** Т.пл. 123–124°С (после возгонки). Спектр ЯМР ¹Н [(CD₃)₂CO], δ , м.д.: 5.43 м (2H, CH), 6.11 д (2H, OH, *J*_{CHOH} 7.0 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F [(CD₃)₂CO],

δ, м.д.: 8.2 м (2F, F^{6,7}), 21.5 м (2F, F^{5,8}), 30.1 д.м (2F, F_B^{2,3}, $J_{AB} \sim 275.0$ Гц), 44.9 д.м (2F, F_A^{2,3}, $J_{AB} \sim 275.0$ Гц). Масс-спектр, m/z: 308.0076 $[M]^+$. С₁₀H₄F₈O₂. *M* 308.0078. Найдено, % (смесь циси транс-изомеров): С 38.56; Н 1.23; F 49.08. С₁₀H₄F₈O₂. Вычислено, %: С 38.98; Н 1.31; F 49.33.

Взаимодействие перфторацетофенона (7а) с LiBH₄. Аналогично эксперименту с соединением 1а из 3.99 г (15.1 ммоль) кетона 7а в 10 мл Et₂O и 0.44 г (20 ммоль) LiBH₄ в 30 мл Et₂O (1 ч, 20°С; 20 мл 5%-ной HCl) после возгонки в вакууме (120°С, 760 мм рт.ст.), получали 3.47 г (выход 87%) спирта 8а [25].

Взаимодействие перфторпропиофенона (7b) с LiBH₄. Аналогично предыдущему эксперименту из 4.24 г (13.50 ммоль) кетона **7b** в 20 мл Et₂O и 0.39 г (17.80 ммоль) LiBH₄ в 15 мл Et₂O (0.5 ч, 20°C; 30 мл 5%-ной HCl) после возгонки в вакууме (20 мм рт.ст., *t* бани 100°C) получали 3.66 г (выход 86%) спирта **8b**.

1-(Пентафторфенил)-2,2,3,3,3-пентафторпропан-1-ол (8b). Т.пл. 47.5–48.5°С. ИК спектр (CCl₄), v, см⁻¹: 3608 (OH), 1524, 1508 (ФАР). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ , м.д.: 3.09 уш.с (1H, OH), 5.53 д [1H, CH, $J_{H(1)F(2B)}$ 20.0 Гц]. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ , м.д.: 1.7 м (2F, F^{мета}), 11.7 т.т (1F, F^{napa}), 20.7 м (2F, F^{opmo}), 31.4 д.д.т (1F, F²_B), 40.4 д.т.д (1F, F²_A), 79.9 с (3F, CF₃); J_{2A2B} 276.0, $J_{H(1)F(2A)}$ 5.0, $J_{H(1)F(2B)}$ 20.0, J_{2Aopmo} 8.0, J_{2Bopmo} 15.0, $J_{мета, пара}$ 21.0, $J_{opmo, nара}$ 3.5 Гц. Масс-спектр, m/z: 315.9944 [M]⁺. Найдено, %: С 34.30; Н 0.49; F 59.97. С9H₂F₁₀O. Вычислено, %: С 34.20; Н 0.64; F 60.10. M 315.9941.

Взаимодействие бис(перфтор-4-метилфенил)метанона (7c) с LiBH₄. Аналогично эксперименту с соединением 1b из 0.95 г (2.06 ммоль) кетона 7с в 5 мл Et₂O и 0.05 г (2.48 ммоль) LiBH₄ в 5 мл Et₂O (20 мин, 20°С; 10 мл 5%-ной HCl) после возгонки в вакууме (100°С, 3 мм рт.ст.) получали 0.74 г (выход 77%) спирта 8с [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимодействие моно- и дикарбонильных производных полифторбензоциклоалкенов и других полифторованных арилкетонов с LiBH₄ в диэтиловом эфире позволяет получать соответствующие спирты с хорошими выходами. Восстановление

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 6 2022

полифторбензоциклобутен-1-онов может осложняться частичным раскрытием четырехчленного цикла, селективность восстановления зависит от заместителей в положении 2.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Химическому исследовательскому центру коллективного пользования СО РАН за проведение спектральных и аналитических измерений.

Сыци Ван благодарит Китайский совет по стипендиям (China Scholarship Council) за финансовую поддержку.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Зонов Ярослав Викторович, ORCID: https:// orcid.org/0000-0003-0267-4976

Меженкова Татьяна Владимировна, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9936-0900

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Эйдус Я.Т., Лапидус А.Л., Пузицкий К.В., Нефедов Б.К. Усп. хим. 1973, 42, 442–470. [Eidus Y.T., Lapidus A.L., Puzitskii K.V., Nefedov B.K. Russ. Chem. Rev. 1973, 42, 199–213.] doi 10.1070/ RC1973v042n03ABEH002575.
- Bahrmann H., Cornils B. New Syntheses with Carbon Monoxide. Ed. J.A. Falbe. New York: Springer. 1980, 226–241.
- Farooq O., Marcelli M., Prakash G.K.S., Olah G.A. J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 864–867.
- Zonov Ya.V., Karpov V.M., Platonov V.E. J. *Fluor. Chem.* 2014, 162, 71–77. doi 10.1016/ j.jfluchem.2014.03.008
- Zonov Ya.V., Karpov V.M., Mezhenkova T.V., Rybalova T.V., Gatilov Yu.V., Platonov V.E. *J. Fluor. Chem.* 2016, *188*, 117–125. doi 10.1016/j.jfluchem.2016.06.014
- Zonov Ya.V., Karpov V.M., Mezhenkova T.V., Platonov V.E. J. Fluor. Chem. 2018, 214, 24–34. doi 10.1016/j.jfluchem.2018.07.014
- Зонов Я.В., Карпов В.М., Меженкова Т.В. *ЖОрХ*.
 2019, 55, 1193–1202. [Zonov Ya.V., Karpov V.M., Mezhenkova T.V. *Russ. J. Org. Chem.* 2019, 55, 1103– 1112.] doi 10.1134/S1070428019080086

- Olah G.A., Schleyer P.v.R. *Carbonium Ions*. New York: Wiley-Interscience, **1976**, *5*.
- Krespan C.G., Petrov V.A. Chem. Rev. 1996, 96, 3269– 3301. doi 10.1021/cr941144x
- Бардин В.В., Фурин Г.Г., Якобсон Г.Г. ЖОрХ. 1984, 20, 567–573. [Bardin V.V., Furin G.G., Yakobson G.G. Russ. J. Org. Chem. 1984, 20, 514–519.]
- Murakami M. Matsuda T. Comprehensive Organic Synthesis. Ed. P. Knochel, G.A. Molander. London: Elsevier. 2014, 5, 752–763.
- Oppolzer W. Synthesis. 1978, 793–802. doi 10.1055/ S-1978-24895
- 13. Герасимова Т.Н., Семиколенова Н.В., Фокин Е.П. ЖОрХ. 1978, 14, 100–104.
- SADABS, Bruker, 2001. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
- 15. SHELXTL, Bruker, **1997**. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
- Sheldrick G.M. Acta Crystallogr., Sect. C. 2015, 71, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
- Zonov Ya.V., Karpov V.M., Platonov V.E. J. Fluorine Chem. 2007, 128, 1058–1064. doi 10.1016/ j.jfluchem.2007.05.020

- Зонов Я.В., Карпов В.М., Платонов В.Е. *ЖОрХ*. 2008, 44, 212–226. [Zonov Ya.V., Karpov V.M., Platonov V.E. *Russ. J. Org. Chem.* 2008, 44, 202–217.] doi 10.1134/S107042800802005X
- Zonov Ya.V., Wang S, Karpov V.M., Mezhenkova T.V. J. Fluorine Chem. 2021, 249, 109851, 1–12. doi 10.1016/j.jfluchem.2021.109851
- Zonov Ya.V., Karpov V.M., Platonov V.E., Rybalova T.V. J. Fluorine Chem. 2013, 145, 41–50. doi 10.1016/j.jfluchem.2012.11.004
- Синтезы фтороорганических соединений. Ред. И.Л. Кнунянц, Г.Г. Якобсон. М.: Химия, 1973.
- 22. Ditchfield G.E., Pedler A.E. J. Fluorine Chem. 1977, 10, 441–454. doi 10.1016/S0022-1139(00)82426-4
- Иванова Е.П. Карпов В.М., Платонов В.Е., Татауров Г.П., Якобсон Г.Г., Яхлакова О.М. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* **1972**, *21*, 733. [Ivanova E.P., Karpov V.M., Platonov V.E., Tataurov G.P., Yakobson G.G., Yakhlakova O.M. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1972**, *21*, 705.] doi 10.1007/BF00863262
- 24. Карпов В.М., Платонов В.Е., Якобсон Г.Г. Изв СО АН СССР. Сер. хим. н. **1974**, 4, 124–129.
- Coe P.L., Plevey R.G., Tatlow J.C. J. Chem. Soc. C. 1966, 597–603. doi 10.1039/J39660000597

Reduction of Perfluorobenzocycloalkenones and Other Polyfluoroarylketones into Alcohols under the Action of LiBH₄

Siqi Wang^{*a*, *b*}, D. S. Golokhvastova^{*a*, *b*}, Ya. V. Zonov^{*a*, *b*, *, V. M. Karpov^{*a*}, T. V. Mezhenkova^{*a*}, and Yu. V. Gatilov^{*a*}}

 ^a Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, prosp. Akad. Lavrent'eva, 9, Novosibirsk, 630090 Russia
 ^b Novosibirsk State University, ul. Pirogova 2, Novosibirsk, 630090 Russia
 *e-mail: yzonov@nioch.nsc.ru

Received November 12, 2021; revised November 24, 2021; accepted November 26, 2021

When polyfluorobenzocycloalken-1-ones, perfluoro-2,3-dihydrobenzofuran-3-one, perfluorinated aromatic and alkylaromatic ketones react with lithium tetrahydroborate in ether, the corresponding alcohols are formed. Along with them, in the reactions of perfluorinated 2-methyl- and 2-hydroxy-2-phenylbenzocyclobutenones with LiBH₄, the products of the opening of the four-membered ring – (perfluoro-2-vinylphenyl)methanol and (2-hydroxymethyltetrafluorophenyl)(pentafluorophenyl)methanol are obtained, respectively. The reduction of dicarbonyl derivatives of perfluorinated benzocyclobutene, indane, and tetralin leads to the formation of polyfluorinated benzocycloalkenediols.

Keywords: polyfluorinated alcohol, benzocyclobutenone, indanone, tetralone, reduction, lithium tetrahydroborate УДК 547.82 + 547-3

АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ СИНТЕЗ АЛКАЛОИДА ГУВАЦИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

© 2022 г. Д. А. Ломов*, М. Г. Абрамянц, О. О. Запорожец, Т. М. Пехтерева

ГУ «Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко», Украина, 283114 Донецк, ул. Розы Люксембург, 70 *e-mail: lomov dmitrii@mail.ru

> Поступила в редакцию 06.11.2021 г. После доработки 21.11.2021 г. Принята к публикации 25.11.2021 г.

Взаимодействие этилового эфира никотиновой кислоты с фенацилбромидами, содержащими электронодонорные заместители в фенильном ядре, приводит к соответствующим четвертичным солям пиридиния. Восстановление солей боргидридом натрия дает этил-1-(2-окси-2-арилэтил)-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилаты, кислотный гидролиз которых протекает с расщеплением терминальной связи С–N и образованием гувацина, полученного с выходами 76–93%. Подобным образом синтезированы имидазо[4,5-*c*]пиридильные и β-карболиновые производные, содержащие в своей структуре фрагмент алкалоида гувацина.

Ключевые слова: гувацин, имидазо[4,5-с]пиридин, β-карболин, кватернизация, алкалоид

DOI: 10.31857/S0514749222060052, EDN: CWJCYK

ВВЕДЕНИЕ

В плодах арековой пальмы (*Areca catechu*) содержится группа алкалоидов – производных тетрагидропиридина, к числу которых принадлежат ареколин (1), арекаидин (2), изогувацин (3), гуваколин (4), являющиеся производными гувацина (1,2,5,6-тетрагидроникотиновой кислоты, 5), который также обнаружен в арековой пальме [1, 2].

По химическому строению все вышеперечисленные алкалоиды подобны γ-аминомасляной кислоте (ГАМК, **6**) и являются агонистами ГАМКрецепторов [3]. Гувацин, являясь ингибитором нейронального захвата ГАМК в концентрациях $10^{-6}-10^{-3}$ моль/л, уменьшает ее поглощение срезами коры головного мозга и используется в экспериментальной медицине в качестве инструмента для исследования функций ЦНС [4].

Гувацин 5 был предложен для терапии болезни Альцгеймера, эпилепсии и шизофрении [5], однако более эффективными оказались его производные, среди которых в клиническую практику введены 4 препарата: Xanomeline[®], Tazomeline[®], Milameline[®], Alvameline[®]. Тем не менее ведущими мировыми фармацевтическими компаниями ведется интенсивный поиск новых ингибиторов нейронального захвата ГАМК с целью создания более эффективных лекарственных препаратов в отношении нейродегенеративных расстройств.





Среди уже найденных веществ, проявляющих вышеуказанные свойства, известен ряд соединений-лидеров – производных гувацина, из которых 4 в настоящее время уже проходят клинические испытания [6–10].

Впервые гувацин синтезирован в 1946 г. из три(β-карбэтоксиэтиламина) [11], позже [12] был разработан альтернативный многостадийный способ, основанный на циклизации по Дикману. Обнаруженные у гувацина ценные фармакологические свойства стимулировали поиск путей синтеза различных производных этого соединения [13–15]. С применением металлокомплексного катализа синтезирован ряд сложных по структуре производных гувацина [10], его эфиры [16] и алленовые замещенные [7], которые также могут ингибировать нейрональный захват ГАМК.

Нами предложен альтернативный способ получения гувацина 5 и ряда его аналогов из доступных реагентов, не требующий металлокомплексного катализа и экстремальных условий проведения реакций.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве исходных соединений в синтезе гувацина выбраны этиловый эфир никотиновой кислоты 7 и замещенные электронодонорными заместителями в ароматическом ядре фенацилбромиды **8а–d**. Взаимодействие эквимольных количеств этих соединений в среде ацетона при комнатной температуре приводит к четвертичным солям **9а–d** с выходами 66–92% (схема 1).

Полученные производные представляют собой твердые бесцветные растворимые в воде вещества с высокими температурами плавления. В их спектрах ЯМР ¹Н, помимо сигналов протонов, соответствующих пиридиниевому фрагменту, присутствуют сигналы протонов метиленовых групп (синглет при 6.55–6.60 м.д.), а также сигналы ароматических протонов арильных остатков. В спектрах







ЯМР ¹³С четвертичных солей **9а-d** присутствуют сигналы атомов углерода карбонильной группы при 188.7–190.4 м.д., а также сигналы соседней с ней метиленовой группы при 66.7–66.9 м.д.

Взаимодействие полученных четвертичных солей **9а–d** с избытком боргидрида натрия в водно-метанольном растворе при комнатной температуре приводит к получению тетрагидропроизводных **10а–d** (схема 2), причем двойная связь сохраняется в положении 3–4 тетрагидропиридинового фрагмента.

Синтезированные *N*-2-арил-2-оксиэтилпроизводные гувацина **10а–d** представляют собой бесцветные или слабоокрашенные вещества с температурами плавления намного ниже, чем у соответствующих им четвертичных солей **9а–d**.

