

СОДЕРЖАНИЕ

Том 57, номер 8, 2021

Поздравление к 80-летию со дня рождения Эльдара Гусейнгулу оглы Мамедбейли 1057

Н. Д. Зелинский: к 160-летию со дня рождения
Богатова Т.В., Белоглазкина Е.К., Ненайденко В.Г. 1060



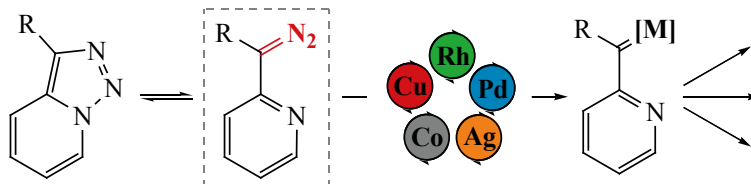
Reactions:

*Hell-Volhard-Zelinsky (1887), Zelinsky-Stadnikov (1906)
Irreversible catalysis (1911), Zelinsky-Kazansky (1924)*

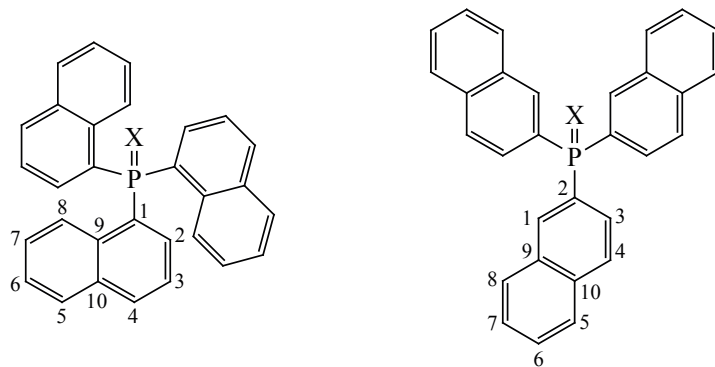
Refining processes:

*catalytic cracking, hydrodesulfurization-catalytic reforming,
catalysts regeneration*

Каскадные трансформации с участием [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридинов
в качестве удобных предшественников диазосоединений и металлокарбеноидов
Котовщиков Ю.Н., Волошкин В.А., Латышев Г.В., Лукашев Н.В., Белецкая И.П. 1084



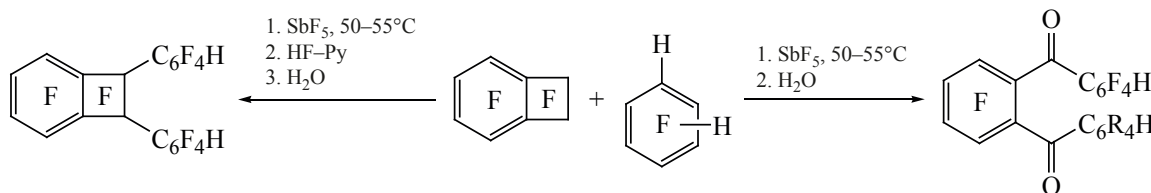
Полярность и конформационный анализ три(1-нафтил)фосфина, три(2-нафтил)фосфина и их халькогенидов
Кузнецова А.А., Чачков Д.В., Белогорова Н.А., Куимов В.А., Малышева С.Ф., Верещагина Я.А. 1120

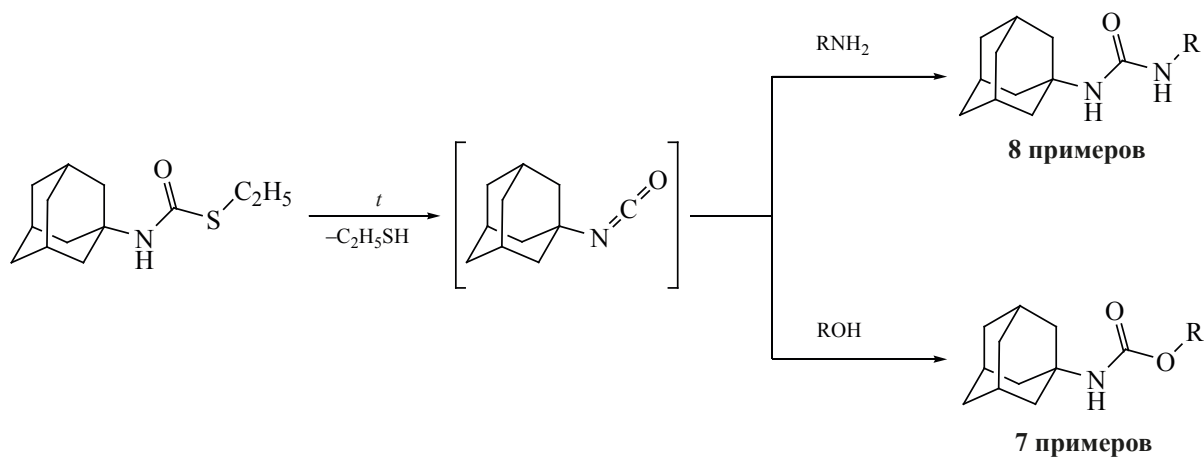
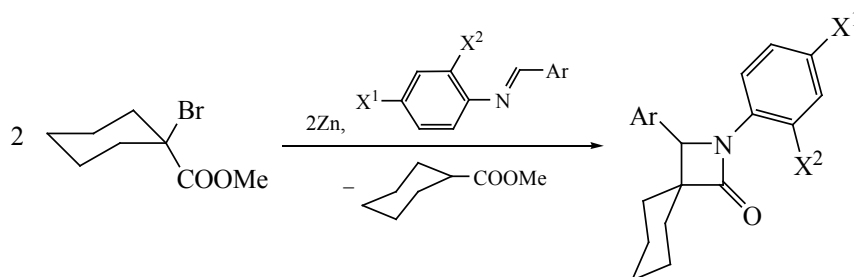
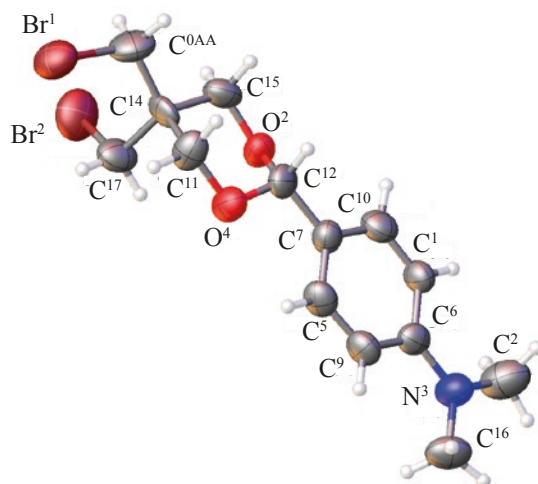


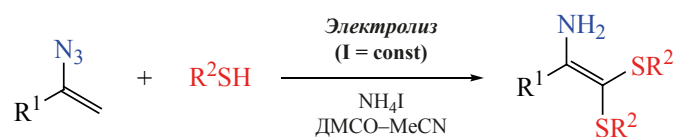
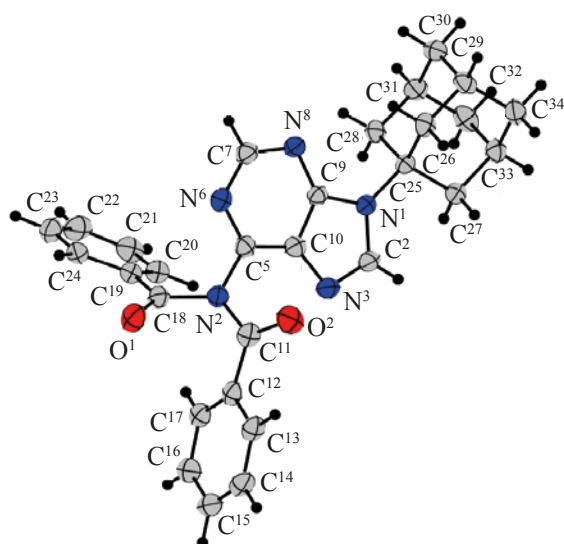
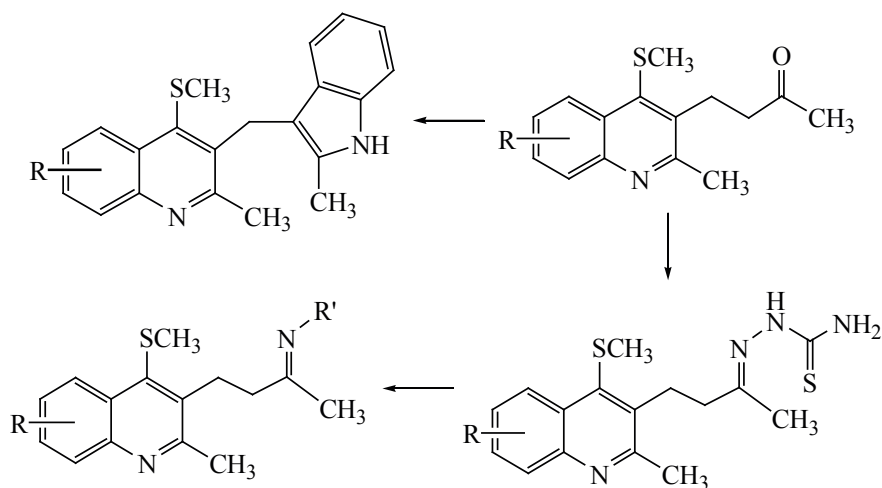
X = HЭП (1), O (2), S (3), Se (4).