В спектрах ЯМР ¹Н соединений **10а-d** наблюдается исчезновение сигналов протонов пиридиниевого фрагмента и появление сигналов протонов тетрагидропиридинового фрагмента (уширенные синглеты интенсивностью в 2 протона при 2.14-2.41, 2.60-2.68 и 3.11-3.21 м.д.), а также уширенный синглет этиленового протона при 6.85-7.04 м.д. В спектрах ЯМР ¹³С dept-135 продуктов восстановления соединений 10а-d наблюдаются обратные сильнопольные сигналы 3 метиленовых групп: 2-CH₂ при 49.0-50.5 м.д., 5-CH₂ при 26.4-27.8 м.д. и 6-СН₂ при 51.2-52.7 м.д. Параллельно с восстановлением пиридиниевого цикла протекает восстановление карбонильной группы до спиртовой. Это подтверждается данными ЯМР ¹Н спектров – появлением расщепления сигналов вицинальных протонов терминальной метиленовой группы в соединениях 10b и с (два симметричных дублета при 3.22-3.49 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия (КССВ) 15.2–16.8 Гц). Также наблюдается появление сигнала метинового протона в виде квадруплета или дублета при 2.79–2.97 м.д. с КССВ 16.8–18.0 Гц и гидроксильной группы (дублет при 4.69–4.79 м.д. с КССВ 4.8–5.8 Гц). В спектрах ЯМР ¹³С dept-135 наблюдается наличие положительного сигнала метинового атома углерода при 68.8–71.0 м.д.

Кипячение соединений **10а–d** в водно-спиртовом растворе соляной кислоты в течение 5 ч приводит не только к гидролизу сложноэфирной группы, но и к расщеплению терминальной связи C–N с образованием гидрохлорида гувацина **5**, который был получен с выходами 76–93% (схема 3).

Гидрохлорид гувацина 5 выделяли из упаренной досуха реакционной смеси с последующим отмыванием от смолистых продуктов сухим ацетоном и перекристаллизацией из этанола. Спектр ЯМР ¹Н соединения 5 содержит сигнал протона карбоксильной группы при 12.89 м.д., группы N⁺H₂ (уш.с при 9.82 м.д.), сигнал этиленового протона при 6.98 м.д. и группу сигналов метиленовых протонов при 2.54 (5-СН₂), 3.11 (6-СН₂) и 3.66 (2-CH₂) м.д. В спектре ЯМР ¹³С наблюдаются сигнал карбоксильной группы при 165.5 м.д., сигнал связанного с ней атома углерода при 124.6 м.д. В спектре ЯМР ¹³С dept-135 гидрохлорида гувацина наблюдается наличие положительного пика этиленового атома углерода при 136.9 м.д. и 3 отрицательных пиков метиленовых групп при 21.5 (5-CH₂), 38.3 (2-CH₂) и 39.7 (6-CH₂) м.д. В спектре COSY соединения 5 наблюдается спин-спиновое взаимодействие между протоном С⁴Н (6.98 м.д.) и группой 5-СН₂ (2.54 м.д.), а также между двумя метиленовыми группами 5-СН₂ (2.54 м.д.) и 6-СН₂



(3.11 м.д.), на что указывают кросс-пики соответствующих сигналов.

Следует отметить, что ранее [17] нами был разработан альтернативный способ получения алкалоида изогувацина и ряда его производных, основанный на тех же синтетических подходах, что описаны выше.

В качестве исходных соединений в синтезе имидазо[4,5-*c*]пиридильных и β-карболиновых аналогов, содержащих фрагмент гувацина, выбраны 4-(пиридин-3-ил)-3*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридин (11), его 6-карбоксипроизводное 12 [18], 1-(пиридин-3-ил)-9*H*-β-карболин (13), его 3-карбометок-сипроизводное 14 [19]. Взаимодействие произво-

дных 11–14 с эквимольным количеством 4-метоксифенацилбромида 8b в растворе спирта приводит к образованию четвертичных солей исключительно по моноциклическому пиридиновому фрагменту молекулы (схема 4).

В спектрах ЯМР ¹Н полученных четвертичных солей **15–18**, помимо сигналов ароматических протонов, присутствует сигнал протонов метиленовой группы (синглет при 6.63–6.66 м.д.). В спектрах ЯМР ¹³С наблюдаются сигналы атомов углерода метоксигруппы при 55.6–56.3 м.д. и карбонильной группы при 189.0–189.4 м.д.

Восстановление производных **15–18** проводили (схема 5) так же, как и для четвертичных солей





9a-d – избытком боргидрида натрия в водно-метанольном растворе при комнатной температуре, причем двойная связь сохраняется в положении 3'-4' моноциклического тетрагидропиридинового фрагмента. В спектрах ЯМР ¹Н тетрагидропроизводных 19-22 наблюдается исчезновение сигналов ароматических протонов моноциклического пиридиниевого фрагмента и появление 3 сигналов протонов метиленовых групп тетрагидропиридинового фрагмента при 2.74-3.59 м.д. (2'-СН₂), 2.39-2.70 (5'-CH₂) и 2.42-2.67 (6'-CH₂) м.д., а также сигнала этиленового протона Н^{4'} при 6.57-7.38 м.д. В спектрах ЯМР ¹³С dept-135 продуктов восстановления 19-22 наблюдаются обратные сильнопольные сигналы 3 метиленовых групп: 2'-СН₂ при 49.8-50.2 м.д., 5'-CH₂ при 25.9–26.9 м.д. и 6'-CH₂ при 53.5-54.3 м.д., а также сигнал этиленового атома углерода при 106.7-112.0 м.д.

Одновременно с восстановлением моноциклического пиридиниевого фрагмента протекает восстановление карбонильной группы до спиртовой. Об этом свидетельствует появление сигнала протона гидроксигруппы в спектрах ЯМР ¹Н в соединениях **19–21** в виде дублета при 4.76–4.81 м.д. с КССВ 4.8–5.4 Гц и сдвиг протонов нециклической метиленовой группы в более сильное поле (3.64– 3.78 м.д.) по сравнению с исходными четвертичными солями. В спектрах ЯМР ¹³С dept-135 продуктов восстановления **19–22** наблюдается появление положительного сигнала метинового атома углерода при 69.6–70.0 м.д.

Нагревание соединений **19–22** в водно-спиртовом растворе соляной кислоты в течение 5 ч приводит к расщеплению терминальной связи С–N с образованием имидазо[4,5-*c*]пиридильных и β -карболиновых производных с фрагментом гувацина, полученных с выходами 68–84%. В спектрах ЯМР ¹Н производных **23–26** наблюдается отсутствие сигналов протонов, отнесенных к 4-метоксифенилэтанольному фрагменту, наличие сигналов протонов 3 метиленовых групп при 4.27–4.46 (2'-CH₂), 2.64–2.74 (5'-CH₂), 3.28–3.36 (6'-CH₂) м.д. и этиленового атома водорода при 6.92–8.00 м.д. фрагмента гувацина. В спектрах ЯМР ¹³С dept-135

продуктов гидролиза **23–26** также наблюдаются сигналы атомов углерода 3 метиленовых групп при 39.2–39.8 (2'-CH₂), 22.4–22.9 (5'-CH₂), 42.0–42.3 (6'-CH₂) м.д. и этиленового атома углерода при 109.7–113.4 м.д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹Н и 13 С записывали на спектрометре Bruker Avance II 400 с рабочей частотой 400 и 100 МГц соответственно в ДМСО- d_6 и CDCl₃ с внутренним стандартом ТМС. Температуры плавления синтезированных соединений определены на нагревательном приборе типа Boetius и не подвергались коррекции.

Четвертичные соли 9а-d (*общая методика*). К раствору 1.51 г (10 ммоль) этилового эфира никотиновой кислоты 7 в 10 мл ацетона прибавляли 11 ммоль замещенного фенацилбромида **8а-d**, растворенного в 3 мл ацетона. Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 1 сут. Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и перекристаллизовывали из этанола.

3-(Этоксикарбонил)-1-[2-(4-метилфенил)-2оксоэтил]пиридиния бромид (9a). Выход 3.09 г (85%), т.пл. 177–180°С. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), б, м.д.: 1.37 т (3H, CH₂CH₂, *J* 14.1 Гц), 2.44 с (3H, CH₃), 4.45 к (2H, CH₂CH₃, J 21.2 Гц), 6.58 с (2H, CH₂CO), 7.48 д (2H, H^{3'}, H^{5'}, J 8.2 Гц), 7.97 д (2H, H^{2'}, H^{6'}, J 7,2 Гц), 8.42 т (1H, H⁵, J 16.0 Гц), 9.12 д (1Н, Н⁴, *J* 8.2 Гц), 9.25 д (1Н, Н⁶, *J* 5.4 Гц), 9.64 с (1H, H²). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 14.4 (СН₂<u>С</u>Н₃), 21.8 (СН₃), 63.2 (<u>С</u>H₂CH₃), 66.9 (<u>CH</u>₂CO), 128.6, 128.9, 130.1, 131.5, 146.0, 146.4, 147.8, 150.0, 162.0 (OCO), 190.4 (CH₂<u>C</u>O). Найдено, %: С 56.03; Н 5.02; N 3.80. С₁₇Н₁₈BrNO₃. Вычислено, %: С 56.06; Н 4.98; N 3.85.

3-(Этоксикарбонил)-1-[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил]пиридиния бромид (9b). Выход 3.50 г (92%), т.пл. 205–207°С. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.38 т (3H, CH₂C<u>H</u>₃, *J* 13.6 Гц), 3.92 с (3H, OCH₃), 4.46 к (2H, C<u>H</u>₂CH₃, *J* 18.4 Гц), 6.56 с (2H, CH₂CO), 7.21 д (2H, H³', H⁵', *J* 8.0 Гц), 8.06 д (2H, H²', H⁶', *J* 8.0 Гц), 8.43 т (1H, H⁵, *J* 13.2 Гц), 9.13 д (1H, H⁴, *J* 7.6 Гц), 9.25 д (1H, H⁶, *J* 5.2 Гц), 9.64 с (1H, H²). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 14.4 (CH₂<u>C</u>H₃), 56.3 (OCH₃), 63.2 (<u>C</u>H₂CH₃), 66.7 (<u>C</u>H₂CO), 114.9, 126.7, 128.5, 130.1, 131.2, 146.4,

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 6 2022

147.8, 150.0, 162.0, 164.8 (ОСО), 189.1 (СН₂<u>С</u>О). Найдено, %: С 53.61; Н 4.80; N 3.52. С₁₇Н₁₈ВгNO₄. Вычислено, %: С 53.70; Н 4.77; N 3.68.

1-[2-(3-Бром-4-метоксифенил)-2-оксоэтил]-3-(этоксикарбонил)пиридиния бромид (9c). Выход 3.03 г (66%), т.пл. 193-195°С. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), б, м.д.: 1.36 т (3Н, СН₂СН₃, *J* 14.0 Гц), 4.00 с (3Н, ОСН₂), 4.44 к (2Н, СН₂СН₂, J 20.4 Гц), 6.55 с (2H, CH₂CO), 7.37 д (1H, H⁵', J 8.4 Гц), 8.09 д (1Н, Н⁶', J 7.6 Гц), 8.25 с (1Н, Н²'), 8.42 т (1Н, Н⁵, *J* 14.0 Гц), 9.11 д (1Н, Н⁴, *J* 8.0 Гц), 9.21 д (1Н, Н⁶, Ј 5.6 Гц), 9.60 с (1Н, Н²). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 14.4 (СН₂СН₂), 57.4 (OCH₃), 63.1 (CH₂CH₃), 66.7 (CH₂CO), 111.5, 113.3, 127.9, 128.6, 130.2, 130.7, 133.5, 146.6, 147.8, 150.0, 160.7, 162.0 (ОСО), 188.7 (СН₂<u>С</u>О). Найдено, %: С 44.37; Н 3.76; N 3.00. С₁₇Н₁₇Вг₂NO₄. Вычислено, %: C 44.47; H 3.73; N 3.05.

1-[2-(3,4-Диметоксифенил)-2-оксоэтил]-3-(этоксикарбонил)пиридиния бромил (9d). Выход 2.79 г (68%), т.пл. 176–178°С. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), б, м.д.: 1.36 т (3Н, СН₂С<u>Н</u>₃, *J* 14.0 Гц), 3.84 с (3H, OCH₂), 3.90 с (3H, OCH₂), 4.43 к (2H, CH₂CH₃, J 20.8 Гц), 6.60 с (2H, CH₂CO), 7.22 д (1H, H^{5'}, J 8.4 Гц), 7.51 с (1H, H^{2'}), 7.75 д (1H, H⁶, J 8.0 Гц), 8.42 т (1H, H⁵, J 14.0 Гц), 9.11 д (1H, H⁴, J 8.0 Гц), 9.26 д (1H, H⁶, J 5.6 Гц), 9.63 с (1H, H²). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 14.5 (CH₂<u>C</u>H₃), 56.3 (OCH₃), 56.5 (OCH₃), 63.2 (CH₂CH₃), 66.8 (CH₂CO), 110.8, 111.8, 123.9, 126.6, 128.6, 130.1, 146.5, 147.8, 149.3, 150.0, 154.8, 162.0 (ОСО), 189.3 (СН₂<u>С</u>О). Найдено, %: С 52.63; Н 4.93; N 3.37. С₁₈Н₂₀ВгNO₅. Вычислено, %: С 52.70; H 4.91; N 3.41.

Восстановление четвертичных солей 9а-d (общая методика). Растворяли 10 ммоль четвертичной соли этилового эфира никотиновой кислоты 9а-d в смеси 10 мл воды и 20 мл метанола. При перемешивании при комнатной температуре в течение 1 ч прибавляли 2.28 г (60 ммоль) боргидрида натрия. Затем реакционную смесь нагревали при 60–70°С в течение 2 ч. Отгоняли метанол, выделившееся масло экстрагировали хлороформом, экстракт сушили безводным сульфатом натрия. Хлороформ отгоняли досуха. Продукты восстановления экстрагировали горячим бензолом в аппарате Сокслета.

Этил-1-[2-гидрокси-2-(4-метилфенил)этил]-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (10а). Выход 2.83 г (98%), т.пл. 68-70°С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д. 1.20 т (3H, CH₂CH₃, J 14.8 Гц), 2.14 уш.с (2H, 5-CH₂), 2.25 с (3H, CH₃), 2.60 уш.с (2H, 6-CH₂), 2.79 д (1H, CHOH, J 17.6 Гц), 3.21 уш.с (2Н, 2-СН₂), 3.48 с (2Н, NCH₂), 4.17 к (2H, CH₂CH₃, J 20.8 Гц), 4.79 д (1H, CHOH, J 5.6 Гц), 7.04 с (1Н, Н⁴), 7.17 д (2Н, Н³', Н⁵', J 7.8 Гц), 7.24 д (2H, H²', H⁶', J 7.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), б, м.д.: 14.2 (CH₂CH₃), 21.1 (CH₃), 26.4 (5-CH₂), 49.0 (2-CH₂), 51.2 (6-CH₂), 60.1 (<u>C</u>H₂CH₃), 65.9 (NCH₂), 68.9 (CHOH), 125.8, 126.3, 129.0, 129.4, 137.6, 137.9 (CH⁴), 166.1 (ОСО). Найдено, %: С 70.51; Н 8.04; N 4.79. С₁₇Н₂₃NO₃. Вычислено, %: C 70.56; H 8.01; N 4.84.

Этил-1-[2-гидрокси-2-(4-метоксифенил)этил]-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (10b). Выход 3.02 г (99%), т.пл. 98-100°С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), б, м.д.: 1.30 т (3Н, СH₂CH₃, J 14.0 Гц), 2.38 уш.с (2H, 5-CH₂), 2.62 уш.с (2H, 6-CH₂), 2.83 к (1H, C<u>H</u>OH, J 16.8 Гц), 3.14 уш.с (2H, 2-CH₂), 3.22 д (1H, HC<u>H</u>, *J* 15.2 Гц), 3.48 д (1H, <u>H</u>CH, J 16.4 Гц), 3.88 с (3H, OCH₃), 4.19 к (2H, CH₂CH₃, J 21.2 Гц), 4.77 д (1H, CHO<u>H</u>, J 5.8 Гц), 6.88 д (2H, H³', H⁵', J 8.0 Гц), 7.03 с (1H, H⁴), 7.30 д (2H, H²', H⁶', J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), б, м.д.: 15.7 (CH₂<u>C</u>H₃), 27.8 (5-CH₂), 50.5 (2-CH₂), 52.7 (6-CH₂), 56.8 (OCH₃), 62.0 (<u>C</u>H₂CH₃), 67.4 (NCH₂), 70.2 (CHOH), 115.6, 128.6, 131.7, 139.2 (СН⁴), 143.3, 166.3 (ОСО). Найдено, % С 66.72; H 7.61, N 4.64. С₁₇Н₂₃NO₄. Вычислено, %: С 66.86, H 7.59; N 4.59.

Этил-1-[2-(3-бром-4-метоксифенил)-2-гидроксиэтил]-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (10с). Выход 3.31 г (85%), т.пл. 58– 60°С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 1.20 т (3Н, CH₂C<u>H</u>₃, *J* 14.4 Гц), 2.24 уш.с (2Н, 5-CH₂), 2.68 уш.с (2Н, 6-CH₂), 2.97 д (1Н, C<u>H</u>OH, *J* 18.0 Гц), 3.17 уш.с (2Н, 2-CH₂), 3.81 с (3Н, ОСН₃), 3.94 с (2Н, NCH₂), 4.10 к (2Н, C<u>H</u>₂CH₃, *J* 21.0 Гц), 4.69 д (1Н, CHO<u>H</u>, *J* 5.6 Гц), 6.90 с (1Н, Н⁴), 7.30–7.36 м (2Н, H^{5'}, H^{6'}), 7.55 с (1Н, H^{2'}). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.: 14.6 (CH₂CH₃), 26.4 (5-CH₂), 49.2 (2-CH₂), 51.8 (6-CH₂), 56.5 (ОСН₃), 60.3 (<u>C</u>H₂CH₃), 65.9 (NCH₂), 71.0 (CHOH), 108.4, 110.5, 112.5, 127.1, 130.1, 138.4 (CH⁴), 143.3, 154.6, 165.5 (OCO). Найдено, %: С 53.08; Н 5.83; N 3.63. С₁₇H₂₂BrNO₄. Вычислено, %: С 53.14; Н 5.77; N 3.65.

Этил-1-[2-(3.4-диметоксифенил)-2-гидроксиэтил]-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (10d). Выход 3.28 г (98%), т.пл. 58-60°С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 1.32 т (3Н, СН₂СН₃, J 14.4 Гц), 2.41 уш.с (2Н, 5-СН₂), 2.64 уш.с (2H, 6-CH₂), 2.85 к (1H, CHOH, *J* 17.2 Гц), 3.11 уш.с (2H, 2-CH₂), 3.27 д (1H, NHCH, J 15.6 Гц), 3.49 д (1Н, NHCH, J 16.8 Гц), 3.90 с (3Н, ОСН₃), 3.93 с (3H, ОСН₃), 4.23 к (2H, CH₂CH₃, J 21.2 Гц), 4.79 д (1Н, СНОН, Ј 4.8 Гц), 6.85 с (1Н, H⁴), 6.88–6.93 м (3H, H²', H⁵', H⁶'). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.: 14.3 (CH₂CH₃), 26.4 (5-CH₂), 49.0 (2-CH₂), 51.2 (6-CH₂), 55.8 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 60.5 (CH₂CH₃), 65.9 (NCH₂), 68.8 (CHOH), 109.0, 111.0, 118.2, 128.9, 133.6, 137.6 (CH⁴), 141.8, 149.1, 165.7 (ОСО). Найдено, %: С 64.34; Н 7.59; N 4.23. С₁₈Н₂₅NO₅. Вычислено, %: С 64.46; Н 7.51; N 4.18.

Гувацина гидрохлорид (5) (общая методика). Растворяли 1 ммоль соединения 10а-d в 5 мл этанола, прибавляли 1 мл воды и 5 мл концентрированной соляной кислоты. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. Растворители отгоняли досуха, остаток обрабатывали ацетоном и перекристаллизовывали из спирта. Выход 76-93%, т.пл. 293-295°С (разл.). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.54 уш.с (2H, 5-CH₂), 3.11 уш.с (2H, 6-CH₂), 3.66 уш.с (2H, 2-CH₂), 6.98 уш.с (1H, H⁴), 9.82 уш. с (2H, N⁺H₂), 12.89 уш.с (1H, СООН). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 21.5 (5-CH₂), 38.3 (2-CH₂), 39.7 (6-CH₂), 124.6, 136.9 (CH⁴), 165.5 (СООН). Найдено, %: С 43.87; Н 6.22; N 8.52. С₆H₁₀ClNO₂. Вычислено, %: С 44.05; Н 6.16: N 8.56.

Четвертичные соли 15–18 (общая методика). Растворяли 1 ммоль соединения 15–18 в 20 мл этанола, прибавляли 0.24 г (1.05 ммоль) 4-метоксифенацилбромида 8b и нагревали при кипении в течение 1 ч. Отгоняли 2/3 объёма растворителя, выпавшую в осадок четвертичную соль отфильтровывали, промывали эфиром и перекристаллизовывали из этанола.

3-{(3*H***-Имидазо)[4,5-с]пиридин-4-ил}-1-[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил]пиридиния бромид (15).** Выход 0.38 г (89%), т.пл. 253–255°С.

Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.89 с (3H, OCH₃), 6.64 с (2H, CH₂CO), 7.17 д (2H, H^{3"}, H^{5"}, J 8.8 Гц), 7.79 д (1H, H⁷, J 5.2 Гц), 8.06 д (2H, H^{2"}, H^{6"}, J 8.8 Гц), 8.43 т (1H, H^{5'}, J 14.4 Гц), 8.52 д (1H, H^{4'}, J 5.2 Гц), 8.67 с (1H, H²), 9.06 д (1H, H⁶, J 5.6 Гц), 10.03 д (1H, H^{6'}, J 8.0 Гц), 10.10 с (1H, H^{2'}), 13.40 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 55.7 (OCH₃), 66.3 (<u>C</u>H₂CO), 109.3, 114.2, 126.2, 127.5, 130.7, 137.0, 138.2, 139.7, 139.8, 141.3, 144.4, 144.8, 145.2, 145.4, 164.1, 188.9 (CH₂<u>C</u>O). Найдено, %: C 56.32; H 4.07; N 13.11. C₂₀H₁₇BrN₄O₂. Вычислено, %: C 56.48; H 4.03; N 13.17.

3-(6-Карбокси-3*H***-имидазо[4,5-***с***]пиридин-4-ил)-1-[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил]пиридиния бромид (16).** Выход 0,35 г (75%), т.пл. 213– 215°С (разл.). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 3.90 с (3H, OCH₃), 6.65 с (2H, CH₂CO), 7.19 д (2H, H³", H⁵", *J* 8.8 Гц), 8.08 д (2H, H²", H⁶", *J* 8.4 Гц), 8.43 с (1H, H²), 8.48 т (1H, H⁵', *J* 14.2 Гц), 9.10 д (1H, H⁴', *J* 5.6 Гц), 10.09 д (1H, H⁶', *J* 7.6 Гц), 10.18 с (1H, H²'). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 56.3 (ОСН₃), 67.0 (<u>C</u>H₂CO), 111.6, 114.9, 126.8, 128.2, 131.3, 136.8, 139.6, 140.6, 145.4, 146.2, 146.4, 146.9, 147.3, 148.1, 164.8, 166.2 (СООН), 189.4 (CH₂<u>C</u>O). Найдено, %: С 53.70; Н 3.71; N 12.01. С₂₁H₁₇BrN₄O₄. Вычислено, %: С 53.75; Н 3.65; N 11.94.

3-(9Н-В-Карболин-1-ил)-1-[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил]пиридиния бромид (17). Выход 0.30 г (63%), т.пл. 240-242°С. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), б, м.д.: 3.89 с (3Н, ОСН₃), 6.63 с (2H, CH₂CO), 7.18 д (2H, H³", H⁵", *J* 8.0 Гц), 7.32 т (1H, H⁶, J 14.8 Гц), 7.62 т (1H, H⁷, J 15.6 Гц), 7.71 д (1H, H⁸, *J* 8.0 Гц), 8.06 д (2H, H²", H⁶", *J* 8.0 Гц), 8.34 д (1H, H⁵, J 7.2 Гц), 8.36 д (1H, H⁴, J 4.8 Гц), 8.47 т (1Н, Н^{5'}, *J* 14.0 Гц), 8.57 д (1Н, Н^{4'}, *J* 4.8 Гц), 9.09 д (1Н, Н³, *J* 6.0 Гц), 9.32 д (1Н, Н⁶, *J* 8.0 Гц), 9.73 с (1H, H²), 12.16 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 55.6 (ОСН₃), 66.0 (<u>С</u>Н₂СО), 112.8, 114.9, 116.8, 120.6, 121.0, 122.5, 126.9, 128.2, 129.6, 131.0, 131.2, 135.1, 137.8, 139.3, 141.7, 145.2, 145.7, 146.6, 164.7, 167.0, 189.3 (CH₂CO). Найдено, %: С 63.12; Н 4.29; N 8.81. С₂₅H₂₀BrN₃O₂. Вычислено, %: С 63.30; Н 4.25; N 8.86.

3-[3-(Метоксикарбонил)-9*Н*-β-карболин-1ил]-1-[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил]пириди-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 6 2022

ния бромид (18). Выход 0.32 г (60%), т.пл. 227-229°С. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), б, м.д.: 3.90 c (3H, OCH₃), 3.95 c (3H, COOCH₃), 6.66 c (2H, СH₂CO), 7.19 д (2H, H³", H⁵", *J* 8.4 Гц), 7.38 т (1H, Н⁶, *J* 14.4 Гц), 7.67 т (1Н, Н⁷, *J* 14.8 Гц), 7.76 д (1H, H⁸, J 8.0 Гц), 8.08 д (2H, H²", H⁶", J 8.0 Гц), 8.47-8.56 м (2H, H⁵, H⁵), 9.09 с (1H, H⁴), 9.16 д (1H, H⁴', J 4.8 Гц), 9.30 д (1H, H⁶', J 7.6 Гц), 9.70 с (1H, H²), 12.53 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), б, м.д.: 52.8 (СОО<u>С</u>Н₃), 56.2 (ОСН₃), 66.7 (CH₂CO), 113.1, 114.9, 119.0, 121.3, 121.5, 123.0, 126.8, 128.3, 129.0, 130.8, 131.2, 135.4, 135.7, 137.2, 137.6, 142.0, 145.9, 146.4, 146.6, 164.7, 166.0 (СООСН₂), 189.2 (СН₂СО). Найдено, %: С 60.82; Н 4.21; N 7.76. С27Н22BrN3O4. Вычислено, %: С 60.91; H 4.17; N 7.89.

Восстановление четвертичных солей 15–18 (общая методика). Растворяли 0.5 ммоль соответствующей четвертичной соли 15–18 в смеси 15 мл воды и 30 мл метанола, при перемешивании при комнатной температуре в течение 1 ч прибавляли 0.91 г (2.4 ммоль) боргидрида натрия. Затем реакционную смесь нагревали при 60–70°С в течение 2 ч. Отгоняли метанол, выпавший при охлаждении в осадок продукт отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из толуола.

2-{5-(3*H*-Имидазо[4,5-с]пиридин-4-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил}-1-(4-метоксифенил)этанол (19). Выход 0.14 г (81%), т.пл. 175-177°С. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), б, м.д.: 2.42 уш.с (2H, 6'-CH₂), 2.70 уш.с (3H, 5'-C<u>H</u>₂C<u>H</u>OH), 3.59 уш.с (2Н, 2'-СН₂), 3.64 с (2Н, С<u>Н</u>₂СНОН), 3.73 с (3H, OCH₃), 4.76 д (1H, CHOH, J 4.8 Гц), 6.83 д (2H, H³", H⁵", J 7.6 Гц), 7.27 д (2H, H²", H⁶", J 7.6 Гц), 7.38 уш.с (1Н, Н⁴), 7.63 д (1Н, Н⁷, *J* 5.2 Гц), 8.19 д (1Н, Н⁶, *J* 5.0 Гц), 8.26 с (1Н, Н²). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), б, м.д.: 26.9 (5'-CH₂), 50.2 (2'-CH₂), 54.0 (6'-CH₂), 55.6 (OCH₃), 67.0 (CH₂CHOH), 69.6 (CH₂<u>C</u>HOH), 106.7 (C⁴'H), 113.1, 122.5, 126.9, 130.2, 134.2, 136.3, 139.7, 142.6, 144.8, 158.1. Найдено, %: С 68.39; Н 6.40; N 15.83. С₂₀Н₂₂N₄O₂. Вычислено, %: С 68.55; Н 6.33; N 15.99.

4-{1-[2-Гидрокси-2-(4-метоксифенил)этил]-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил}-3*H***-имидазо-[4,5-с]пиридин-6-карбоновая кислота (20).** Выход 0.15 г (76%), т.пл. 240–242°С. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.42 уш.с (2H, 5'-CH₂), 2.65 уш.с (2H, 6'-CH₂), 2.74 уш.с (3H, 2'-CH₂, CH₂C<u>H</u>OH), 3.72 с (3H, OCH₃), 3.78 с (2H, C<u>H</u>₂CHOH), 4.81 μ (1H, CH₂CHO<u>H</u>, *J* 4.8 Гц), 6.86 μ (2H, H^{3"}, H^{5"}, *J* 8.8 Гц), 6.88 с (1H, H^{4'}), 7.30 μ (2H, H^{2"}, H^{6"}, *J* 8.4 Гц), 8.13 с (1H, H²), 8.51 с (1H, H⁷). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ , м. μ .: 25.9 (5'-CH₂), 49.8 (2'-CH₂), 53.5 (6'-CH₂), 55.4 (OCH₃), 66.3 (<u>C</u>H₂CHOH), 69.6 (CH₂<u>C</u>HOH), 109.5 (C^{4'}H), 113.2, 127.1, 127.6, 131.3, 133.5, 136.3, 137.8, 145.3, 150.7, 158.0, 166.7 (СООН). Найдено, %: C 63.84; H 5.67; N 14.16. C₂₁H₂₂N₄O₄. Вычислено, %: C 63.95; H 5.62; N 14.20.

2-[5-(9Н-В-Карболин-1-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-ил]-1-(4-метоксифенил)этанол (21). Выход 0.14 г (72%), т.пл. 128-130°С. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.46 уш.с (2Н, 5'-CH₂), 2.67 уш.с (2Н, 6'-СН₂), 2.76 уш.с (3Н, 2'-СН₂, CH₂CHOH), 3.64 c (2H, CH₂CHOH), 3.71 c (3H, ОСН₃), 4.77 д (1H, CH₂CHOH, J 5.4 Гц), 6.61 с (1H, H⁴), 6.86 д (2H, H³", H⁵", J 8.0 Гц), 7.22 т (1H, H⁶, J 14.8 Гц), 7.29 д (2Н, Н²", Н⁶", J 8.0 Гц), 7.52 т (1H, H⁷, J 14.4 Гц), 7.62 д (1H, H⁸, J 8.4 Гц), 7.98 д (1H, H⁴, J 4.8 Гц), 8.19 д (1H, H⁵, J 8.0 Гц), 8.28 д (1H, H³, J 6.4 Гц), 11.33 (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), б, м.д.: 26.5 (5'-CH₂), 50.2 (2'-CH₂), 54.3 (6'-CH₂), 55.4 (OCH₃), 66.7 (<u>C</u>H₂CHOH), 70.0 (CH₂<u>C</u>HOH), 112.0 (C⁴'H), 113.2, 119.2, 120.7, 121.3, 127.1, 127.2, 127.8, 128.4, 132.3, 134.4, 136.6, 137.1, 140.5, 141.4, 142.3, 158.0. Найдено, %: С 75.09; Н 6.37; N 10.43. С25H25N3O2. Вычислено, %: С 75.16; H 6.31; N 10.52.