X = HЭП (5), O (6), S (7), Se (8).

Взаимодействие перфторбензоциклобутена с изомерными тетрафторбензолами в среде SbF_5
Меженкова Т.В., Комаров В.В., Карпов В.М., Синяков В.Р., Зонов Я.В., Краснов В.И. 1132







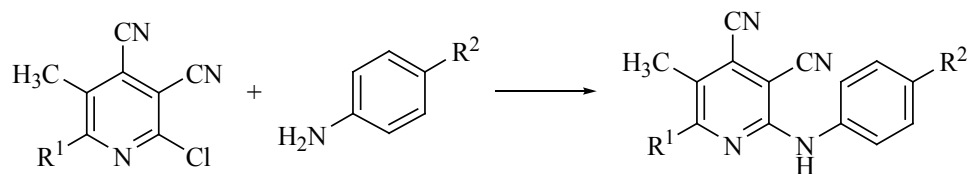
КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Взаимодействие 2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилов с анилинами.

Синтез 2-(ариламино)пиридин-3,4-дикарбонитрилов

Федосеев С.В., Ершова А.И., Литин К.В., Мельник Е.А., Ершов О.В.

1193

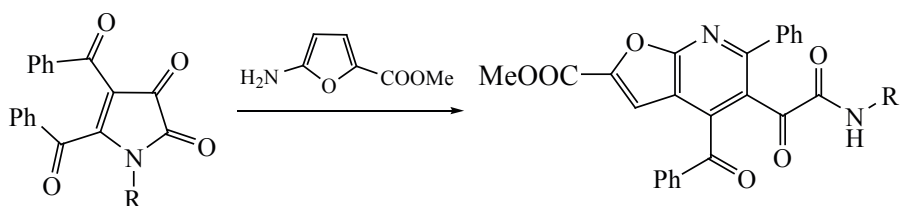


[3+3]-Циклоконденсация 4,5-дibenзоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 5-аминофураном.

Синтез фуоро[2,3-*b*]пиридинов

Антонов Д.И., Дмитриев М.В., Масливец А.Н.

1197



АВТОРЫ ВЫПУСКА

Алексанян И.Л.	1170	Карпов В.М.	1132	Мельник Е.А.	1193
Амбарцумян Л.П.	1170	Катаев В.А.	1146	Мещерякова Е.С.	1146
Антонов Д.И.	1197	Кириллов Н.Ф.	1154	Мулина О.М.	1185
Байбародских Д.В.	1154	Климочкин Ю.Н.	1161	Ненайденко В.Г.	1060
Белецкая И.П.	1084	Ковалев В.В.	1177	Никифорова Е.А.	1154
Белоглазкина Е.К.	1060	Комаров В.В.	1132	Синяков В.Р.	1132
Белогорлова Н.А.	1120	Костягина В.А.	1185	Тафеенко В.А.	1177
Богатова Т.В.	1060	Котовщиков Ю.Н.	1084	Тимофеев Г.П.	1185
Верещагина Я.А.	1120	Краснов В.И.	1132	Тюмкина Т.В.	1146
Волошкин В.А.	1084	Кузнецов В.В.	1146	Федосеев С.В.	1193
Дмитриев М.В.	1154	Кузнецова А.А.	1120	Хажиев Ш.Ю.	1146
Дмитриев М.В.	1197	Куимов В.А.	1120	Халиков Р.А.	1146
Доронин М.М.	1185	Латышев Г.В.	1084	Халилов Л.М.	1146
Ершов О.В.	1193	Липин К.В.	1193	Хусаинов М.А.	1146
Ершова А.И.	1193	Лукашев Н.В.	1084	Чачков Д.В.	1120
Зверев Д.П.	1154	Малышева С.Ф.	1120	Шокова Е.А.	1177
Зонов Я.В.	1132	Масливец А.Н.	1197		
Ивлева Е.А.	1161	Меженкова Т.В.	1132		

Эльдар Гусейнгулу оглы Мамедбейли (к 80-летию со дня рождения)



Э.Г. Мамедбейли родился в 1941 году. В 1965 г. окончил фармацевтический факультет Азгосмединститута, а в 1967 г. поступил в аспирантуру Института нефтехимических процессов (ИНХП) АН Азербайджана. Будучи на последнем году обучения (1969–1970) был на стажировке в Институте химической физики АН СССР. В 1978 г. защитил кандидатскую диссертацию в ИНЭОС АН СССР. В 2004 г. защитил докторскую диссертацию. С 2007 г. – главный научный сотрудник, с 2008 г. – руководитель группы. В 2012 г. – заведующий лабораторией, а в 2013 г. получил ученую степень профессора.

Профессор Э.Г. Мамедбейли – один из известных ученых, долгое время работающих в области органической химии и асимметрического синтеза; один из основателей применения хиральных катализаторов в асимметрическом диеновом синтезе. Направления его научной деятельности – разработка новых научных основ процессов получения оптически активных функционально замещенных алициклических соединений методом асимметрического синтеза и нахождения областей применения различных производных циклогексена и норборнена, в том числе моно- и дикарбоновых кислот и их эфиров. Э.Г. Мамедбейли выдвинул целый ряд научных проблем, имеющих важное практическое значение в области органического асимметрического синтеза и осуществил их решение.

Впервые им были разработаны научные основы полного стереоспецифического процесса получения бицикло[2.2.1]-гепт-5-ен-2-карбоновых кислот и их галогенсодержащих производных в присутствии ахиральных катализаторов с высокой энантиоселективностью и химическим выходом на основе реакций циклических диенов с хиральными диенофилами. Под его руководством создан способ получения новой хиральной каталитической системы, используемой в асимметрическом синтезе, осуществлен синтез хиральных кислот Льюиса на основе природных соединений – ментола, камфоры, борнеола и др. Использование хиральных катализаторов позволило получать высокостереоселективные аддукты с оптическим выходом до 94%.

Впервые в чистом виде были получены энантиомерные формы полихлор- и полибромбицикло[2.2.1]-гепт-5-ен-2-карбоновых кислот методом спонтанного осаждения оптически активными аминами и установлена их относительная конфигурация. Осуществлен асимметрический синтез гексахлорбицикло[2.2.1]-гепт-5-ен-2-карбоновой кислоты и ее хлорангидрида в оптически активной форме. Данные соединения могут быть использованы как ценные реагенты для получения (+)-варфарина, широко используемого в медицинской практике.

Под руководством Э.Г. Мамедбейли разработан удобный метод синтеза аминотоксипроизводных алкил(арил)сульфанилалканов с высокой регио-, стереоселективностью и препаративным выходом. Многие из синтезированных соединений были рекомендованы в качестве антимикробных присадок, препаратов в отношении различных бактерий и грибов; разработаны методы получения новых физиологически активных аминспиртов экологически чистыми методами, реализованы новые эффективные присадки к моторным топливам, осуществлены синтезы целого ряда бактерицидов против сульфат-восстанавливающих бактерий и др. практически ценные работы для народного хозяйства страны.

В последние годы профессор Э.Г. Мамедбейли занимается исследованием оптической активности нефтей новых сухопутных и морских месторождений Азербайджана, в том числе лечебных нефтей. Оптическая активность – важный показатель нефти и бесспорный факт ее биогенного происхождения. Она имеет важное значение при определении и разведке нефтяного происхождения, а изучение оптической активности Нафталанской нефти, широко используемой при лечении кожных, нервных и других заболеваний, осуществляют под руководством и непосредственном участии Э.Г. Мамедбейли.

В лаборатории (в рамках Государственной программы Азербайджанской Республики по продуктам питания в 2013–2016 гг.) осуществлен синтез новых экологически чистых регуляторов роста растений и проведено их испытание: для этой цели были получены диэфиры C_4 -ненасыщенных аминодикарбоновых кислот с различными спиртами (метанол, ментол, изопропанол, бутанол, циклогексанол); разработан многостадийный процесс получения этих диэфиров в лабораторных условиях; найдены оптимальные условия получения представленных эфиров. Исследования проводились в испытательном центре Института биоресурсов Нахичеванского научного центра НАНА.

При тестировании синтезированного ростового регулятора установлено, что новое ростовое вещество оказывает положительное воздействие на вегетативные органы, семена кукурузы. Рекомендовано более широкое применение экологически безопасного ростового вещества в полевых условиях. В настоящее время научно-исследовательские работы по этим основным направлениям продолжаются.

Лаборатория под руководством Э.Г. Мамедбейли имеет научные связи с некоторыми вузами и научно-исследовательскими институтами Азербайджана и России. В тематический план соглашения, заключенного в 2005 году между Национальной академией наук Азербайджана и Российской академией наук, включены две научные работы Э.Г. Мамедбейли. В рамках этого соглашения заключен двухсторонний научно-технический договор между Институтом нефтехимических процессов НАНА и Институтами элементоорганических соединений (ИНЭОС) и Химической физики РАН. Профессор Э.Г. Мамедбейли – координатор и их ответственный исполнитель. На основе договоров совместно с институтами проводятся научные работы в области асимметрического синтеза, изучения оптической активности азербайджанских нефтей, микрокапсулирования технических растений Азербайджана и проведения испытаний.

На основе Договора от 14.01.2010 г. между Институтом полимерных материалов НАНА и ИНХП НАНА о совместном двустороннем сотрудничестве проводятся научно-исследовательские работы в области синтеза новых оптически активных производных норборнена, получения рацемических сополимеров на основе карбонил, карбоксил содержащих органических метакрилатов и *l*-(-)-метилакрилатов, и изучение их полезных свойств.

Специалист высокого уровня Э.Г. Мамедбейли смог создать своеобразное направление в области асимметрического и тонкого органического синтеза органической химии. Результаты этой деятельности нашли отражение в более 500 научных трудах, в том числе 12 авторских свидетельствах и 4 патентах.

Существенная часть его исследований опубликована в журнале «Журнал органической химии», Известия АН СССР, журнале «Журнал общей химии», журнале «Журнал прикладной химии», журнале «Журнал аналитической химии», «Нефтехимия», «Катализ в промышленности», «Tetrahedron», «Green and Sust. Chemistry».

Под руководством профессора Э.Г. Мамедбейли подготовлены 8 кандидатов и 3 доктора наук.

С 1999 г. Э.Г. Мамедбейли – член постоянной комиссии по контролю фармацевтических предприятий Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики. В настоящее время – заведующий лабораторией при ИНХП НАН Азербайджана, член Ученого совета и Диссертационного совета при данном Институте; член редколлегии «Азербайджанского фармацевтического и фармакотерапевтического журнала» и журнала «Процессы нефтехимии и нефтепереработки».

Редакционная коллегия и редакция журнала «Журнал органической химии» поздравляет

Э. Г. Мамедбейли с юбилеем, желает крепкого здоровья и новых творческих успехов!

Редакционная коллегия и редакция журнала

УДК 547(091)

Н. Д. ЗЕЛИНСКИЙ: К 160-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ

© 2021 г. Т. В. Богатова*, Е. К. Белоглазкина, В. Г. Ненайденко

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,
химический факультет, Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1/3

*e-mail: bogtv@mail.ru

Поступила в редакцию 18.05.2021 г.

После доработки 26.05.2021 г.

Принята к публикации 28.05.2021 г.

В феврале 2021 г. исполнилось 160 лет со дня рождения Н.Д. Зелинского, более 50 лет работавшего в Московском университете, возглавлявшего обширную школу химиков-органиков. Представленный исторический очерк жизненного пути и научных достижений Николая Зелинского демонстрирует его вклад в развитие катализа, нефтехимии и химии углеводов, а также широкий круг его интересов в области органической химии.

Ключевые слова: история химии, органическая химия, Зелинский, биография, химия нефти, органический катализ

DOI: 10.31857/S0514749221080012

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

1. ЖИЗНЕОПИСАНИЕ

1.1. РАННИЕ ГОДЫ (1861–1893)

1.2. ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ПЕРИОД (1893–1912)

1.3. САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ПЕРИОД (1912–1917). СОЗДАНИЕ ПРОТИВОГАЗА

1.4. ПРОДОЛЖЕНИЕ РАБОТЫ В МОСКОВСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ (1917–1953)

2. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. РАННИЕ РАБОТЫ

2.2. СИНТЕЗ УГЛЕВОДОРОДОВ

2.3. КАТАЛИЗ

2.3.1. РЕАКЦИИ ГИДРИРОВАНИЯ И ДЕГИДРИРОВАНИЯ

2.3.2. НЕОБРАТИМЫЙ КАТАЛИЗ

2.3.3. КАТАЛИТИЧЕСКАЯ ИЗОМЕРИЗАЦИЯ

2.3.4. ТРИМЕРИЗАЦИЯ АЦЕТИЛЕНА

2.3.5. СИНТЕЗ ФИШЕРА–ТРОПША

2.3.6. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ВОЗЗРЕНИЯ НА КАТАЛИЗ

2.4. ХИМИЯ НЕФТИ

2.4.1. ПРЕВРАЩЕНИЯ УГЛЕВОДОРОДОВ НЕФТИ, ОБЕССЕРИВАНИЕ НЕФТИ И ЕЕ ОБОГАЩЕНИЕ БЕНЗИНОВОЙ ФРАКЦИЕЙ (БЕНЗИНИЗАЦИЯ)

2.4.2. ПРОИСХОЖДЕНИЕ НЕФТИ

2.5. АМИНОКИСЛОТЫ И БЕЛКИ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

Катализ – одна из важнейших движущих сил развития науки и техники в 21 веке; он оказал огромное влияние на развитие как химической промышленности, так и различных областей органической, неорганической и металлоорганической химии. В настоящее время гомогенный и гетерогенный катализ переживает новый расцвет и всплеск интереса, что иллюстрирует тенденция роста публикационной активности, четко указывающая на постоянное развитие новых каталитических методов и приложений [1].

Одной из самых сложных задач органической химии является активация СН-связей простых

алканов. Для крупнотоннажной промышленной химии углеводороды нефти – наиболее подходящее сырье, а возможность прямой переработки алканов и циклоалканов нефти дает прежде всего гетерогенный газофазный катализ – дегидрирование алканов является основным источником непредельных и ароматических углеводородов для промышленности.

Среди основоположников катализа и изучения превращений алканов и циклоалканов в органических реакциях имя русского химика **Николая Дмитриевича Зелинского** (6 февраля 1861–31 июля 1953) занимает особое место [2–4]. Зелинский является одним из основателей этих на-



Рис. 1. Портрет академика Н.Д.Зелинского. Художник П.И. Котов¹, 1947. Государственная Третьяковская галерея

¹ За картину «Портрет академика Н.Д. Зелинского» художник П.И. Котов был удостоен в 1948 г. Сталинской (Государственной) премии.

правлений; им впервые введены в синтетическую практику такие широко используемые и знакомые сегодня каждому синтетику каталитические системы, как **палладий на активированном угле** и **никель на окиси алюминия**. Процесс «платформинга», широко применяемый в нефтяной промышленности для крупномасштабного производства ароматических углеводородов из нефтяных фракций, можно считать результатом открытия Зелинским дегидрирующих свойств платины и палладия. Наконец, четыре именные реакции органической химии носят имя Зелинского: получение α -галогензамещенных карбоновых кислот действием брома (или хлора) в присутствии фосфора или его галогенидов (1887, **реакция Геля–Фольгарда–Зелинского**), метод синтеза α -аминокислот из альдегидов и кетонов (1906, **реакция Зелинского–Стадникова**), реакция каталитического диспропорционирования циклогексадиена и циклогексена («необратимый катализ», 1911, **реакция Зелинского**), реакция тримеризации ацетилена в бензол на активированном угле при нагревании (1924, **реакция Зелинского–Казанского**).

К главнейшим (но не единственным) научным заслугам Зелинского можно отнести: (1) открытие им возможности гетерогенного катализа **металлами, нанесенными на подложку** (палладий на активированном угле и никель на окиси алюминия), и (2) открытие и промышленная реализация возможности **процессов каталитической нефтепереработки**, на многие годы опередившие другие исследования в этой области, а также разработку крекинг-процесса Гудри.

Большая часть активной научной карьеры Зелинского пришлась на советский период российской истории. Однако, знакомясь с биографией Зелинского, можно отметить, что репрессии сталинской эпохи, сломавшие судьбы ряда российских ученых, его не коснулись. Возможно, была учтена важнейшая роль для экономики страны работ Зелинского по каталитическому крекингу, обессериванию нефти и синтезу дивинила. Хотя в доступной биографической литературе нет свидетельств о его личных встречах со Сталиным²,

² Отметим, что письма главе государства в защиту своих арестованных коллег Н.Д. Зелинский писал неоднократно.