Метил-1-{1-[2-гидрокси-2-(4-метоксифенил)этил]-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил}-9Н-β-карболин-3-карбоксилат (22). Выход 0.21 г (93%), т.пл. 258–260°С. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), б, м.д.: 2.39 уш.с (2H, 5'-CH₂), 2.62 уш.с (2Н, 6'-СН₂), 2.77 уш.с (3Н, 2'-СН₂, СН₂СНОН), 3.69 c (3H, OCH₂), 3.72 c (2H, CH₂CHOH), 3.91 c (3Н, СООСН₃), 4.77 уш.с (1Н, СН₂СНОН), 6.57 с (1Н, Н⁴), 6.85 д (2Н, Н³", Н⁵", *J* 8.0 Гц), 7.24 д (2Н, Н²", Н⁶", *J* 8.0 Гц), 7.31 д (1Н, Н⁸, *J* 8.2 Гц), 7.54 т (1H, H⁶, *J* 14.4 Гц), 7.69 т (1H, H⁷, *J* 14.4 Гц), 8.26 д (1H, H⁵, J 8.0 Гц), 8.72 с (1H, H⁴), 11.73 (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 26.3 (5'-CH₂), 49.9 (2'-CH₂), 52.5 (COOCH₃), 54.2 (6'-CH₂), 55.4 (OCH₃), 66.5 (<u>C</u>H₂CHOH), 69.9 (CH₂CHOH), 113.1 (C⁴'H), 113.7, 115.6, 116.7, 117.8, 119.3, 120.8, 121.4, 122.3, 127.6, 128.9, 134.8, 137.1, 140.8, 141.9, 142.4, 143.3, 159.8 (СООСН₃). Найдено, %: С 70.69; Н 6.01; N 9.22. С₂₇Н₂₇N₃O₄. Вычислено, %: С 70.88; Н 5.95; N 9.18.

Гидролиз производных 19–22 (общая методика). Растворяли 0.5 ммоль соединения **19–22** в 5 мл этанола, прибавляли 1 мл воды и 5 мл концентрированной соляной кислоты. Раствор нагревали с обратным холодильником 5 ч, растворители отгоняли в вакууме, твердый остаток обрабатывали ацетоном и перекристаллизовывали из этанола.

5-(3*H***-Имидазо[4,5-***с***]пиридин-4-ил)-1,2,3,6тетрагидропиридиния хлорид (23). Выход 0.12 г (84%), т.пл. 252–254°С. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-***d***₆), δ, м.д.: 2.71 уш.с (2H, 5'-CH₂), 3.30 уш.с (2H, 6'-CH₂), 4.46 уш.с (2H, 2'-CH₂), 7.55 с (1H, H⁴), 8.01 д (1H, H⁷,** *J* **6.4 Гц), 8.43 д (1H, H⁶,** *J* **6.4 Гц), 8.86 с (1H, H²), 9.91 уш.с (2H, N⁺H₂). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-***d***₆), δ, м.д.: 22.9 (5'-CH₂), 39.2 (2'-CH₂), 42.0 (6'-CH₂), 109.7 (С⁴'H), 134.6, 136.7, 136.9, 141.9, 143.7, 148.7. Найдено, %: С 55.73; H 5.61; N 23.63. С₁₁Н₁₃СІN₄. Вычислено, %: С 55.82; H 5.54; N 23.67.**

5-(6-Карбокси-3*Н***-имидазо[4,5-***с***]пиридин-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридиния хлорид (24).** Выход 0.11 г (68%), т.пл. 288–290°С (разл.). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.64 уш.с (2H, 5'-CH₂), 3.28 уш.с (2H, 6'-CH₂), 4.27 уш.с (2H, 2'-CH₂), 8.00 с (1H, H⁴), 8.19 с (1H, H²), 8.60 с (1H, H⁷), 9.52 уш.с (2H, N⁺H₂). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 22.5 (5'-CH₂), 39.7 (2'-CH₂), 42.0 (6'-CH₂), 109.9 (C⁴H), 131.7, 133.4, 137.2, 140.7, 142.3, 145.0, 146.3, 166.7 (СООН). Найдено, %: С 51.28; H 4.73; N 19.90. C₁₂H₁₃ClN₄O₂. Вычислено, % : С 51.34; H 4.67; N 19.96.

5-(9*H***-β-Карболин-1-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридиния хлорид (25).** Выход 0.11 г (76%), т.пл. 278–280°С. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.74 уш.с (2H, 5'-CH₂), 3.36 уш.с (2H, 6'-CH₂), 4.36 уш.с (2H, 2'-CH₂), 6.92 с (1H, H⁴'), 7.41 т (1H, H⁶, *J* 14.4 Гц), 7.75 т (1H, H⁷, *J* 15.2 Гц), 7.82 д (1H, H⁸, *J* 8.4 Гц), 8.44–8.49 м (2H, H⁴, H⁵), 8.65 д (1H, H³, *J* 5.6 Гц), 9.91 уш.с (2H, N⁺H₂), 13.02 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 22.6 (5'-CH₂), 39.6 (2'-CH₂), 42.2 (6'-CH₂), 113.4 (C⁴'H), 116.7, 120.2, 121.7, 123.7, 126.4, 130.2, 131.8, 133.2, 133.7,

135.5, 136.0, 144.0. Найдено, %: С 67.13; Н 5.73; N 14.62. С₁₆Н₁₆СlN₃. Вычислено, %: С 67.25; Н 5.64; N 14.70.

5-(3-Карбокси-9*Н***-β-карболин-1-ил)-1,2,3,6тетрагидропиридиния хлорид (26).** Выход 0.12 г (72%), т.пл. 364–366°С. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.69 уш.с (2H, 5'-CH₂), 3.32 уш.с (2H, 6'-CH₂), 4.27 уш.с (2H, 2'-CH₂), 6.92 с (1H, H⁴), 7.31 т (1H, H⁶, *J* 14.4 Гц), 7.59 т (1H, H⁷, *J* 15.0 Гц), 7.75 д (1H, H⁸, *J* 8.2 Гц), 8.37 д (1H, H⁵, *J* 8.0 Гц), 8.84 с (1H, H⁴), 9.65 уш.с (2H, N⁺H₂), 12.19 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 22.4 (5'-CH₂), 39.8 (2'-CH₂), 42.3 (6'-CH₂), 113.2 (С⁴'H), 117.0, 121.0, 121.3, 122.4, 129.2, 129.3, 129.4, 129.9, 134.4, 136.2, 139.8, 141.9, 166.8 (СООН). Найдено, %: С 61.84; H 4.96; N 12.68. С₁₇H₁₆ClN₃O₂. Вычислено, %: С 61.91; H 4.89; N 12.74.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан простой метод синтеза алкалоида гувацина, его имидазо[4,5-*c*]пиридильных и β-карболиновых аналогов, основанный на кислотном расщеплении терминальной связи С–N в N-2арил-2-оксиэтильных производных.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ломов Дмитрий Александрович, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9955-6225

Абрамянц Маргарита Григорьевна, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2115-0898

Запорожец Ольга Олеговна, ORCID: https:// orcid.org/0000-0001-9867-5089

Пехтерева Татьяна Михайловна, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-0792-7859

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Marion L. *The Alkaloids: Chemistry and Physiology*. Ed. R.H.F. Manske, H.L. Holmes. New York: Academic Press. **1950**, *1*, 165–269. doi 10.1016/S1876-0813(08)60188-8
- Jain V., Garg A., Parascandola M., Chaturvedi P., Khariwala S.S., Stepanov I. J. Agric. Food Chem. 2017, 65, 1977–1983. doi 10.1021/acs.jafc.6b05140

- Krogsgaard-Larsen P., Falch E., Hjeds H. Prog. Med. Chem. 1985, 22, 67–120. doi 10.1016/S0079-6468(08)70229-7
- Krogsgaard-Larsen P., Hjeds H., Falch E., Jørgensen F.S., Nielsen L. *Adv. Drug Res.* **1988**, *17*, 381–432. doi 10.1016/B978-0-12-013317-8.50009-5
- Coppola M., Mondola R. Nord. J. Psychiatry. 2012, 66, 73–78. doi 10.3109/08039488.2011.605172
- Sindelar M., Lutz T.A., Petrera M., Wanner K.T. J. Med. Chem. 2013, 56, 1323–1340. doi 10.1021/jm301800j
- Schaarshmidt M., Höfner G., Wanner K.T. *ChemMedChem.* 2019, 14, 1135–1151. doi 10.1002/ cmdc.201900170
- Sałat K., Podkowa A., Malikowska N., Kern F., Pabel J., Wojcieszak E., Kulig K., Wanner K. T., Strach B., Wyska E. *Neuropharmacology*. **2017**, *113*, 331–342. doi 10.1016/j.neuropharm.2016.10.019
- Seth A., Sharma P.A., Tripathi A., Choubey P.K., Srivastava P., Tripathi P.N., Shrivastava S.K. *Med. Chem. Res.* 2018, *27*, 1206–1225. doi 10.1007/s00044-018-2141-9
- Andersen K.E., Sørensen J.L., Lau J., Lundt B.F., Petersen H., Huusfeldt P.O., Sudzak P.D., Swedberg D.B. *J. Med. Chem.* 2001, 44, 2152–2163. doi 10.1021/ jm990513k
- McElvain S.M., Stork G. J. Am. Chem. Soc. 1946, 68, 1049–1053. doi 10.1021/ja01210a040
- Krogsgaard-Larsen P., Thyssen K., Shaumburg K. Acta Chem. Scand. 1978, 32B, 327–334. doi 10.3891/ acta.chem.scand.32b-0327
- Xiao H., Chai Z., Wang H.F., Wang H.W., Cao D. D., Liu W., Lu Y.P., Yang Y.Q., Zhao G. *Chem. Eur. J.* 2011, *17*, 10562–10565. doi 10.1002/chem.201100850
- Ramaraju P., Mir N.A., Singh D., Kumar I. *RSC Adv.* 2016, *6*, 60422–60432. doi 10.1039/C6RA12965J
- Xu Q., Dupper N.J., Smaligo A.J., Fan Y.C., Cai L., Wang Z., Langenbacher A.D., Chen J-N., Kwon O. Org. Lett. 2018, 20, 6089–6093. doi 10.1021/ acs.orglett.8b02489
- Wurz R.P., Fu G.C. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 12234–12235. doi 10.1021/ja053277d
- Абрамянц М.Г., Ломов Д.А., Лящук С.Н., Запорожец О.О. *ЖОрХ*. 2018, 54, 591–598. [Abramyants M.G., Lomov D.A., Lyashchuk S.N., Zaporozhets O.O. *Russ. J. Org. Chem.* 2018, 54, 593–600.] doi 10.1134/S1070428018040139
- Ломов Д.А., Абрамянц М.Г., Асташкина Н.В., Коротких Н.И., Гресько С.В. ЖОрХ. 2014, 50, 1055–1058.
 [Lomov D.A., Abramyants M.G., Astashkina N.V., Korotkikh N.I., Gres'ko S.V. Russ. J. Org. Chem. 2014, 50, 1039–1042.] doi 10.1134/S1070428014070185

19. Абрамянц М.Г., Ломов Д.А., Завязкина Т.И. ЖОрХ. 2016, 52, 1617–1621. [Abramyants M.G., Lo-

Alternative Synthesis of Alkaloid Guvacine and its Derivatives

D. A. Lomov*, M. G. Abramyants, O. O. Zaporozhets, and T. M. Pekhtereva

State institution «L.M. Litvinenko Institute of Physical Organic and Coal Chemistry», ul. R. Luksemburg, 70, Donetsk, 283114 Ukraine *e-mail: lomov dmitrii@mail.ru

Received November 6, 2021; revised November 21, 2021; accepted November 25, 2021

The interaction of nicotinic acid ethyl ether with phenacyl bromides containing electron-donating substituents in the phenyl nucleus leads to the corresponding quaternary pyridinium salts. The reduction of salts with sodium borohydride gives ethyl 1-(2-oxy-2-arylethyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylates, the acid hydrolysis of which proceeds with the cleavage of the terminal C–N bond and the formation of guvacin, obtained with yields of 76–93%. Similarly, imidazo[4,5-*c*]pyridyl and β -carboline derivatives containing a fragment of the guvacin alkaloid in their structure were synthesized.

Keywords: guvacine, imidazo[4,5-c]pyridine, β-carboline, quaternization, alkaloid

УДК 547.7/8:662.75

СИНТЕЗ 3-(ОРГАНИЛОКСИМЕТИЛ)ОКСАЗОЛИДИНОВ

© 2022 г. В. М. Фарзалиев, М. Т. Аббасова*, З. К. Солтанова, Л. Р. Сафарова

Институт химии присадок им Академика А.М. Кулиева НАНА, Азербайджан, Az-1029 Баку, Беюкшорское ш., 2062 *e-mail: malahat-abbasova@mail.ru

> Поступила в редакцию 22.09.2021 г. После доработки 11.10.2021 г. Принята к публикации 13.10.2021 г.

Конденсацией–гетероциклизацией 2-аминоэтанола с формальдегидом и гидроксилсодержащими соединениями получены 3-(органилоксиметил)оксазолидины. Выход продуктов реакции зависит от природы гидроксилсодержащего соединения и увеличивается по мере его «утяжеления». В качестве побочного продукта реакции образуется метилен-бис-оксазолидин, наличие которого доказано встречным синтезом – конденсацией 2-аминоэтанола с формальдегидом в соотношении 2:3 соответственно. Приведены физико-химические показатели и ЯМР ¹³С спектры синтезированных соединений. Отнесение сигналов проводили с применением двойного гетероядерного резонанса ¹³С–{¹H}.

Ключевые слова: конденсация-гетероциклизация, 2-аминоэтанол, гидроксилсодержащие соединения, параформ, 3-(органилоксиметил)оксазолидины, ЯМР ¹Н и ¹³С спектроскопия

DOI: 10.31857/S0514749222060064, EDN: CWPVIF

ВВЕДЕНИЕ

Синтезу, строению, физико-химическим свойствам и практическому применению 1,3-оксазациклоалканов, обладающих высокой реакционной способностью, посвящено большое количество исследований [1–3]. Однако о 3-(органилоксиметил)-1,3-оксазациклоалканах до появления наших работ [4], сведений практически не было, за исключением 3-(изобутилоксиметил)оксазолидина и 3-(изобутилоксиметил)оксазолидина и 3-(изобутилоксиметил)оксазолидина [5], рекомендованных в качестве дубителя желатины, при отсутствии данных о методе их получения, физико-химических свойствах, выходах и доказательстве структуры.

Как соединения, содержащие в качестве структурных фрагментов молекулы 1,3-оксазациклоалкановое кольцо и органилоксиметиламинную группу, 3-(органилоксиметил)-1,3-оксазациклоалканы заслуживают внимания как потенциальные противомикробные вещества, представляет интерес для исследования зависимость их строения, физико-химических свойств и противомикробной активности [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами получен ряд 3-(органилоксиметил)оксазолидинов конденсацией–гетероциклизацией 2-аминоэтанола с формальдегидом и гидроксилсодержащими соединениями или моноалкиловыми (ариловыми) эфирами этиленгликоля (схема 1).

В качестве источника формальдегида использовали параформ. Конденсацию проводили методом прибавления 2-аминоэтанола к кипящей смеси параформа, гидроксилсодержащего соединения и органического растворителя, образующего с водой азеотропную смесь, с одновременной отгонкой реакционной воды. Оптимальное молярное соотношение 2-аминоэтанола, формальдегида и гидроксилсодержащего соединения 1:2:1, соответственно.

Выход целевых продуктов составляет 40-65%. На выход целевых продуктов оказывает влияние

Схема 1



1, R = Pr (**a**), *i*-Pr (**b**), Bu (**c**), *i*-Bu (**d**), C₅H₁₁ (**e**), *i*-C₅H₁₁ (**f**), C₆H₁₃ (**g**), C₇H₁₅ (**h**), C₈H₁₇ (**i**), C₉H₁₉ (**j**), C₁₀H₂₁ (**k**), C₁₁H₂₃ (**l**), CH₂C₆H₅ (**m**), CH₂CH₂OCH₃ (**n**), CH₂CH₂OC₂H₅ (**o**), CH₂CH₂OC₆H₅ (**p**).



1, R = Pr (**a**), *i*-Pr (**b**), Bu (**c**), *i*-Bu (**d**), C₅H₁₁ (**e**), *i*-C₅H₁₁ (**f**), C₆H₁₃ (**g**), C₇H₁₅ (**h**), C₈H₁₇ (**i**), C₉H₁₉ (**j**), C₁₀H₂₁ (**k**), C₁₁H₂₃ (**l**), CH₂C₆H₅ (**m**), CH₂CH₂OCH₃ (**n**), CH₂CH₂OC₂H₅ (**o**), CH₂CH₂OC₆H₅ (**p**).

природа гидроксилсодержащего соединения, при этом по мере его «утяжеления» выход продуктов трехкомпонентной конденсации повышается. В качестве побочного продукта реакции образуется метилен-бис-оксазолидин (2), наличие которого доказано встречным синтезом – конденсацией 2-аминоэтанола с формальдегидом в соотношении 2:3 соответственно.

По-видимому, конденсация-гетероциклизация протекает следующим образом (схема 2).

При действии водных щелочей, а также при нагревании с водой 3-(органилоксиметил)оксазолидины 1 гидролизуются с образованием 1,3,5-триазин-1,3,5-триилэтанола 3 и соответствующих спиртов, при этом они конвертируются практически полностью (схема 3).

Строение соединения **3** подтверждено встречным синтезом при взаимодействии 2-аминоэтанола с формалином, взятых в эквимолярных соотношениях (схема 4).

Строение и чистота основных и побочных продуктов реакции конденсации–гетероциклизации 2-аминоэтанола с формальдегидом и гидроксил-



содержащими соединениями, а также продуктов гидролиза 3-(органилоксиметил)оксазолидина 1 было установлено с использованием элементного анализа, ГЖ-хроматографии и методов ЯМР ¹Н и ¹³С спектроскопии, при этом идентификацию исследуемого класса соединений проводили по спектрам ЯМР ¹³С, так как спектроскопия ЯМР ¹Н не дает достаточно полной информации из-за сложности структуры сигналов и их перекрывания в спектрах.

Отнесение сигналов атомов углерода в ЯМР ¹³С спектрах 3-(органилоксиметил)оксазолидинов проводили с учетом различной электроотрицательности гетероатомов кислорода и азота.

Так, в спектрах сигналы фрагмента O–CH₂–N располагаются в области наиболее слабого поля (химические сдвиги 84–86 м.д.), сигналы C^5 – в области 63–75 м.д., сигналы C^4 – в области 47–50 м.д.

Отнесение сигналов проводили также на основе спектров двойного селективного гетероядерного резонанса ¹³С-{¹H} с учетом предварительного отнесения сигналов протонов. Рассмотрим эти отнесения на примере 3-(бензилоксиметил)оксазолидина.

В спектре ЯМР ¹Н однозначно могут быть охарактеризованы сигналы: мультиплеты C₆H₅, ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 6 2022

644



1, R = Pr (**a**), *i*-Pr (**b**), Bu (**c**), *i*-Bu (**d**), C₅H₁₁ (**e**), *i*-C₅H₁₁ (**f**), C₆H₁₃ (**g**), C₇H₁₅ (**h**), C₈H₁₇ (**i**), C₉H₁₉ (**j**), C₁₀H₂₁ (**k**), C₁₁H₂₃ (**l**), CH₂C₆H₅ (**m**), CH₂CH₂OCH₃ (**n**), CH₂CH₂OC₂H₅ (**o**), CH₂CH₂OC₆H₅ (**p**).



синглет PhCH₂, триплеты NCH₂ и OCH₂. Для отнесения сигналов C²H₂ и C⁶H₂ измерены спектры ЯМР ¹³С. Отнесение сигналов C⁶, C² выполнено с помощью селективного гетероядерного двойного резонанса ¹³C-{¹H}. Последовательным облучением сигналов протонов при 3.99 и 4.31 м.д. до исчезновения дальней константы спин-спинового взаимодействия углерода C⁷ с протонами NC⁶H₂O выполнено отнесение сигналов протонов и углеродов NC²H₂O и NC⁶H₂O в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные реактивы: 2-аминоэтанол (ТУ 6-02-915-79) квалификации «ч», очищали перегонкой, чистота не менее 98–99%; спирты и эфиры гликолей реактивные (х.ч.), сушили и перегоняли на ректификационной колонке эффективностью 20 т.т., отбирали фракцию с содержанием основного вещества не менее 98–99%; параформальдегид марки «А» (ТУ 6-05-930-78), массовая доля формальдегида не менее 94%.

Спектры ЯМР синтезированных соединений измерены на спектрометрах T-60 «Varian» (США) (¹H, 60 МГц), FX-60 «Jeol» (Япония) (¹H, 60 МГц; ¹³C, 15.03 МГц), «WM-400 «Bruker» (Германия) (¹H – 400 МГц, ¹³C – 100.62 МГц).

Образцы представляли собой 5–20%-ные растворы исследуемых веществ в CCl₄. В качестве

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 6 2022

внутреннего эталона использовали тетраметилсилан (ТМС). Значения химических сдвигов (ХС) выражены по шкале δ по отношению к сигналу ТМС. Точность определения ХС ¹Н не ниже ±0.02 м.д., ХС ¹³С ± 0.05 м.д.

Все синтезированные соединения представляли собой бесцветные жидкости с характерным запахом.

3-(Пропоксиметил)оксазолидин (1а). В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, капельной воронкой, насадкой Дина–Старка и термометром, помещали 30 г (1 моль) параформа, 120 г (2 моль) пропан-1-ола и одну гранулу едкого кали. Смесь кипятили на водяной бане до полного растворения параформа, выдерживали при температуре кипения в течение 30 мин, затем убирали нагрев, и охлаждали смесь до комнатной температуры, прибавляли по каплям 30.5 г (0.5 моль) 2-аминоэтанола при температуре 20°С. Перемешивали смесь 1 ч и оставляли на ночь при комнатной температуре. Затем добавляли в 100 мл бензола, производили азеотропную отгонку воды. Отгоняли избыток бензола и *н*-пропилового спирта, остаток



фракционировали в вакууме. Выход 30.6 г (42%), т.кип. 55–56°С (1 мм рт.ст.), d_4^{20} 0.9729, n_D^{20} 1.4386. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 4.12 с (2H, OCH₂N), 3.88 с (2H, NCH₂O), 3.48 т (2H, OCH₂C, ²J_{HH} 7.1 Гц), 3.27 т (2H, OCH₂C, ²J 7.2 Гц), 2.83 т (2H, NCH₂C, ²J_{HH} 6.9 Гц), 1.43 к (2H, CH₂C, ²J_{HH} 6.88 Гц), 0.90 т (3H, CH₃, ²J_{HH} 7.0 Гц). Найдено, %: С 57.80; H 10.20; N 9.80. С₇H₁₅NO₂. Вычислено, %: С 57.90; H 10.40; N 9.70.

3-(Изопропоксиметил)оксазолидин (1b). К кипящей смеси 30 г (1 моль) параформа, 60 г (1 моль) пропан-2-ола и 150 мл бензола прибавляли по каплям 30.5 г (0.5 моль) 2-аминоэтанола в течение 1 ч. Одновременно азеотропной отгонкой удаляли 18 мл воды. Кипятили смесь еще 1 ч, затем отгоняли избыток бензола и непрореагировавший изопропиловый спирт. Остаток фракционировали в вакууме. Выход 29.1 г (40%), т.кип. 47–48°С (0.2 мм рт.ст.), d_4^{20} 0.9704, n_D^{20} 1.4368. ИК спектр, v, см⁻¹: 1060, 930, 865 и 450 (оксазолидиновый цикл). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 4.70–4.79 м [1H, OCH(CH₃)₂], 4.26 c (2H, OCH₂N), 4.03 c (2H, NCH₂O), 3.64 т (2H, OCH₂C, ²J_{HH} 7.1 Гц), 2.97 т (2H, NCH₂C, ²*J*_{HH} 6.9 Гц), 1.10 д [6H, (CH₃)₂C, ²*J*_{НН} 7.3 Гц]. Найдено, %: С 57.80; Н 10.30; N 9.80. С₇H₁₅NO₂. Вычислено, %: С 57.90; Н 10.40; N 9.70.

Синтез остальных соединений был осуществлен аналогично синтезу соединения 1b.

3-(Бутоксиметил)оксазолидин (1с). Получали из 30 г (1 моль) параформа, 37.5 г (0.5 моль) бутан-1-ола, 150 мл бензола и 30.5 г (0.5 моль) 2-аминоэтанола. Выход 34.6 г (43.5%), т.кип. 56–58°С (0.5 мм рт.ст.), d_4^{20} 0.9671, n_D^{20} 1.4460. Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 85.38 (ОСН₂N), 83.92 (ОСН₂N), 67.63 (О<u>С</u>H₂C), 63.90 (О<u>С</u>H₂C), 48.95 (N<u>С</u>H₂C), 31.82 (С<u>С</u>H₂C), 19.31 (С<u>С</u>H₂C), 13.22 (С<u>С</u>H₃), Найдено, %: С 60.20; Н 10.60; N 8.70. С₈H₁₇NO₂. Вычислено, %: С 60.40; Н 10.80; N 8.80.

3-(Изобутоксиметил)оксазолидин (1d). Получали из 30 г (1 моль) параформа, 37.г (0.5 моль) 2-метилпропан-1-ола, 100 мл бензола и 30.5 г (0.5 моль) 2-аминоэтанола. Выход 32.7 г (41%), т.кип. 77–78°С (1 мм рт.ст.), d_4^{20} 1.0520, n_D^{20} 1.4928. Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 85.97 (NCH₂O), 84.30 (NCH₂O), 75.08 (O<u>C</u>H₂C), 64.28 (C<u>C</u>H₂O), 49.34 (CH₂N), 28.91 (C<u>C</u>H), 19.53 (CH₃). Найдено, %: С

60.30; Н 10.70; N 8.90. С₈Н₁₇NO₂. Вычислено, %: С 60.40; Н 10.80; N 8.80.

3-(Пентилоксиметил)оксазолидин (1е). Получали из 16.5 г (0.5 моль + 10% избытка) параформа, 22 г (0.25 моль) пентал-1-ола, 100 мл бензола и 15.25 г (0.25 моль) 2-аминоэтанола. Выход 19.8 г (45.8%), т.кип. 62–64°С (1 мм рт.ст.), d_4^{20} 1.0520, n_D^{20} 1.4928. Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 85.93 (OCH₂N), 84.82 (OCH₂N), 68.26 (O<u>C</u>H₂C), 64.32 (O<u>C</u>H₂C), 49.46 (CH₂N), 29.97, 28.95, 22.94 [CH₂ в (CH₂)₃], 14.25 (CH₃). Найдено, %: С 62.50; Н 11.10; N 8.20. С₉H₁₉NO₂. Вычислено, %: С 62.40; Н 11.10; N 8.10.

3-(Изопентилоксиметил)оксазолидин (1f). Получали из 30 г (1 моль) параформа, 44.1 г (0.5 моль) 3-метилбутан-1-ол, 150 мл бензола и 30.5 г (0.5 моль) 2-аминоэтанола. Выход 41.6 г (48%), т.кип. 71–72°С (2 мм рт.ст.), d_4^{20} 0.9835, n_D^{20} 1.4460. Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 85.15 (ОСН₂N), 83.08 (ОСН₂N), 74.80 (ОСН₂С), 67.57 (ОСН₂С), 47.47 (NCH₂C), 28.99 (ССНС), 24.44 (ССН₂С), 19.61 (ССН₃). Найдено, %: С 62.30; Н 11.20; N 8.30. С₉Н₁₉NO₂. Вычислено, %: С 62.40; Н 11.10; N 8.10.

3-(Гексилоксиметил)оксазолидин (1g). Получали из 30 г (1 моль) параформа, 51 г (0.5 моль) гексан-1-ола, 150 мл бензола и 30.5 г (0.5 моль) 2-аминоэтанола. Выход 47.2 г (50.4%), бесцветная жидкость, т.кип. 77–78°С (0.5 мм рт.ст.), d_4^{20} 0.9512, n_D^{20} 1.4505. Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 85.40 (ОСН₂N), 83.93 (ОСН₂N), 67.93 (О<u>С</u>H₂C), 63.87 (О<u>С</u>H₂C), 48.93 (N<u>С</u>H₂C), 31.59, 29.68, 25.86, 22.63 [СН₂ в (СН₂)₄], 14.01 (ССН₃). Найдено, %: С 64.00; Н 11.10; N 7.60. С₁₀H₂₁NO₂. Вычислено, %: С 64.10; Н 11.30; N 7.50.

3-(Гептилоксиметил)оксазолидин (1h). Получали из 6 г (0.2 моль) параформа, 11.6 г (90.1 моль) гептан-1-ола, 50 мл бензола и 6.1 г (0.1 моль) 2-аминоэтанола. Выход 11.0 г (54.6%), т.кип. 97–98°С (3 мм рт.ст.), d_4^{20} 0.9402, n_D^{20} 1.4522. Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 85.93 (ОСН₂N), 84.39 (ОСН₂N), 68.26 (О<u>С</u>H₂C), 64.28 (О<u>С</u>H₂C), 49.42 (CH₂N), 32.37, 30.33, 29.64, 26.72, 23.07 [CH₂ в (CH₂)₅], 14.29 (CH₃). Найдено, %: С 65.50; Н 11.60; N 6.80. С₁₁H₂₃NO₂. Вычислено, %: С 65.60; Н 11.50; N 6.90.

3-(Октилоксиметил)оксазолидин (1i). Получали из 15 г (0.5 моль) параформа, 32.5 г (0.25 моль) октан-1-ола, 100 мл бензола и 15.25 г (0.25 моль) 2-аминоэтанола. Выход 30.8 г (57.2%), т.кип. 88–90°С (1 мм рт.ст.), d_4^{20} 0.9302, n_D^{20} 1.4532. Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 85.93 (NCH₂O), 84.39 (NCH₂O), 68.26 (OCH₂C), 64.32 (OCH₂C), 49.42 (CCH₂N), 32.37, 30.29, 29.93, 29.81, 26.76, 23.11 [CH₂ в (CH₂)₆], 14.26 (CH₃). Найдено, %: С 67.00; Н 11.80; N 6.70. С₁₂H₂₅NO₂. Вычислено, %: С 66.90; Н 11.70; N 6.50.

3-(Нонилоксиметил)оксазолидин (1j). Получали из 15 г (0.5 моль) параформа, 36 г (0.25 моль) нонан-1-ола, 100 мл толуола и 15.25 г (0.25 моль) 2-аминоэтанола. Выход 34.4 г (60%), т.кип. 94–95°С (0.5 мм рт.ст.), d_4^{20} 0.9265, n_D^{20} 1.4538. Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 85.60 (ОСН₂N), 84.07 (ОСН₂N), 68.06 (О<u>С</u>H₂C), 64.04 (О<u>С</u>H₂C), 49.13 (N<u>C</u>H₂C), 32.04, 30.25 30.09, 29.97, 29.80, 26.31, 23.06 [CH₂ в (CH₂)₇], 14.25 (С<u>С</u>H₃). Найдено, %: С 68.20; Н 11.70; N 6.30. С₁₃H₂₇NO₂. Вычислено, %: С 68.10; Н 11.90; N 6.10.

3-(Децилоксиметил)оксазолидин (1k). Получали из 6 г (0.2 моль) параформа, 15.8 (0.1 моль) декан-1-ола, 50 мл толуола и 6.1 г (0.1 моль) 2-аминоэтанола. Выход 14.9 г (61.2%), т.кип. 99–100°С (1 мм рт.ст.), d_4^{20} 0.9142, n_D^{20} 1.4534. .Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 85.36 (ОСН₂N), 83.86 (ОСН₂N), 67.82 (О<u>С</u>H₂C), 63.79 (О<u>С</u>H₂C), 48.89 (CH₂N), 31.88, 29.60, 29.23, 22.63 [CH₂ в (CH₂)₈], 13.93 (CH₃). Найдено, %: С 69.30; Н 12.30; N 5.90. С₁₄H₂₉NO₂. Вычислено, %: С 69.10; Н 12.00; N 5.80.