Зелинского по праву можно назвать главным русским химиком Сталинской эпохи (рис. 1). В этой статье, посвященной 160-летию Зелинского, дается краткое изложение основных научных достижений Зелинского и очерк его научной биографии.

1. ЖИЗНЕОПИСАНИЕ

1.1. РАННИЕ ГОДЫ (1861–1893)

Николай Дмитриевич Зелинский родился 6 февраля 1861 г. в городе Тирасполе³ в семье потомственного дворянина Дмитрия Осиповича Зелинского. В четыре года мальчик осиротел (родители умерли от туберкулеза), и его воспитанием занималась бабушка, М.П. Васильева. Не забывая об умственном развитии внука, она особое внимание уделяла его здоровью, физическому воспитанию, старалась, чтобы он больше двигался, закалялся, бывал на свежем воздухе.

После начального курса обучения в уездном училище Тирасполя Николай Зелинский с 1872 г. учился в Ришельевской гимназии⁴ в Одессе. Окончив гимназию, он в 1880 г. поступил в Новороссийский университет. В тот период этот молодой университет (основан в 1862) располагал прекрасным составом преподавателей по естественным наукам: так, зоологию здесь преподавали В.В. Заленский и А.О. Ковалевский, эмбриологию и эволюционное учение – И.И. Мечников (будущий Нобелевский лауреат), физиологию – И.М. Сеченов (до 1876), физику – Н.А. Умов (впоследствии профессор Московского университета), химию – Е.Ф. Клименко и А.А. Вериге. Была здесь и прекрасно оборудованная химическая лаборатория.

Интерес к химии Н.Д. Зелинский проявил в раннем, можно сказать, еще детском возрасте; как

³ Во второй половине XIX в. этот город входил в Херсонскую губернию Российской Империи. В советское время был в составе Молдавской ССР. В настоящее время Тирасполь является столицей непризнанной Приднестровской Молдавской республики.

⁴ Ришельевская гимназия – старейшая гимназия Одессы, первоначально находившаяся при Ришельевском лицее, названном в честь инициатора его основания генерал-губернатора Новороссии герцога А.Э. де Ришелье. После преобразования лицея в Новороссийский университет (1862) гимназия была выделена в самостоятельное учреждение и в 1863 г. получила название Ришельевской.

он сам рассказывал: «Мне было десять лет, когда я пробовал добывать хлор, действуя соляной кислотой на перекись марганца» [5]. Поэтому университетские лекции и лабораторные штудии легли на подготовленную почву. Ранее, когда А.А. Вериго был еще доцентом, на физико-математическом факультете сложился студенческий кружок, который посещали те, кто увлекся химией, хотел проводить самостоятельные эксперименты. И преподаватели не жалели времени для таких увлеченных студентов: «Многие студенты естественного отделения физико-математического факультета, желая в каникулярное время усовершенствоваться в химических опытах, занимались в лаборатории по несколько часов в день; в этом случае надо отдать полную справедливость бескорыстному усердию доцента химии А.А. Вериго, который с полной готовностью уделял свое время на руководство молодыми тружениками» [6].

«Молодые труженики», и Зелинский в их числе, активно впитывали те знания, те интересы, которыми делились с ними их педагоги. Так, профессора Е.Ф. Клименко и В.М. Петриашвили изучали органические оксикислоты, их свойства и строение; С.М. Танатар исследовал геометрическую и стереоизмерию (на примере малеиновой и фумаровой кислот); П.Г. Меликишвили, которого Зелинский впоследствии называл своим учителем, занимался непредельными органическими кислотами, открыл класс глицидных кислот и разрабатывал методы их синтеза. Все эти научные направления впоследствии нашли отражение и были блестяще развиты в творчестве молодого ученого.

После окончания университета Н.Д. Зелинскому как одному из лучших студентов была предоставлена возможность зарубежной стажировки (1885–1886), которую он провел в двух университетах: в Лейпцигском у Й. Вислиценуса (и здесь он участвовал в исследованиях по стереохимии, выполнил работу по синтезу с использованием натриймалонового эфира) и в Геттингенском у В. Мейера, который заинтересовал своего стажера изучением реакций гетероциклов (тиофена и т.п.); здесь Зелинский также обратился к синтезу, предложив новый метод получения бромзамещенных кислот (впоследствии известный как метод Геля–Фольгарда–Зелинского; схема 1). В 1890 г.

молодой ученый во время летнего отпуска посетил лабораторию В. Оствальда, где познакомился с исследованиями по электропроводности растворов, а также с педагогическими приемами и методами немецкого физико-химика. Как впоследствии писал Зелинский, «за границей я научился у немецких ученых методам работы со студентами, которые перенес потом в одесскую, а затем и московскую лаборатории» [7, с. 581].

Полученные во время обучения знания, те направления работы, в которых он начал принимать участие еще в студенческие годы⁵, очень быстро получили свое развитие в его дальнейших исследованиях. Так, магистерская диссертация (1889) была посвящена вопросам геометрической изомерии в тиофеновом ряду⁶, а докторская, защита которой состоялась уже через два года, – стереоизомии двухосновных кислот и диоксикислот жирного ряда⁷, причем благодаря поездке к Оствальду в работе появилась глава об электропроводности стереоизомерных кислот и их смесей.

Эти ранние работы заложили фундамент многих последующих работ Зелинского. В дальнейшем среди направлений его исследований будут и работы синтетического характера (причем многие будут посвящены не просто синтезу, а совершенствованию уже известных и применению новых, им предложенных методов синтеза), и применение металлоорганических соединений в синтетических реакциях, и разработки по катализу (влияние В. Оствальда), и продолжение изучения стереохимии органических веществ, и гетероциклические соединения; исследование оксикислот продолжится в обширной теме белков на примере оксиаминокислот, а нефтяная тематика потребует синтеза большого ряда соединений и отдельной разработки вопросов катализа.

⁵ Его первая работа под руководством П.Г. Меликишвили о присоединении к метилглицидной кислоте была опубликована в мае 1884 г.: Зелинский Н.Д. О продукте присоединения метиламина к β-метилглицидной кислоте // ЖРФХО, 1884, т. 16, с. 687–688.

⁶ Зелинский Н.Д. К вопросу об изомерии в тиофеновом ряду. Одесса: тип. Шульце, 1889, 92 с.

⁷ Зелинский Н.Д. Исследования явлений стереоизомии в рядах предельных углеродистых соединений (Дисс. на получение степени доктора химии). Одесса: тип. Шульце, 1891, 190 с.

Еще перед защитой докторской диссертации, в 1890 г. Зелинский был назначен в Новороссийском университете штатным приват-доцентом кафедры химии, продолжил практические занятия со студентами и начал читать для естественного отделения обязательный курс лекций «Избранные главы органической химии». Кроме того, он активно вовлекал студентов и выпускников в научные исследования: именно в этот период изучение ряда соединений, сведения о которых вошли в докторскую диссертацию, было предпринято им совместно со своими учениками – С. Крапивиним, А. Бычихиним, С. Фельдманом, А. Безредкой, А.Г. Дорошевским. Именно здесь, в Одесском университете начал формироваться тот коллектив его учеников и единомышленников, который впоследствии составил обширную «научную школу Зелинского».

1.2. ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ПЕРИОД (1893–1912)

Новый этап жизни начался у молодого ученого в 1893 г., когда он был приглашен занять кафедру химии в Московском университете, причем, как следует из письма попечителя Московского учебного округа графа П.П. Капниста к министру народного просвещения графу И.Д. Делянову, значительную роль в этом назначении сыграли Д.И. Менделеев и Н.А. Меншуткин: «В настоящее время в виду значительного количества слушателей ... имею честь просить Ваше Сиятельство о назначении с начала будущего 1893–94 учебного года приват-доцента ... Новороссийского университета Зелинского, известного Вашему Сиятельству и отлично рекомендованного Вам профессором Менделеевым и Меншуткиным, экстраординарным профессором ... Московского университета по кафедре органической химии, с выдачей ему, Зелинскому, содержания по 2000 рублей в год»⁸. В июне был издан указ И.Д. Делянова об этом назначении. Новость очень вдохновила молодого ученого, который, по его словам, не смел и «мечтать о том, чтобы стать профессором старейшего Московского университета, созданного гением Ломоносова» [7, с. 583]. Летом Зелинский переехал в Москву, а осенью приступил к работе: ему был поручен основной

курс органической химии для студентов естественного отделения физико-математического факультета, руководство практическими занятиями по качественному и количественному анализу и по органической химии, а также работа со студентами, которые решили специализироваться по органической химии (рис. 2). На должности руководителя кафедры химии Н.Д. Зелинский пришел на смену В.В. Марковникову [8], который покинул ее по выслуге лет, но остался в университете и продолжал вести исследования и руководить работами некоторых студентов-химиков⁹.