3-(Ундецилоксиметил)оксазолидин (11). Получали из 6 г (0.2 моль) параформа, 17.2 г (0.1 моль) ундекан-1-ола, 50 мл толуола и 6.1 г (0.1 моль) 2-аминоэтанола. Выход 16.2 г (63.0%), бесцветная жидкость, т.кип. 108–110°С (1 мм рт.ст.), d_4^{20} 0.9100, n_D^{20} 1.4524. Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 85.85 (OCH₂N), 84.34 (OCH₂N), 68.30 (OCH₂C), 64.24 (OCH₂C), 49.37 (CH₂N), 32.41, 30.17, 29.89, 26.72, 23.11 [CH₂ в (CH₂)₆], 14.29 (CH₃). Найдено, %: С 69.90; Н 12.00; N 5.50. С₁₅Н₃₁NO₂. Вычислено, %: С 70.00; Н 12.10; N 5.40.

3-[(Бензилокси)метил]оксазолидин (1m). Получали из 15 г (0.5 моль) параформа, 27 г (0.25 моль) фенилметанола, 100 мл толуола и 15.25 г (0.25 моль) 2-аминоэтанола. Выход 31.4 г

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 6 2022

(65%), т.кип. 116–118°С (1 мм рт.ст.), d_4^{20} 1.0925, n_D^{20} 1.5260. Спектр ЯМР ¹Н (400 Гц), δ , м.д.: 2.81 т (СН₂-цикла, ³J 6.9 Гц), 3.51 т (СН₂О-цикла, ²J_{HH} 7.1 Гц), 3.99 с (NСН₂О-цикла), 4.31 с (NСН₂O), 4.44 с (СН₂Ph), 7.19–7.89 м (Ph). Спектр ЯМР ¹³С (100.62 Гц), δ , м.д.: 49.23 т.т (СН₂N, ¹J 142.5, ²J 2.5 Гц), 64.21 т.т (СН₂O, ¹J 150.0, ²J 3.5 Гц), 69.39 т.т.т (СН₂Ph, ¹J 144.3, ³J 4.3 Гц), 84.27 т.м (NСН₂O, ¹J 159.5, ³J 3.0 Гц), 139.19 (С¹), 128.40 (С^{2,6}), 127.54 (С^{3,5}), 126.20 (С⁴). Найдено, %: С 68.50; Н 7.60; N 7.40. С₁₁Н₁₅NO₂. Вычислено, %: С 68.40; Н 7.80; N 7.30.

3-[(2-Метокси)токси)метил]оксазолидин (1п). Получали из 20 г (0.66 моль) параформа, 25 г (0.33 моль) 2-метоксиутанола, 100 мл бензола и 20.1 г (0.33 моль) 2-аминоэтанола. Выход 23.4 г (44%), т.кип. 70–71°С (1.5 мм рт.ст.), d_4^{20} 1.0981, n_D^{20} 1.4710. Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 85.80 (ОСН₂N), 84.67 (ОСН₂N), 70.17 (О<u>С</u>H₂C), 67.25 (О<u>С</u>H₂C), 67.00 (О<u>С</u>H₂C), 58.43 (CH₃O), 49.01 (NCH₂C), Найдено, %: С 52.30; Н 9.40; N 8.60. С₇H₁₅NO₃. Вычислено, %: С 52.20; Н 9.40; N 8.70.

3-[(2-Этоксиэтокси)метил]оксазолидин (10). Получали из 15 г (0.5 моль) параформа, 22.5 г (0.25 моль) 2-этоксиэтанола, 100 мл бензола и 15.25 г (0.25 моль) 2-аминоэтанола. Выход 21.9 г (50%), т.кип. 81–81.5°С (1 мм рт.ст.), d_4^{20} 1.1143, n_D^{20} 1.4940. Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 85.72 (ОСН₂N), 84.02 (ОСН₂N), 70.13 (О<u>С</u>H₂C), 67.13 (О<u>С</u>H₂C), 66.71 (О<u>С</u>H₂C), 63.99 (О<u>С</u>H₂C), 49.10 (N<u>C</u>H₂C), 15.19 (СН₃). Найдено, %: С 54.70; Н 9.90; N 7.80. С₈H₁₇NO₃. Вычислено, %: С 54.80; Н 9.80; N 8.00.

3-[(2-Феноксиэтокси)метил]оксазолидин (**1р).** Получали из 30 г (1 моль) параформа, 69 г (0.5 моль) 2-феноксиэтанола, 150 мл толуола и 30.5 г (0.5 моль) 2-аминоэтанола. Выход 67.7 г (60.6%), т.кип. 144°С (1 мм рт.ст.), d_4^{20} 1.1425, n_D^{20} 1.5330. Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 85.85 (NCH₂O), 83.86 (NCH₂C), 66.35 (OCH₂C), 63.92 (OCH₂C), 48.85 (NCH₂C), 58.70 (C¹), 114.35 (C^{2,6}), 129.10 (C^{3,5}), 120.50 (C⁴). Найдено, %: С 64.50; Н 7.50; N 6.40. С₁₂H₁₇NO₃. Вычислено, %: С 64.60; Н 7.70; N 6.30.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Конденсацией–гетероциклизацией 2-аминоэтанола с формальдегидом, использованным в виде параформа, и гидроксилсодержащими соединениями синтезированы 3-(органилоксиметил)оксазолидины. В качестве побочного продукта выделен метилен-бис-оксазолидин. Выход целевого продукта увеличивается по мере «утяжеления» гидроксилсодержащего соединения. Установлено, что при действии водных щелочей, а также при нагревании с водой 3-(органилоксиметил)оксазолидины гидролизуются с образованием 1,3,5-триазин-1,3,5-триилтриалканолов **3**.

Строение полученных продуктов установлено на основании данных ЯМР ¹H, ¹³С спектроскопии и элементного анализа.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Фарзалиев Вагиф Меджид оглы, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-5089-233X

Аббасова Малахат Талат кызы, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-0582-4653

Солтанова Зулейха кулу кызы, ORCID: https:// orcid.org/0000-0003-0212-2282

Сафарова Лейла Рамиз кызы, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-4373-9628

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Рахманкулов Д.Л., Зорин В.В., Латыпова Ф.Н., Злотский С.С., Караханов Р.А. *XГС*. **1982**, *18*, 435– 449. [Rakhmankulov D.L., Zorin V.V., Latypova F.N., Zlotskii S.S., Karakhanov R.R. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1982**, *18*, 321–333.] doi 10.1007/BF00503543
- Латыпова Ф.Н., Зорин В.В., Злотский С.С., Рахманкулов Д.Л., Караханов Р.А., Барток М., Молнар Л. *Acta Phys. Chem. Szeged.* **1981**, *27*, 87–124. *РЖХим.* **1982**, 15Ж304.
- 3. Рахманкулов Д.Л., Караханов Р.А., Злотский С.С., Кантор Е.А., Имашев У.Б., Сыркин А.М. *Технол. Орг. Вещ.* **1979**, *5*, 287.
- Фарзалиев В.М., Аббасова М.Т., Гамидова Г.Е., Керимова Я.М., Бабаева Г.Б., Сафарова Л.Р. ЖПХ.
 2012, 85, 85–88. [Farzaliev V.M., Abbasova М.Т., Gamidova G.E., Kerimova Ya.M., Babaeva G.B., Safarova L.R. *Russ. J. Appl. Chem.* 2012, 85, 81–84.] doi 10.1134/S1070427212010168
- 5. Reynolds D., Tinker F. Пат. 3408198 (**1968**). США. РЖХим. **1970**, 3H752П.
- Фарзалиев В.М., Аббасова М.Т., Солтанова З.К., Бабаева Г.Б., Ладохина Н.П. Хим. технол. топлив и масел. 2012, 48, 40–45. [Farzaliev V.M., Abbasova, М.Т, Soltanova Z.K., Babaeva G.B., Ladokhina N.P. Chem Technol Fuels Oils. 2012, 48, 224–233.] doi 10.1007/S10553-012-0363-y

Synthesis of 3-(Organoxymethyl)oxazolidines

V. M. Farzaliev, M. T. Abbasova*, Z. K. Soltanova, and L. R. Safarova

Institute of Chemistry of Additives, named by academician A.M. Guliev of National Academy of Sciences of Azerbaijan, Beyukshorskoe shosse, 2062, Baku, Az-1029 Azerbaijan *e-mail: malahat-abbasova@mail.ru

Received September 22, 2021; revised October 11, 2021; accepted October 13, 2021

3-(Organoxymethyl)oxazolidines were obtained by the condensation–heterocyclization of 2-aminoethanol with formaldehyde and hydroxyl-containing compounds. The yield of the reaction products depends on the nature of the hydroxyl-containing compound and increases as it becomes "heavier". As a by-product of the reaction, methylene-bis-oxazolidine is formed, the presence of which was proved by counter-synthesis by condensation of 2-aminoethanol with formaldehyde in a ratio of 2:3, respectively. The physio-chemical parameters and ¹³C NMR spectra of the synthesized compounds are presented. Signal assignment was also carried out using a double heteronuclear resonance ${}^{13}C - {}^{1}H$.

Keywords: condensation-heterocyclization, 2-aminoethanol, hydroxyl-containing compounds, paraform, 3-(organoxymethyl)oxazolidines, ¹H and ¹³C NMR spectroscopy

УДК 547.789.6

НАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ 2-(1*Н*-ПИРАЗОЛ-4-ИЛ)-1*Н*-БЕНЗИМИДАЗОЛОВ

© 2022 г. А. А. Шатрова*

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

> Поступила в редакцию 22.11.2021 г. После доработки 10.12.2021 г. Принята к публикации 16.12.2021 г.

Опе pot конденсация пиразол-4-карбальдегидов с *о*-фенилендиамином в присутствии триметилхлорсилана (пиридин, 90°С, воздух окружающей среды) завершается образованием малодоступных до настоящего времени 2-(1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-бензимидазолов с хорошими выходами.

Ключевые слова: бензимидазолы, пиразол-4-карбальдегиды, *о*-фенилендиамин, триметилхлорсилан, окислительная конденсация

DOI: 10.31857/S0514749222060076, EDN: CXAXFA

ВВЕДЕНИЕ

Бензимидазольная гетероциклическая система является важным широко распространенным и привилегированным фармакофором в медицинской химии. Производные бензимидазола известны как противомикробные, противотуберкулезные, противораковые соединения, обладают антигипертензивной, противоязвенной, антипролиферативной и противопаразитарной активностью [1-4]. В то же время вызывают повышенный интерес соединения пиразольного ряда, поскольку входят в состав многих лекарственных средств, обладающих противовоспалительным, противодиабетическим, анальгетическим, противоопухолевым и другими видами фармакологического действия [5, 6]. Активно и разносторонне изучается биологическая активность малых молекул, содержащих оба гетероциклических фрагмента [7, 8], и, несомненно, разработка подходов к новым пиразол-бензимидазолам является актуальной задачей.

Традиционно бензимидазолы могут быть получены реакцией 1,2-диаминоаренов с карбоновыми кислотами, нитрилами и *орто*-эфирами в жестких безводных условиях с применением в качестве катализаторов кислот, таких как полифосфорная, борная или пара-толуолсульфокислота, при использовании же в реакции альдегидов требуется дальнейшее окисление промежуточных имидазолидинов [9]. Известны методы с использованием кислот Льюиса, неорганических глин, гексафторалюмината натрия, цеолита НҮ, систем иод*t*-бутилгидропероксид, трифторуксусная кислотадиметилсульфоксид [10–12]. В литературе были предложены такие методики, как катализируемое переходными металлами С-N сочетание N-(opmoгалоарил)амидинов либо *N*-(орто-галоарил)амидов [13, 14], катализируемое иодбензолом С-Н аминирование *N*-замещенных амидинов [15], а также рассматривается применение различных нанокомпозитных катализаторов, таких как Al₂O₃/ CuI/PANI [16] или CoFe₂O₄/SiO₂/NH₂/Бигуанидин/ SO₃H [17].

Несмотря на достаточное разнообразие, эти методы имеют определенные ограничения, такие как жесткие условия реакции, дорогостоящие токсичные металлсодержащие окислители и реагенты. Следовательно, синтез биологически важных азотсодержащих гетероциклов с использованием мягких условий реакции и недорогих реагентов по-прежнему актуален.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Триметилхлорсилан, как известно, выступает в качестве промоутера и способствует протеканию разнообразных реакций конденсации. Ранее [18] было установлено, что добавление триметилхлорсилана в реакцию тио- и селенацетализации альдегидов гетероциклического ряда облегчает протонирование карбонильной группы, что способствует протеканию процесса при комнатной и пониженной ($-5-0^{\circ}$ С) температурах. Кроме того, Me₃SiCl является водоотнимающим агентом, эффективно связывающим выделяющуюся в ходе реакции воду, способствуя селективному образованию 1,3-дитианов, дитиоланов и 1,3-диселенанов [19].

Интересно, что, в отличие от известных [20] реакций 2-меркаптоэтанола или 3-меркаптопропан-1-ола с альдегидами алифатического и ароматического рядов в присутствии трифторида бора, трифлата скандия или р-толуолсульфокислоты, приводящих к 1,3-оксатиоланам и 1,3-оксатианам [21], взаимодействие пиразол-4-карбальдегидов с 2-меркаптоэтанолом в присутствии Me₃SiCl направлено на связывание 2 молекул меркаптоэтанола с образованием продуктов дитиоацетализации даже при эквимольном соотношении реагентов [22]. Так, в реакции пиразолкарбальдегидов с 2-меркаптоэтанолом (эквимольное соотношение реагентов, 4-кратный мольный избыток Me₃SiCl, комнатная температура) неожиданно образуются гидрохлориды открытоцепных бис(2-гидроксиэтил)дитиоацеталей с примесью ≈ 20-30% 4-(1,3-оксатиолан-2-ил)пиразолов [22]. Таким образом, строение продуктов реакции карбальдегидов пиразольного ряда с нуклеофилами не всегда является очевидным.

В продолжение исследований реакций 4-формилпиразолов с различными бинуклеофилами (сульфанил-, селанил-, аминоспиртами) [23, 24] в настоящей работе осуществлена оценка возможности проведения синтеза пиразолилбензимидазолов *one pot* под действием триметилхлорсилана. В литературе нами найдено лишь несколько сообщений о синтезе 2-(пиразол-4-ил)бензимидазолов конденсацией *о*-фенилендиамина с *N*-фенил-1*H*пиразол-4-карбальдегидами, в которых предлагается использование хлорида цинка [25], трис(пентафторфенил)борана [26], цериевой аммиачной селитры с перекисью водорода в качестве окислителя [27]. Понятно, что двустадийность метода затрудняет получение целевых бензимидазолов, их выделение и очистку, а также приводит к увеличению трудоемкости процесса.

В настоящей работе показано, что взаимодействие *о*-фенилендиамина с альдегидами **2а**–**d** в присутствии эквимольного количества триметилхлорсилана в растворе пиридина приводит к бисгетероциклическим соединениям – неизвестным ранее 2-(1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-бензимидазолам **2а**–**d** с хорошими выходами (схема 1).

При этом процесс конденсации осуществляется в одну стадию и не требует дополнительного применения какого-либо окислителя.

С целью оптимизации условий синтеза 2-замещенных бензимидазолов **2а–d** в качестве модельной реакции нами было изучено взаимодействие *о*-фенилендиамина с 3,5-диметил-1-бензил-1*H*-пиразол-4-карбальдегидом **1d** (см. таблицу).

Ранее было показано, что реакция пиразол-4-карбальдегидов с дитиооксамидом протекает только при микроволновой активации с образованием 2,5-биспиразолилтиазоло[5,4-*d*]тиазолов, причем окисление первоначально образующихся биспиразолотиазолинотиазолинов SeO₂ значительно увеличивает выходы целевых продуктов [28].