В Московском университете у Зелинского открылось более широкое поле деятельности: здесь было больше студентов-естественников, чем в Одессе, и многие из них заинтересовались исследованиями молодого профессора¹⁰, который в первую очередь занялся изучением нефти и ее составных частей – темой, традиционной для здешнего университета¹¹. В первые годы работы в Московском университете (1893–1911 гг.) Зелинским было опубликовано более 200 статей (в том числе в соавторстве со своими учениками).

В 1911 г. министр народного просвещения Л.А. Кассо в нарушение университетского устава неправомерно поступил с руководством Московского университета. Это привело к возмущению профессорско-преподавательского состава. В результате большая группа профессоров и доцентов (более 100 человек) в знак протеста подала в отставку и ушла из университета. Среди них были Н.Д. Зелинский, В.И. Вернадский, К.А. Тимирязев и др.

Еще одним важным направлением деятельности Николая Дмитриевича в Москве была его работа профессором Московских высших женских курсов (МВЖК), которые вновь открылись¹² здесь

⁸ Центральный архив города Москвы, ф. 459, оп. 2, д. 4469, л. 6 об – 7.

⁹ Эта часть кафедры получила название «отделение заслуженного профессора Марковникова».

¹⁰ В момент перехода в Московский университет Зелинскому было 32 года.

¹¹ Как известно, исследования нефти начал проводить в Московском университете В.В. Марковников еще в начале 1880-х гг.

¹² Первый период деятельности МВЖК приходится на 1872–1888 гг.

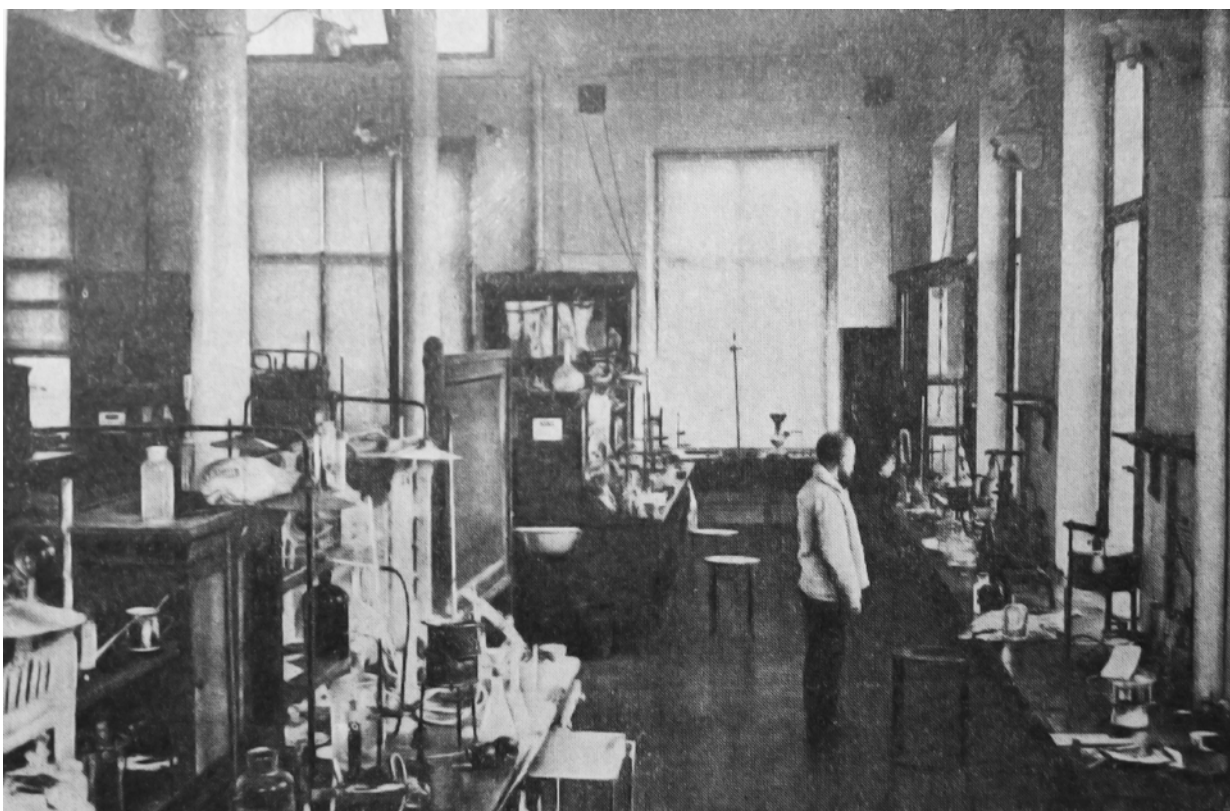


Рис. 2. Московский университет. Н.Д. Зелинский в помещении большого органического практикума, построенного и оборудованного под его руководством в 1905 г. (из собрания Мемориального дома-музея Н.Д. Зелинского, г. Тирасполь; Н.Д. Зелинский. Альбом фотографий. М., 1947)

в 1900 г. С 1901 г. Н.Д. Зелинский возглавил на Курсах кафедру органической химии, читал лекции, руководил практическими занятиями. К ведению этих занятий он привлекал в качестве лаборантов своих учеников – выпускников университета, а позднее – и выпускниц самих женских курсов (подробнее см. [9]). С 1910 г. на МВЖК начал работать один из учеников Зелинского этого периода Сергей Семенович Наметкин. Начав с должности лаборанта, он вскоре начал читать переданную ему Зелинским одну из частей курса органической химии, а с 1912 г. – и весь курс, взяв на себя также и руководство кафедрой органической химии. Среди учеников «первого московского» периода следует назвать Н.А. Шилова, Л.А. Чугаева, В.В. Челинцева, Г.Л. Стадникова, В.П. Кравца, С.Н. Наумова, С.С. Наметкина, А.Н. Лебедева, Е.С. Пржевальского, Н.А. Изгарышева, А.В. Раковского, Н.А. Шлезингера, Д.К. Александрова, В.В. Лонгинова, А.Е. Успенского, Б.М. Беркенгейма, И.В. Куликова, А.П. Терентьева и др. Все перечисленные внесли достойный вклад в разви-

тие химии (не только органической), стали профессорами, заведовали кафедрами.

1.3. САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ПЕРИОД (1912–1917). СОЗДАНИЕ ПРОТИВОГАЗА

В 1912 г. Зелинский, уйдя из университета, решил переехать в С.-Петербург – министр финансов пригласил его на должность директора Центральной лаборатории Министерства финансов; он также стал профессором Петербургского политехнического института. Здесь он занялся изучением белков и их составных частей – аминокислот. Однако эти исследования были вскоре прерваны начавшейся в 1914 г. Первой мировой войной. Очень скоро внимание Николая Дмитриевича переключилось на связанные с этим проблемы – вскоре после первых газовых атак 1915 г. возникла необходимость в средствах защиты от отравляющих газов, и Зелинский занялся этим вопросом вплотную. По опыту работы в Лаборатории министерства финансов он имел дело с методами очистки разнообразных веществ, в частности, сахара, вин-

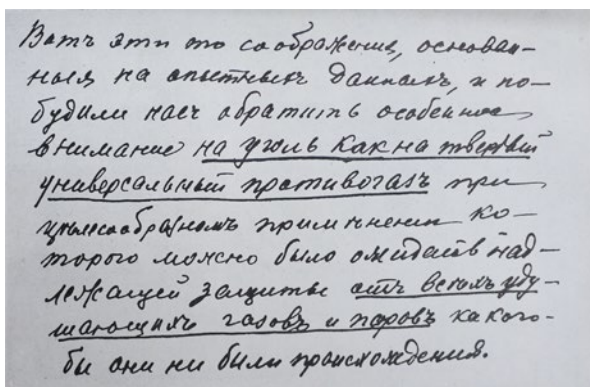


Рис. 3. Автограф Н.Д. Зелинского из его первой докладной записки об угольном противогазе (1915 г.). (Зелинский Н.Д. Собрание трудов. Т. 4. М.: Изд-во АН СССР, 1960, с. 64а)

ного спирта, где в качестве одного из наиболее эффективных средств применялся древесный уголь. Этот реагент он задумал применить и для защиты от отравляющих газов, поставив цель увеличить поглотительную способность угля, найти способы его активации (рис. 3). К тому времени уже были предложены способы активации угля (с помощью пара и хлорида цинка), активированный уголь производили в промышленных масштабах на заводах Германии, Австро-Венгрии [10]. Зелинским за основу был взят метод активации с помощью воздействия водяного пара, который был изучен ученым совместно с В.С. Садиковым и технологически реализован в двух вариантах (пропитка угля после обжига водой или органическими агентами, соответственно). Обосновывая применение активного угля для поглощения удушающих газов, Н.Д. Зелинский так формулировал его преимущества: уголь дешев и доступен; процесс его активации прост, его легко наладить в промышленных масштабах; угольная масса в контейнере респиратора не затрудняет дыхания, не приносит вреда человеку; эффективность поглощения не зависит от температурного режима среды [11]. Для защиты лица инженер-технолог завода «Треугольник» Эдмонд Куммант сконструировал резиновую маску, которая вместе с контейнером для угля составила противогаз Зелинского–Кумманта. При этом другими учеными предлагались иные поглотители [например, А.А. Трусевич (Горный институт, Петроград) использовал в своем варианте противогаса натронную известь] и формы масок. Начиная с ноября 1915 г. в течение 3–4 месяцев проводи-

лись многочисленные испытания этих устройств в различных вариантах: контейнеры с разными наполнителями¹³, разные сочетания масок и контейнеров, поглощение как отдельных газов, так и их смесей, варьировалась длительность пребывания в камере с газами и т.д. В подавляющем большинстве испытаний наилучшие результаты показал противогаз Зелинского–Кумманта [12].

С мая 1916 г. противогазы Зелинского стали поступать в действующую армию, первая их поставка была осуществлена в количестве 400 тыс. штук [13]; в дальнейшем количество произведенных противогазов достигло нескольких миллионов. Как отмечает Н.А. Фигуровский, «со второй половины 1916 г. этим противогазом снабжались все боевые части фронта, а с весны 1917 г. в боевых частях действующей армии других противогазов не было» [14].

К петербургскому периоду относятся также работы Н.Д. Зелинского по пиролизу и каталитическому крекингу нефти с использованием алюмосиликатных и окисных катализаторов, а также создание способов промышленного получения из нефти бензола и толуола, необходимых для производства взрывчатых веществ [15].

1.4. ПРОДОЛЖЕНИЕ РАБОТЫ В МОСКОВСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ (1917–1953)

После Февральской революции 1917 г. в соответствии с декретом Временного правительства ученым, покинувшим Московский университет в связи с реакционными реформами Л.А. Кассо, разрешено было вернуться на свои прежние кафедры. Летом 1917 г. Н.Д. Зелинский с семьей вновь переехал в Москву и продолжил свою работу с Московском университетом (рис. 4). Приближавшееся окончание войны, казалось, сулило передышку и улучшение условий работы, однако революционные события осени 1917-го и начавшаяся затем Гражданская война на несколько лет отодвинули мечты о спокойной и размеренной научной работе.

¹³ Выяснилось, в частности, что гранулы натронной извести быстро впитывают влагу и расплываются, прекращая доступ воздуха к дыхательной трубке.

Вся страна, и Московский университет в том числе, в этот период переживали трудные времена: гиперинфляция и дефицит продуктов привели к голоду, частым отключениям электричества и отопления. Из-за холода в аудиториях нередко отменялись лекции, находиться в лаборатории зимой также было практически невозможно. Исследовательская работа на некоторое время замерла, и это хорошо видно из списка научных трудов И.Д. Зелинского: за четыре года (1917–1920) у него было опубликовано всего 5 статей¹⁴. И тем не менее одно из важнейших исследований приходится именно на голодные и холодные 1918–1919 гг.: разработка способа получения бензина из солярового масла и мазута. С просьбой об этом к Зелинскому в сентябре 1918 г. обратилось Главное управление морского хозяйства. Уже в мае 1919 г. Комиссия РККА, проводившая испытания полученного бензина, вынесла заключение: «Признать делом безотлагательной важности постановку производства бензина по способу, рекомендованному и разработанному проф. Н.Д. Зелинским» [16].

Однако в целом тяжелая ситуация – ситуация выживания – сохранялась почти три года, лишь в начале 1920 г., с окончанием войны она начала постепенно улучшаться. В этот период в университет пришла новая генерация молодежи, активно включившаяся в учебу, желающая учиться, с серьезной внутренней мотивацией. Так, среди первых студентов, закончивших курс в 1920-е гг., были А.Н. Несмеянов, К.А. Кочешков, В.И. Спицын, Ю.К. Юрьев, Р.Я. Левина, А.В. Новоселова, А.А. Баландин, Н.И. Шуйкин, А.М. Рубинштейн, Б.А. Казанский и др., также ставшие впоследствии выдающимися химиками, профессорами, академиками (рис. 5).

Многие ученики Н.Д. Зелинского отмечали его выдающиеся педагогические способности. Он читал лекции ясно и просто, не перегружая их фактами, но в то же время стараясь полно и понятно осветить тему; тщательно подбирал демонстрационные опыты к каждой лекции, их было довольно

много. Так, один из экспериментов, иллюстрирующий химические свойства нитропроизводных углеводов, представлял собой приготовление натрийнитрометана, который при добавлении небольшого количества воды разлагался со взрывом. Это эффектное зрелище надолго запоминалось студентам.

Зелинский, будучи сам человеком, глубоко увлеченным наукой, и в то же время любивший молодежь, преподавание, был для студентов очень привлекательной фигурой. В учебном практикуме он поставил дело таким образом, чтобы студент, переходя от простых синтезов к более сложным, смог уверенно овладеть навыками лабораторной работы. И лишь после этого Николай Дмитриевич давал ему задание для самостоятельного исследования – студенты очень ждали этого момента. Как вспоминал затем С.С. Наметкин, «особенно ценило всегда студенчество специальные работы (дипломные и т.п.), в руководстве которыми непосредственное участие принимал сам Николай Дмитриевич... Обилие идей и рабочих тем, самое близкое изо дня в день внимательное отношение



Рис. 4. Н.Д. Зелинский (кон. 1910-х гг.) (из личного архива д.х.н. Е.А. Терентьевой)

¹⁴ В довоенный период у Н.Д.Зелинского выходило по 10–15 статей в год (считая с переводами, публиковавшимися в иностранных журналах), а в следующие четыре года (1921–24 гг.) было опубликовано около 50 работ.



Рис. 5. Н.Д. Зелинский с группой учеников и сотрудников кафедры органической химии Московского университета (1925 г.). Сидят (слева направо): Е.С. Пржевальский, П.П. Борисов, М.В. Гавердовская, И.В. Куликов, М.И. Ушаков, Н.Д. Зелинский, М.Б. Турова-Поляк, Н.И. Гаврилов; стоят: Б.В. Максоров, Н.В. Елагин, К.А. Кочешков, А.Н. Несмеянов, Б.А. Казанский, В.В. Лонгинов, А.В. Ипатов [18].

к малейшим деталям работы, личное участие в наиболее ответственные моменты исследования, постоянная помощь молодому химику не только на словах, но, что особенно ценно, на деле у лабораторного стола, наконец, личное обаяние профессора, всегда спокойного и объективного даже в моменты случайных, нередко крайне обидных неудач, при первом знакомстве несколько холодного, но по существу чрезвычайно отзывчивого и доброго, главное же, увлекающегося работой не меньше (если не больше) самого практиканта, – вот, по-видимому, основные причины, которые всегда привлекали к Николаю Дмитриевичу громадное количество учеников и сотрудников» [17].

В октябре 1929 г. в Московском университете был организован химический факультет, и Н.Д. Зелинский, к тому времени уже академик, возглавил одну из основных и самых многочисленных (по количеству сотрудников) кафедр – органической химии (рис. 6, 7). В 1938 г. по его инициативе была организована кафедра химии нефти, которой стал руководить сам Зелинский, а на кафедру органической химии был приглашен его ученик, С.С. Наметкин.

Когда началась Великая Отечественная война, всех наиболее выдающихся академиков преклонного возраста (и Николая Дмитриевича в их числе) эвакуировали в поселок Боровое (Казахстан), где находился известный кумысолечебный курорт. Однако и там он продолжал работать: за годы войны (1941–1945) вышло более 50 его работ.