ШАТРОВА

Опыт	Катализатор (количество эквивалентов)	Растворитель	Температура, °С	Выход, %
1	_	ДМФА	100	0
2	_	Пиридин	100	0
3	_	Пиридин	100	5
4	_	Пиридин	100	5
5	La(CF ₃ SO ₃) ₃ (0.05)	CH ₃ CN	80	0
6	La(CF ₃ SO ₃) ₃ (0.05)	Пиридин	100	5
7	Силикагель 60 (0.05)	CH ₃ CN	80	5
8	$Me_3SiCl(1)$	CH ₃ CN	80	10
9	$Me_3SiCl(1)$	AcOEt	75	6
10	$Me_3SiCl(1)$	ДМФА	100	35
11	Me ₃ SiCl (2)	ДМФА	100	30
12	$Me_3SiCl(1)$	Пиридин	110	65
13	$Me_3SiCl(1)$	Пиридин	90	92
14	Me ₃ SiCl (1)	Пиридин	80	70
15	Me ₃ SiCl (2)	Пиридин	90	75
16	$Me_3SiCl(3)$	Пиридин	90	72

Оптимизация условий реакции получения 2-(1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-бензимидазолов

В данном случае установлено, что пиразолилкарбальдегид 1d не реагирует с о-фенилендиамином без катализатора в различных растворителях, в том числе с применением микроволновой активации и окиси селена в качестве окислителя. Низкие выходы продукта 2d наблюдались также при использовании La(CF₃SO₃)₃ и силикагеля 60 в качестве катализаторов. В присутствии триметилхлорсилана целевой бензимидазол 2d наблюдался в реакционной массе, но в следовых количествах, при проведении реакции в таких растворителях, как ацетонитрил и этилацетат. В растворе ДМФА и с применением микроволнового облучения выход 2d достигал 30%. В растворе пиридина продемонстрированы наилучшие результаты, кроме того, пиридин нейтрализовал выделяющийся в ходе реакции HCl, препятствуя тем самым протонированию по «пиридиновому» атому азота пиразольного фрагмента и образованию гидрохлоридов, наблюдаемых ранее [23] при использовании Me₃SiCl. Кипячение, 2- и 3-кратный избыток Me₃SiCl, а также микроволновое облучение положительно не сказались на выходе продукта реакции. Нагревание исходного альдегида **1d** в присутствии триметилхлорсилана в атмосфере аргона приводит к образованию продукта **2d** лишь в следовых количествах. Таким образом, все превращения осуществляли в системах с доступом кислорода из окружающей среды. Необходимо также отметить, что *о*-фенилендиамин не реагирует с карбальдегидами пиразольного ряда в отсутствие триметилхлорсилана в чистом пиридине, в том числе при варьировании временного и температурного режимов.

Совокупность данных элементного анализа, ЯМР ¹H, ¹³C, и ИК спектроскопии подтверждает состав и строение бензимидазолов **2а–d**. В ИК спектрах синтезированных соединений **2а–d** отсутствуют характерные полосы поглощения карбонильных групп исходных альдегидов. В спектрах ЯМР ¹H соединений **2а–d** отсутствуют сигналы протонов альдегидных групп, присутствуют сигналы протонов замещенных пиразольных колец

соответствующей интегральной интенсивности и сигналы протонов бензимидазольного кольца при 7.20 (2H^{4,7}) и 7.58 (2H^{5,6}) м.д. В спектрах ЯМР ¹³С 2-бензимидазолов **2а–d** присутствуют характерные сигналы атомов углеродов бензимидазольного фрагмента: 113.0–114.8 (С^{4,7}), 122.2–125.4 (С^{5,6}), 131.7–133.2 (С^{3а,7а}), 144.1–145.6 (С²) м.д. В масс-спектрах электронной ионизации наблюдаются интенсивные пики молекулярных ионов соединений **2а-d**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H, ¹³С зарегистрированы на спектрометре Bruker DPX-400 (Германия), рабочие частоты 400.13 и 100.62 МГц соответственно в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ГМДС. ИК спектры получены на приборе Bruker Vertex 70 (Германия) в таблетках КВг. Масс-спектры электронной ионизации (70 эВ) получены на приборе QP-5050*A* (SHIMADZU, Япония), масс-анализатор квадрупольный, диапазон детектируемых масс 34– 650 Да. Ввод образцов осуществляли с помощью системы прямого ввода DI-50. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе Thermo Scientific Flash 2000 (США).

Альдегиды **1а–d** были получены формилированием реагентом Вильсмайера–Хаака соответствующих 1,3,5-тризамещенных пиразолов [27]. Коммерчески доступные *о*-фенилендиамин и триметилхлорсилан (Sigma-Aldrich) использовали в реакциях без дополнительной очистки. Растворители при необходимости очищали стандартными методами. Ход реакций и чистоту полученных соединений контролировали с помощью TCX на пластинах Silica gel 60 F₂₅₄ Merk, элюент CHCl₃–MeOH в соотношении 95:5.

2-(3,5-Диметил-1*Н***-пиразол-4-ил)-1***Н***-бензимидазолы 2а–d** (*общая методика*). К смеси 2 ммоль пиразолкарбальдегида **1** [0.276 г (**a**), 0.332 г (**b**, **c**), 0.428 г (**d**)] и 0.220 г (2 ммоль) *о*-фенилендиамина в 2 мл сухого пиридина при перемешивании при комнатной температуре добавляли 0.217 г (2 ммоль) триметилхлорсилана, затем нагревали 90°С в течение 3 ч в колбе с доступом воздуха. Контроль за ходом реакции осуществляли методом TCX. Образовавшийся сырой продукт в виде твердого осадка отфильтровывали, очищали кристаллизацией из смеси этилацетат-гексан, 4:1, и сушили.

2-(1,3,5-Триметил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*бензимидазол (2а). Выход 0.371 г (82%), бледно-желтые кристаллы, т.пл. 261–262°С. ИК спектр (KBr), v, см⁻¹: 3434 ш (NH), 2941 м (С–Н), 1623 с (C=N), 1584 м, 1530 м, 1447 с, 1399 с, 1315 с, 1273 с, 749 с. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.39 с (3H, 3-Me), 2.48 с (3H, 5-Me), 3.72 с (3H, MeN), 7.12-7.14 м (2H_{аром}), 7.52-7.55 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-*d*₆), б, м.д., пиразольное кольцо: 9.88 (5-Ме), 12.45 (3-Ме), 35.15 (MeN), 108.76 (С⁴), 138.63 (С⁵), 144.68 (С³), бензимидазольное кольцо: 114.04 (C_{аром}), 120.64 (C_{аром}), 138.82 (С_{аром}), 147.16 (С=N). Масс-спектр (ЭУ, 70 \Rightarrow B), m/z (I_{OTH} , %): 227 (17) $[M + 1]^+$, 226 (100) $[M]^{+}, 225 (75) [M-1]^{+}, 157 (68), 113 (17), 92 (8), 65$ (9), 56 (11). Найдено, %: С 69.09; Н 6.29; N 24.73. С₁₃Н₁₄N₄. Вычислено, %: С 69.00; Н 6.24; N 24.76.

2-(3,5-Диметил-1-пропил-1*Н*-пиразол-4-ил)-1*Н*-бензимидазол (2b). Выход 0.396 г (78%). бледно-желтые кристаллы, т.пл. 230-231°С. Целевой продукт выпадал в осадок при охлаждении реакционной смеси до 5°С. ИК спектр (КВг), v, см⁻¹: 3433 ш (NH), 2960 м (C–H), 1624 с (C=N), 1598 с, 1587 с, 1528 м, 1445 с, 1397 с, 1360 м, 1317 с, 1287 с, 1106 с, 741 с. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 0.86 т (3H, CH₂CH₂C<u>H₃</u>, J7.3 Гц), 1.75 секстет (2H, CH₂C<u>H</u>₂CH₃, *J* 7.0 Гц), 2.38 с (3H, 3-Me), 2.50 с (3H, 5-Me), 3.97 т (2H, CH₂CH₂CH₃, J 7.0 Гц), 7.11-7.13 м (2H_{аром}), 7.51-7.53 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д., пиразольное кольцо: 10.46 (5-Ме), 11.01 (СН₂СН₂СН₃), 13.33 (3-Me), 23.02 (CH₂CH₂CH₃), 49.67 (NCH₂CH₂CH₃), 108.89 (C⁴), 138.99 (C⁵), 145.26 (C³), бензимидазольное кольцо: 114.47 (С_{аром}), 121.29 (С_{аром}), 138.85 (С_{аром}), 147.58 (С=N). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* $(I_{\text{OTH}}, \%)$: 254 (64) $[M]^{+*}$, 239 (25) $[M - CH_3]^+$, 225 $(50) [M - CH_2CH_3]^+, 212 (100) [M - CHCH_2CH_3]^+,$ 183 (20), 157 (18), 92 (9), 65 (10). Найдено, %: С 70.49; Н 7.09; N 22.10. С₁₅Н₁₈N₄. Вычислено, %: С 70.84; H 7.13; N 22.03.

2-[3,5-Диметил-1-(1-метилэтил)-1*Н***-пиразол-4-ил]-1***Н***-бензимидазол (2с). Выход 0.432 г (85%), светло-бежевые кристаллы, т.пл. 257–258°С. ИК спектр (KBr), v, см⁻¹: 3441 ш (NH), 2928 м (С–Н), 1628 с (С=N), 1599 с, 1497 с, 1456 м, 1029 с, 752 с.** Спектр ЯМР¹Н (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.38 д (6H, <u>Me</u>₂CH, *J* 6.3 Гц), 2.36 с (3H, 3-Me), 2.48 с (3H, 5-Me), 4.53 септет (1H, С<u>Н</u>Ме₂, *J* 6.3 Гц), 7.19–7.21 м (2H_{аром}), 7.56–7.59 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д., пиразольное кольцо: 10.12 (5-Me), 13.15 (3-Me), 22.21 (2С, <u>Me</u>₂CH), 49.17 (Me₂<u>C</u>HN), 107.88 (C⁴), 138.54 (C⁵), 147.14 (C³), бензимидазольное кольцо: 114.49 (С_{аром}), 122.09 (С_{аром}), 137.91 (С_{аром}), 145.57 (C=N). Массспектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (I_{0TH} , %): 255 (13) [*M* + 1]⁺, 254 (74) [*M*]⁺⁺, 239 (97) [*M* – CH₃]⁺, 212 (100) [*M* – CH(CH₃)₂]⁺, 211 (19), 198 (18), 183 (24), 157 (14), 156 (14), 92 (13), 65 (15). Найдено, %: С 70.61; H 7.14; N 22.12. С₁₅H₁₈N₄. Вычислено, %: С 70.84; H 7.13; N 22.03.

2-(3,5-Диметил-1-бензил-1Н-пиразол-4-ил)-1*Н*-бензимидазол (2d). Выход 0.556 г (92%), бледно-желтые кристаллы. т.пл. 241–242°С. ИК спектр (KBr), v, см⁻¹: 3435 ш (NH), 2726 м (С–Н), 1630 с (C=N), 1603 с. 1534 с. 1495 с. 1456 с. 1431 м. 1388 с, 1226 с, 838 м, 761 с, 732 с. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), б, м.д.: 2.46 с (3H, 3-Me), 2.54 с (3H, 5-Me), 5.41 с (2H, NCH₂Ph), 7.24–7.26 м (2H, Ph), 7.29–7.33 м (1H, Ph), 7.36–7.40 м (2H, Ph), 7.52–7.55 м (2H_{аром}), 7.82–7.84 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д., пиразольное кольцо: 10.73 (5-Me), 12.62 (3-Me), 52.23 (NCH₂Ph), 103.29 (C^4) , 127.26 (C^o, Ph), 127.72 (Cⁿ, Ph), 128.70 (C^M, Ph), 136.52 (Cⁱ, Ph), 142.14 (C⁵), 147.25 (C³), бензимидазольное кольцо: 113.76 (С_{аром}), 125.34 (С_{аром}), 131.68 (С_{аром}), 144.01 (С=N). Масс-спектр (ЭУ, 70 9B), m/\bar{z} (I_{OTH} , %): 303 (19) $[M + 1]^+$, 302 (100) $[M]^{+}$, 301 (78) $[M-1]^{+}$, 287 (27) $[M-CH_3]^{+}$, 260 (29), 225 (38) $[M - C_6H_5]^+$, 183 (15), 157 (16), 91 (64) [C₆H₅CH₂]⁺, 65 (36). Найдено, %: С 74.98; Н 5.97; N 18.39. С₁₉Н₁₈N₄. Вычислено, %: С 75.47; Н 6.00; N 18.53.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Конденсация пиразол-4-карбальдегидов с *о*-фенилендиамином селективно протекает при использовании эквимольного количества триметилхлорсилана в растворе пиридина с образованием неизвестных ранее 2-замещенных пиразол-4-ил-1*H*-бензимидазолов, синтонов тонкого органического синтеза и потенциальных структурных блоков для дизайна биологически активных соединений.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследование структуры полученных соединений проведено с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шатрова Александра Александровна, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5569-5888

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Law C.S.W., Yeong K.Y. ChemMedChem. 2021, 16, 1861–1877. doi 10.1002/cmdc.202100004
- Son D.S., Lee E.S., Adunyah S.E. *Immune Netw.* 2020, 20, e29, 1–20. doi 10.4110/in.2020.20.e29
- Choudhary S., Arora M., Verma H., Kumar M., Silakari O. *Eur. J. Pharmacol.* 2021, 899, 174027. doi 10.1016/j.ejphar.2021.174027
- Hernández-Romero D., Rosete-Luna S., López-Monteon A., Chávez-Piña A., Pérez-Hernández N., Marroquín-Flores J., Cruz-Navarro A., Pesado-Gómez G., Morales-Morales D., Colorado-Peralta R. *Coordinat. Chem. Rev.* 2021, 439, 213930. doi 10.1016/j.ccr.2021.213930
- Karrouchi K., Radi S., Ramli Y., Taoufik J., Mabkhot Y., Al-aizari F., Ansar M.H. *Molecules*. 2018, 23, 134. doi 10.3390/molecules23010134
- Harras M.F., Sabour R. *Bioorg. Chem.* 2018, 78, 149– 157. doi 10.1016/j.bioorg.2018.03.014
- Sivaramakarthikeyan R., Iniyaval S., Saravanan V., Lim W.-M., Mai C.-W., Ramalingan C. ACS Omega. 2020, 5, 10089–10098. doi 10.1021/acsomega.0c00630
- Ren B., Liu R.-C., Ji K., Tang J.-J., Gao J.-M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2021, 43, 128097. doi 10.1016/ j.bmcl.2021.128097
- Alaqeel S.I. J. Saudi Chem. Soc. 2017, 21, 229–237. doi 10.1016/j.jscs.2016.08.001
- Pardeshi V.A.S., Chundawat N.S., Pathan S.I., Sukhwal P., Chundawat T.P.S., Singh G.P. Synth. Comm. 2021, 51, 485–513. doi 10.1080/00397911.2020.1841239
- Saha M., Das A.R. *Tetrahedron Lett.* 2018, 59, 2520– 2525. doi 10.1016/j.tetlet.2018.05.028
- Trofimov B.A., Ivanov A.V., Skital'tseva E.V., Vasil'tsov A.M., Ushakov I.A., Petrushenko K.B., Mikhaleva A.I. Synthesis. 2009, 21, 3603–3610. doi 10.1055/s-0029-1216996

- Bie F., Yao Y., Cao H., Shi Y., Yan P., Ma J., Han Y., Liu X. Synth. Comm. 2021, 51, 2387–2396. doi 10.1080/00397911.2021.1939056
- Vali Shaik B., Seelam M., Tamminana R., Kammela P.R. *Tetrahedron*. 2019, 75, 3865–3874. doi 10.1016/ j.tet.2019.05.006
- Alla S.K., Kumar R.K., Sadhu P., Punniyamurthy T. Org. Lett. 2013, 15, 1334–1337. doi 10.1021/ol400274f
- Kohli S., Rathee G., Hooda S., Chandra R. *Dalton Trans.* 2021, *50*, 7750–7758. doi10.1039/d1dt00806d
- Yadav P., Kakati P., Singh P., Awasthi S.K. Appl. Catalysis A, Gen. 2021, 612, 118005. doi10.1016/ j.apcata.2021.118005
- Паперная Л.К., Леванова Е.П., Сухомазова Е.Н., Албанов А.И., Дерягина Е.Н. ЖОрХ. 2006, 42, 272– 276. [Papernaya L.K., Levanova E.P., Sukhomasova E.N., Albanov A.I., Deryagina E.N. Russ. J. Org. Chem. 2006, 42, 256–260.] doi 10.1134/ S1070428002120175
- Papernaya L.K., Shatrova A.A., Levanova E.P., Albanov A.I., Klyba L.V., Rudyakova E.V., Levkovskaya G.G. *Heteroatom. Chem.* 2013, 24, 466–475. doi 10.1002/hc.21113
- Karimi B., Ma'mani L. Synthesis. 2003, 16, 2503– 2506. doi 10.1055/s-2003-42436
- Stuparu M., Grosu I., Muntean L., Ple G., Cismas C., Terec A., Nan A., Mager S. *Monatsh. Chem.* 2004, *135*, 89–96. doi 10.1007/s00706-003-0090-5