После возвращения из эвакуации Николай Дмитриевич вновь окупился в исследования, он был полон новых идей (рис. 8). Он обратился с письмом к ректору университета академику А.Н. Несмеянову с просьбой на базе лаборатории химии белка создать еще одну – лабораторию антибиотиков. В ответ последовал приказ ректора о создании такой лаборатории [19]. Новая лаборатория была организована быстро, возглавил ее Н.Д. Зелинский, которому в то время исполнилось 89 лет, – он и в этом преклонном возрасте продолжал генерировать новые научные идеи, развивать новые направления. После его кончины руководителем лаборатории антибиотиков стал один из учеников Зелинского А.Б. Силаев, лаборатория внесла существенный вклад в создание и изучение новых антибиотиков-полипептидов, внедрение их в ме-



Рис. 6. Оборудование из лаборатории Н.Д. Зелинского в Московском университете. Слева – весы аналитические коромысловые равноплечие. Москва, 1870-е гг. Изготовлены в Мастерской магистра химии А. Гедвилло. Справа – печь лабораторная для сжигания, с электрообогревом. Германия. 1900–1920 гг. Предметы из Личного фонда Н.Д. Зелинского (фонд № 204), собрание Политехнического музея

дицинскую практику и биологические исследования.

Среди учеников и ближайших сотрудников Н.Д. Зелинского 1930–40-х гг. следует назвать А.Ф. Платэ, Н.И. Гаврилова, М.М. Ботвиник,

Ю.Г. Мамедалиева, С.Р. Сергиенко, М.А. Прокофьева, Г. Тетени (Венгрия) и др. Внук Н.Д. Зелинского Николай Альфредович Платэ (директор Института нефтехимического синтеза имени А.В. Топчиева, вице-президент Академии Наук в



Рис. 7. Н.Д. Зелинский в лаборатории (1930-е гг.)



Рис. 8. Н.Д. Зелинский и А.П. Терентьев (1940-е гг.) (из личного архива Е.А. Терентьевой)

2001–2007 гг.) стал выдающимся специалистом по химии полимеров.

Н.Д. Зелинский скончался 31 июля 1953 г. в возрасте 92 лет. Похоронен на Новодевичьем кладбище в Москве.

2. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Основным вкладом Зелинского в химию обычно принято считать химию углеводов, однако его исследования относятся к различным областям органической химии – стереоизомерии, химии алициклических соединений, поликарбонатов, белков и аминокислот, металлоорганической химии, органическому катализу и химии нефти. Представленный ниже обзор основных направлений научных исследований Зелинского для

удобства разделен по темам, хотя исследования, помещенные в различные разделы, иногда совпадают хронологически.

2.1. РАННИЕ РАБОТЫ

Одна из первых научных работ Зелинского «О получении предельных одноосновных бромокислот», опубликованная в 1887 г., посвящена получению α -бром-замещенных пропионовой, уксусной, масляной и изомасляной кислот под действием красного фосфора и брома [20]. Ныне описанная в ней реакция, параллельно исследованная немецкими химиками Карлом Магнусом Гелем (С.М. von Hell) [21] и Якобом Фольгардом [22] известна как реакция Геля–Фольгарда–Зелинского (схема 1).

Свою магистерскую диссертацию 1889 г. «К вопросу об изомерии в тиофеновом ряду» и за-

Схема 1. Реакция Геля–Фольгарда–Зелинского

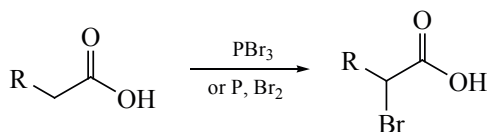
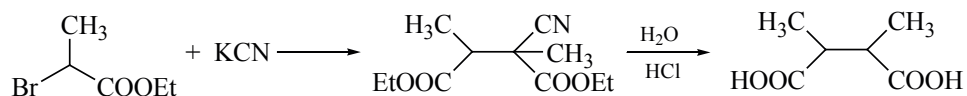


Схема 2. Синтез диметилянтарной кислоты (Зелинский, 1891 г.)



щищенную уже через 2 года (в 1891) докторскую диссертацию «Исследования явлений стереоизомерии в рядах предельных углеводистых соединений» [23] Зелинский посвятил решению остро актуальных в то время вопросов стереохимии органических соединений. Докторская диссертация Зелинского явилась первой крупной работой по стереохимии на русском языке. Для синтеза стереоизомерных производных янтарной и глутаровой кислот Зелинский использовал эфир бромзамещенной пропановой кислоты, полученной при каталитическом бромировании жирных кислот (схема 2).

Явление оптической изомерии привлекало внимание Зелинского и в дальнейшем. Можно отметить, что свою первую лекцию в Московском университете после переезда в Москву (которую можно рассматривать как программу планируемых исследований на ближайшие годы) в 1893 г. он назвал «Научное значение химических работ Пастера» и посвятил проблемам стереоизомерии. Возвращался он к этой теме и при исследовании происхождения нефти (см. далее), считая оптическую активность выделенных из нефти соединений одним из доказательств ее органического происхождения.

2.2. СИНТЕЗ УГЛЕВОДОРОДОВ

Основным объектом исследований Зелинского начиная с 1890-х гг. были углеводороды, прежде всего производные циклопентана и циклогексана. Работы Зелинского по синтезу углеводородов стали фундаментом для построения важной области химии – химии алициклических углеводородов и сыграли важную роль в нефтехимии того периода: они **позволили объяснить состав нефти** и решить задачу **повышения качества бензинов**, в

том числе и получаемых при газификации твердых топлив.

Интерес Зелинского к химии углеводородов возник логически в процессе его работ по стереоизомерии двухосновных кислот. При перегонке таких кислот (например, диметиладипиновой и ее гомологов) он выделелил циклические кетоны и в 1895 г. провел на их основе лабораторный синтез циклического алкана (1,3-диметилциклогексана; схема 3) [24].

Используя тот же метод, из соответствующих двухосновных кислот Зелинский затем получил и другие циклогексановые, а также циклопентановые углеводороды [25–30]. В 1895–1907 гг. Зелинским и его учениками были **синтезированы все простейшие гомологи циклопентана и циклогексана**, содержащие от 6 до 9 атомов углеродов. Эти соединения послужили эталонами для сравнения с углеводородами бензиновых фракций различных нефтей, что позволило получить правильное представление о химической природе этих нефтей.

Несмотря на приоритет исследований циклопентановых и циклогексановых систем, круг интересов Зелинского не ограничивался только 5- и 6-членными циклоалканами. Он **первым синтезировал девятичленные циклические системы – циклононанон и циклононан** [31]; он также проводил исследования в области циклопропанов [32, 33] и циклобутанов [34, 35], а также спироцикланов [36, 37] (схема 4).

2.3. КАТАЛИЗ

Работы Зелинского в области гетерогенного катализа и параллельные исследования В.М. Ипатьева сделали общепризнанной роль катализа в процессах взаимного превращения угле-

Схема 3. Синтез 1,3-диметилциклогексана (1895 г.)

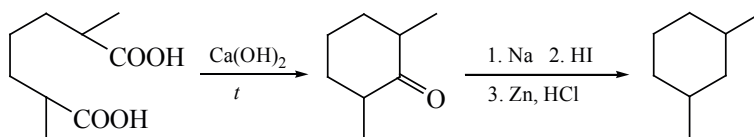


Схема 4. Синтез спиродекана по Зелинскому

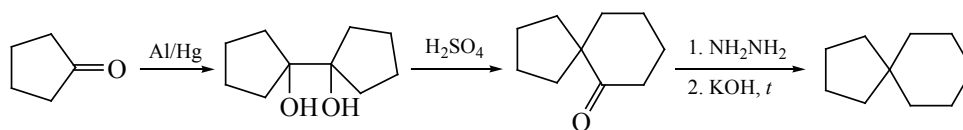
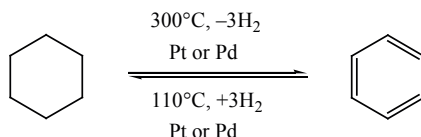


Схема 5. Взаимные превращения циклогексана и бензола (Зелинский, 1911 г.)



водородов. Исследования Зелинского в области каталитических превращений углеводородов позволили разработать основы переработки нефти.

2.3.1. РЕАКЦИИ ГИДРИРОВАНИЯ И ДЕГИДРИРОВАНИЯ

В поисках катализатора, способного вызывать дегидрирование шестичленных циклоалканов при температурах не выше 300–310°C (т.е. в условиях, исключающих пиролиз), Зелинский открыл в 1911 г., что платиновая и палладиевая чернь при 300°C нацело дегидрируют циклогексан до бензола, тогда как при 110°C, напротив, те же катализаторы приводят к гидрированию бензола до циклогексана [38] (схема 5).

Зелинский также применил Pt и Pd катализаторы на асбесте и активированном угле [39–41]¹⁵, причем эти катализаторы оказались более устойчивыми и активными (широко используемый до сих пор катализатор «палладий на угле», таким образом, в 2025 г. отметит свой 100-летний юбилей). Главный вклад Зелинского в развитие гетерогенного катализа заключается в том, что он **предложил использовать гетерогенные катализаторы, адсорбированные на вещества-носители** (асбест, уголь) и таким образом добился значительного увеличения их активной поверхности.