- Паперная Л.К., Шатрова А.А., Албанов А.И., Рудякова Е.В., Левковская Г.Г. *ХГС*. **2011**, *47*, 1680– 1690. [Papernaya L.K., Shatrova A.A., Albanov A.I., Rudyakova E.V., Levkovskaya G.G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *47*, 1395–1404.] doi 10.1007/s10593-012-0927-0
- Papernaya L.K., Shatrova A.A., Levanova E.P., Albanov A.I., Klyba L.V., Rudyakova E.V., Levkovskaya G.G. *Heteroatom. Chem.* 2015, 26, 5–11. doi 10.1002/hc.21200
- Паперная Л.К., Шатрова А.А., Албанов А.И., Левковская Г.Г. ЖОрХ. 2015, 54, 731–737. [Papernaya L.K., Shatrova A.A., Albanov A.I., Levkovskaya G.G. Russ. J. Org. Chem. 2018, 54, 734–741.] doi 10.1134/S107042801805010X
- Bellam M., Gundluru S., Sarva S., Chadive V.R., Netalal V., Tarttel S., Cirandur R. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2017, *53*, 173–178. doi 10.1007/s10593-017-2036-6
- Prajapti S.K., Nagarsenkar A., Guggilapu S.D., Babu B.N. *Tetrahedron Lett.* 2015, *56*, 6795–6799. doi 10.1016/j.tetlet.2015.10.074
- 27. Maru M., Shah K. J. Chem. Pharm. Res. 2012, 4, 1638–1643.
- Papernaya L.K., Shatrova A.A., Albanov A.I., Levkovskaya G.G., Rozentsveig I.B. *Arkivoc*. 2016, *v*, 142–150. doi 10.3998/ark.5550190.p009.709

ШАТРОВА

A Straightforward Synthesis of 2-(1*H*-Pyrazol-4-yl)-1*H*-benzimidazoles

A. A. Shatrova*

A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 Russia *e-mail: alx shatrova@irioch.irk.ru

Received November 22, 2021; revised December 10, 2021; accepted December 16, 2021

One pot condensation of pyrazol-4-carbaldehydes with *o*-phenylenediamine furnishes hitherto inaccessible 2-(1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-benzimidazoles in good yields in the presence of a trimethylchlorosilane (pyridine, 90°C, air atmosphere).

Keywords: benzimidazoles, pyrazol-4-carbaldehydes, *o*-phenylenediamine, trimethylchlorosilane, oxidative condensation

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2022, том 58, № 6, с. 657–660

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 547.826.2

ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА 3-(4-КАРБОКСИФЕНИЛ)ПИРИДИН-2,6-ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2022 г. А. П. Криночкин^{*a*, *b*}, О. В. Шабунина^{*a*}, М. И. Савчук^{*a*, *b*}, Е. А. Кудряшова^{*a*}, С. С. Рыбакова^{*a*}, Е. Д. Ладин^{*a*}, Д. С. Копчук^{*a*, *b*}, Г. В. Зырянов^{*a*, *b*, *, О. Н. Чупахин^{*a*, *b*}}

 ^a ΦГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина», Россия, 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19
 ^b ΦГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН» (ИОС УрО РАН), Россия, 620219 Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22, ГСП-147
 *e-mail: gvzyryanov@gmail.com

> Поступила в редакцию 20.12.2021 г. После доработки 24.12.2021 г. Принята к публикации 26.12.2021 г.

Разработан эффективный синтетический подход к 3-(4-карбоксифенил)пиридин-2,6-дикарбоновой кислоте, основанный на использовании «1,2,4-триазиновой» методологии. Данное соединение представляет практический интерес, в частности, для получения металлорганических каркасных структур (MOF). Ранее в литературе метод синтеза этого соединения описан не был.

Ключевые слова: 3-(4-карбоксифенил)пиридин-2,6-дикарбоновая кислота, окисление, 1,2,4-триазины, аза-реакция Дильса–Альдера

DOI: 10.31857/S0514749222060088, EDN: CXBEJG

Металлорганические каркасные структуры (MOF) находят широкое практическое применение [1-3] в таких областях как хранение и разделение газа, катализ, иммобилизация ферментов, доставка лекарственных средств, создание электрохимических накопителей энергии [4] и нанокатализаторов [5]. 3-(4-Карбоксифенил)пиридин-2,6-дикарбоновая кислота является распространенным компонентом для получения МОГ, например, используемых для определения третичного бутилгидрохинона [6]. Кроме этого, данная кислота использовалась как лиганд для катиона никеля(II) [7], а также как прекурсор для создания координационных полимеров с катионами лантаноидов, при этом в ходе синтеза происходит декарбоксирование по положению C² пиридинового кольца [8].

Нами разработан рациональный метод получения 3-(4-карбоксифенил)пиридин-2,6-дикарбоновой кислоты. Нужно отметить, что ранее в литературе синтез этого соединения не был описан.

Предложенный подход основан на методе получения олигопиридинов на основе их 1,2,4-триазиновых предшественников [9, 10]. Так, в результате прямого цианирования соответствующего 1,2,4-триазин-4-оксида был синтезирован исходный 5-циано-1,2,4-триазин (1) [11, 12]. Последующая аза-реакция Дильса–Альдера и гидролиз цианогруппы соединения 2 в среде 50%-ной серной кислоты по методике, предложенной нами ранее для сходных объектов [13], приводят к образованию монокарбоновой кислоты 3 (схема 1). На финальной стадии синтеза нами было осуществлено одновременное окисление двух метильных





групп избытком перманганата калия. При этом целевая 3-(4-карбоксифенил)пиридин-2,6-дикарбоновая кислота (4) являлась единственным выделяемым продуктом.

Структура соединений 2-4 подтверждена на основании данных спектроскопии ЯМР ¹Н, ¹³С, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Так, при переходе к соединению 2 имеет место появление 2 характеристичных дублетов протонов образовавшегося пиридинового кольца. При переходе к соединению 4 можно отметить исчезновение в спектре ЯМР ¹Н сигналов обеих метильных групп, а также появление трехпротонного уширенного синглета в области 12.80-13.50 м.д., соответствующего протонам карбоксильных групп. В спектре ЯМР ¹³С соединения 4 отсутствуют сигналы в области 20-25 м.д., а также присутствуют сигналы 3 атомов углерода в области 165.3-167.4 м.д., которые соответствуют атомам углерода карбонильных групп. По данным масс-спектрометрии (электронный удар) были зафиксированы сигналы молекулярного иона, а также ионов, образованных за счет моно- и дидекарбоксилирования. В случае применения в качестве метода ионизации электроспрея основным пиком является $[2M - H]^{-}$ при наличии также пика моноаниона $[M - H]^-$.

6-Метил-3-*п***-толилпиколинонитрил (2).** Триазин **1** (631 мг, 3 ммоль) суспендировали в 40 мл толуола, добавляли 1.22 мл (12 ммоль) 2,5-норборнадиена, полученную смесь кипятили в течение 10 ч. К смеси добавляли дополнительно 0.61 мл (6 ммоль) 2,5-норборнадиена и кипятили еще в течение 10 ч. Растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюент – хлороформ). Аналитический образец получали перекристаллизацией из ацетонитрила. Выход 450 мг (2.16 ммоль, 72%). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.44 с (3H, <u>Me</u>C₆H₄), 2.61 с [3H, Me (Py)], 7.32–7.37 м (2H, 4-MeC₆<u>H</u>₄), 7.43–7.49 м (2H, 4-MeC₆<u>H</u>₄), 7.60 д (1Н, Н-5, Ј 8.4 Гц), 7.88 д (1Н, Н-4, Ј 8.4 Гц). Масс-спектр (электронный удар), *m/z* (*I*_{отн}, %): 209 (100) [M + H]⁺. Найдено, %: С 80.86; Н 5.72; N 13.32. С₁₄Н₁₂N₂. Вычислено, %: С 80.74; Н 5.84; N 13.45.

6-Метил-3-*п*-толилпиколиновая кислота (3). Соединение **2** (209 мг, 1 ммоль) было суспенидировано в 6 мл 50%-ной H_2SO_4 , полученную смесь перемешивали при 140°С в течение 10 ч. К реакционной смеси прибавляли воду (12 мл), сформировавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Выход 98 мг (0.43 ммоль, 43%). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.40 (3H, <u>MeC</u>₆H₄), 2.57 с [3H, Me (Py]], 7.20–7.24 м (2H, 4-MeC₆<u>H</u>₄), 7.26–7.29 м (2H, 4-MeC₆<u>H</u>₄), 7.36 д (1H, H-5, *J* 8.0 Гц) 7.67 д (1H, H-4, *J* 8.0 Гц). Массспектр (электронный удар), *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 227 (12) [*M*]⁻, 183 (100) [*M* – CO₂]⁻.
3-(4-Карбоксифенил)пиридин-2,6-дикарбоновая кислота (4). Кислоту 3 (115 мг, 0.51 ммоль) суспендировали в 20 мл воды. Смесь кипятили при перемешивании при добавлении небольшими порциями КМпО₄ (480 мг, 3.04 ммоль). Последующую порцию прибавляли после исчезновения характеристической окраски. После прибавления последней порции КМпО₄ смесь перемешивали при кипячении в течение 30 мин. Затем реакционную смесь отфильтровывали, осадок промывали горячей водой. К охлажденному до комнатной температуры фильтрату по каплям прибавляли соляную кислоту до рН 5.0. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили. Выход 71 мг (0.25 ммоль, 49%). ИК спектр, v, см⁻¹: 1680 (С=О). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 7.52–7.60 м (2H, 4-HO₂CC₆H₄), 8.01–8.10 м (3H, 4-HO₂CC₆H₄, Н-Ру), 8.22 д (1Н, Н-Ру, Ј 7.6 Гц), 12.80–13.50 м (3H, COOH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 125.8, 128.6, 129.5, 130.7, 136.7, 139.7, 141.2, 146.9, 150.1, 165.3, 166.9, 167.4. Масс-спектр (электронный удар), *m/z* (*I*_{отн}, %): 243 (31) [*M* – CO₂]⁻, 199 (100) [M – 2СО₂]⁻. Найдено, %: С 58.69; Н 2.98; N 5.01. С₁₄Н₈NO₆. Вычислено, %: С 58.75; Н 2.82; N 4.89. Масс-спектр (электроспрей), *m/z* (*I*_{отн}, %): 286.04 (16) [*M* – H]⁻, 573.08 (100) [2*M* – H]⁻.

Спектры ЯМР ¹Н записаны на спектрометре Вruker Avance-400 (400 МГц), внутренний стандарт – SiMe₄. Масс-спектр (тип ионизации – электронный удар) записан на хроматомасс-спектрометре GCMS-QP2010 Ultra фирмы «Shimadzu» (Япония), тип ионизации – электроспрей, записан на приборе Agilent Infinity II фирмы «Agilent Technologies» (Санта Клара, США). Элементный анализ выполнен на СНN анализаторе PE 2400 II фирмы Perkin Elmer. ИК спектр записан на спектрометре Bruker Alpha, приставка НПВО (ZnSe). Все остальные реагенты коммерчески доступны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен эффективный метод синтеза 3-(4-карбоксифенил)пиридин-2,6-дикарбоновой кислоты, которая представляет практический интерес с различных точек зрения, в частности, для получения металлорганических каркасных структур (MOF).

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 6 2022

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 18-73-10119-П).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Криночкин Алексей Петрович, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-6712-1136

Шабунина Ольга Владимировна, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5896-1988

Савчук Мария Игоревна, ORCID: https:// orcid.org/0000-0001-5965-1527

Кудряшова Екатерина Алексеевна, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7031-5230

Рыбакова Светлана Сергеевна, ORCID: https:// orcid.org/0000-0003-2408-7166

Копчук Дмитрий Сергеевич, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-0397-4033

Зырянов Григорий Васильевич, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-9692-2346

Чупахин Олег Николаевич, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-1672-2476

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zhang X., Chen Z., Liu X., Hanna S.L., Wang X., Taheri-Ledari R., Maleki A., Li P., Farha O.K. *Chem. Soc. Rev.* 2020, 49, 7406–7427. doi 10.1039/D0CS00997K
- 2. Баркова М.И. Дис. ... канд. хим. наук. М. 2014.
- Papaefstathiou G.S., MacGillivray L.R. Coord. Chem. Rev. 2003, 246, 169–184. doi 10.1016/S0010-8545(03)00122-X
- Baumann A.E., Burns D.A., Liu B., Thoi V.S. Commun. Chem. 2019, 2, 86. doi 10.1038/s42004-019-0184-6
- Wang Q., Astruc D. Chem. Rev. 2020, 120, 1438–1511. doi 10.1021/acs.chemrev.9b00223
- Liu X., Zhang X., Li R., Du L., Feng X., Ding Y. Dyes Pigm. 2020, 178, 108347. doi 10.1016/ j.dyepig.2020.108347
- Liu X., Du L., Wang Y., Li R., Feng X., Ding Y. J. Mol. Struct. 2019, 1186, 224–229. doi 10.1016/ j.molstruc.2019.03.036

- You L.-X., Li Zh.-G., Ding F., Wang Sh.-J., Ren B.-Y., Sun Ya.-G. *Inorg. Chem. Commun.* 2014, 46, 340–343. doi 10.1016/j.inoche.2014.05.011
- Prokhorov A.M., Kozhevnikov D.N. Chem. Heterocycl. Compd. 2012, 48, 1153–1176. doi 10.1007/s10593-012-1117-9
- Boger D.L., Panek J.S., J. Org. Chem. 1981, 46, 2179– 2182. doi 10.1021/jo00323a044
- 11. Kopchuk D.S., Chepchugov N.V., Taniya O.S., Khasanov A.F., Giri K., Kovalev I.S., Santra S., Zyrya-

nov G.V., Majee A., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5639–5643. doi 10.1016/j.tetlet.2016.11.008

- Kozhevnikov D.N., Kozhevnikov V.N., Kovalev I.S., Rusinov V.L., Chupakhin O.N., Aleksandrov G.G. *Russ. J. Org. Chem.* 2002, *38*, 744–750. doi 10.1023/ A:1019631610505
- Krinochkin A.P., Kopchuk D.S., Kozhevnikov D.N. Polyhedron. 2015, 102, 556–561. doi 10.1016/ j.poly.2015.09.055

The Efficient Method for the Synthesis of 3-(4-Carboxyphenyl)pyridine-2,6-dicarboxylic Acid

A. P. Krinochkin^{*a*, *b*}, O. V. Shabunina^{*a*}, M. I. Savchuk^{*a*, *b*}, E. A. Kudryashova^{*a*}, S. S. Rybakova^{*a*}, E. D. Ladin^{*a*}, D. S. Kopchuk^{*a*, *b*}, G. V. Zyryanov^{*a*, *b*, *, and O. N. Chupakhin^{*a*, *b*}}

 ^a The Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, ul. Mira, 19, Yekaterinburg, 620002 Russia
^b Postovsky Institute of Organic Synthesis, UB, RAS, ul. S. Kovalevskoi/Academicheskaya, 22/20, Yekaterinburg, 620990, Russia
*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

Received December 20, 2021; revised December 24, 2021; accepted December 26, 2021

The efficient synthetic approach to 3-(4-carboxyphenyl)pyridine-2,6-dicarboxylic acid based on the "1,2,4-triazine" methodology has been developed. This compound is of practical interest, in particular, for the preparation of metal-organic framework structures (MOF). Its synthesis has not been previously described in the literature.

Keywords: 3-(4-carboxyphenyl)pyridine-2,6-dicarboxylic acid, oxidation, 1,2,4-triazines, aza-Diels-Alder reaction

660