Помимо платины и палладия в виде черни или на носителях (асбест, активированный уголь),

Зелинский впервые успешно использовал для проведения реакции гидрирования никель, нанесенный на окись алюминия, что позволило существенно снизить температуру реакции и агрессивность катализатора по отношению к расщеплению углеводородов до метана [42]. В реакциях гидрирования в этих условиях им также были протестированы иридий, родий, рутений и осмий, оказавшиеся существенно менее активными [43].

Зелинскому удалось провести гидрирование и пятичленных циклоалканов. Он показал, что циклопентан и его гомологи превращаются в токе водорода при 225–300°C в присутствии платинированного угля с размыканием цикла в соответствующие нециклические алканы с тем же числом атомов углерода в молекуле. Аналогично размыкается насыщенный пятичленный цикл в более сложных углеводородных системах [44] (схема 6). При введении в реакцию гидрирования смеси 5- и 6-членных циклоалканов гидрирование циклопентанов может идти и без добавления водорода извне, за счет водорода циклогексановых углеводородов [45].

Значение реакции гидрогенолиза циклопентановых углеводородов для практики заключается в возможности превращения этих соединений, находящихся в значительных количествах в нефти, в парафиновые углеводороды, которые в свою очередь можно перевести в ароматические реакцией дегидроциклизации.

Исследования по гидрированию **гетероциклических** соединений на тех же катализаторах были выполнены Зелинским на примере азот-, кислород- и серосодержащих систем. Впервые была показана возможность гидрирования пиридинов, пирролов и фуранов на платине и палладии, а

¹⁵ Совместно с В.С. Садиковым Зелинский разработал способ получения активированного угля для использования в противоязгах путем прокалывания древесного угля, что значительно увеличивало его поглотительную способность. Способ активирования угля при совместном использовании водяного пара и низкокипящего органического растворителя был разработан Зелинским впервые; см. выше.

Схема 6. Гидрирование норборнана (1934 г.)

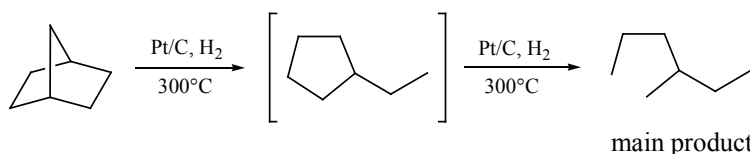
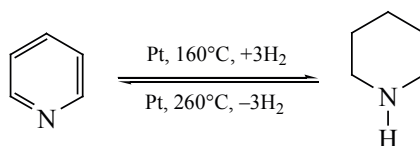


Схема 7. Взаимные превращения пиридина и пиперидина (1924 г.)



также осмии, на угле или асбесте, а попытка гидрирования тиофена привела Зелинского к разработке способа каталитического обессеривания нефти (см. ниже). Было установлено, что в случае пяти- и шестичленных гетероциклов, как и в случае полностью углеродных аналогов, соединения гидрируются и дегидрируются на одних и тех же катализаторах, при повышении температуры давая соответствующие соединения ряда пиридина или пиррола [46, 47], а при понижении – их гидрированные производные, например (схема 7).

Реакция дегидрирования производных циклогексана в производные бензола с отщеплением трех молекул водорода протекает над теми же катализаторами — платиной, палладием, никелем на окиси алюминия, но при более высокой температуре. Никелевый катализатор Зелинского по своему действию во многих отношениях приближается к палладиевому [48].

Дегидрирование по Зелинскому обычно протекает гладко, без побочных реакций, даже для сложных систем с шестичленным циклом. Только в отдельных случаях, из-за особенности строения исходного соединения, реакция либо вовсе не идет (эндометилен- и гексаэтил-циклогексаны), либо протекает с перегруппировкой углеродного скелета и расщеплением углерод-углеродной связи (так, 1,1-диметилциклогексан превращается в толуол и ксилол [49]). В некоторых других реакциях одновременно с дегидрогенизацией происходит образование новых циклов, пяти- и шестичленных: из дициклогексилметана образуется флуорен, из дициклогексилэтана – фенантрен [50] (рис. 9).

Поскольку в условиях дегидрирования циклогексанов Зелинский не наблюдал никаких превра-

щений циклопентанов, циклогептанов и линейных алканов, он назвал данный процесс «избирательным катализом». Дегидрогенизационный катализ оказался удобным методом исследования химического состава нефтей, позволяющим отделять шестичленные циклоалканы от алканов нециклического строения и циклопентанов. Шестичленные циклоалканы дегидрировались до аренов и далее удалялись серной кислотой. Этот метод широко вошел в практику исследования химического состава нефтей [51].

В 1934 г. Зелинский и Шуйкин [52] при изучении каталитической дегидрогенизации бензиновых фракций нефти наблюдали образование большего количества ароматических углеводородов, чем их должно было получиться из циклогексановых углеводородов. Было высказано предпо-

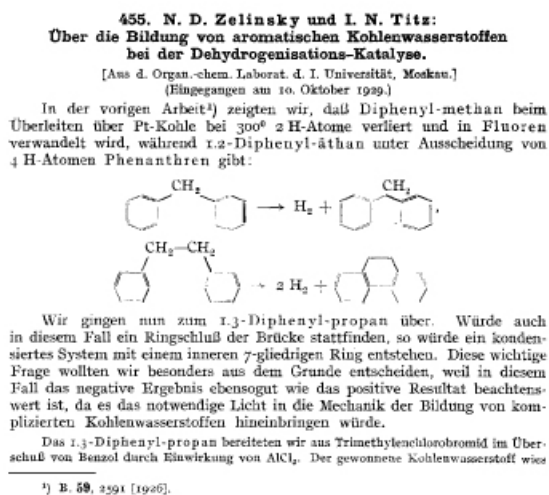
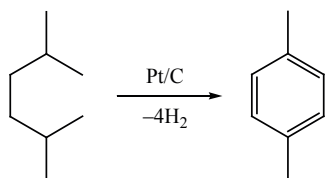
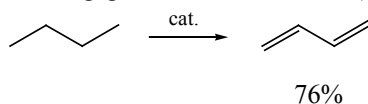


Рис. 9. Начальная страница статьи Зелинского о дегидрогенизационном катализе [Zelinsky, N.D., & Tits, I.N. (1929). *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, 62, 2869].

Схема 8. Дегидроциклизация линейных алканов (1936 г.).

Схема 9. Синтез бутадиена по Зелинскому (смешанные катализаторы на основе Cr_2O_3 , атмосферное давление; 1941 г.)

ложение, что источником ароматических углеводородов являются не только циклогексаны, но и другие классы углеводородов. В 1936 г. учениками Зелинского Б.А. Казанским и А.Ф. Платэ была открыта новая, исключительно важная реакция: дегидроциклизация (ароматизация) **линейных** алканов с числом атомов углерода в цепи не меньше шести, в результате которой получался ароматический углеводород соответствующего строения с тем же числом атомов углерода. Реакция идет в присутствии платины на угле {при 305–310°C [53] (схема 8)}.

В реакциях каталитического дегидрирования Зелинским были использованы также природные бутан и бутилен. При каталитическом дегидрировании этих углеводородов в присутствии смешанных окисных катализаторов получался дивинил [54] (схема 9).

2.3.2. НЕОБРАТИМЫЙ КАТАЛИЗ

В 1911 г. Зелинский открыл [55] и далее подробно исследовал процесс необратимого диспропорционирования гидрированных шестичленных циклов с одновременным образованием бензольного и более насыщенного шестичленного цикла. Роль донора и акцептора водорода при этом выполня-

ется одним и тем же веществом. Реакция идет на платине и палладии без выделения или поглощения водорода извне, и необратимо [56] (схема 10).

Особенно легко протекает необратимый катализ для циклических углеводородов с двумя двойными связями, причем реакции протекает высоко экзотермично. Так, циклогексадиен уже при 91°C нацело превращается на палладии в смесь бензола и циклогексана [57] (схема 10). Эта реакция была излюбленной лекционной демонстрацией Зелинского: он добавлял циклогексадиен, охлажденный до -20°C , к палладиевой черни и тепла, выделяющегося в реакции, было достаточно для того, чтобы образовавшиеся бензол и циклогексан сильно закипели [58].

2.3.3. КАТАЛИТИЧЕСКАЯ ИЗОМЕРИЗАЦИЯ

Реакции взаимной изомеризации насыщенных циклов с расширением или сужением цикла, протекающие в присутствии хлористого или бромистого алюминия, подробно исследовались Зелинским (позднее – в соавторстве с Туровой-Поляк) начиная с 1905 г. [59] (схема 11).

Позднее была показана общая тенденция для замещенных циклоалканов (циклобутанов, цикло-

Схема 10. Необратимый катализ (реакция Зелинского, 1911 г.)

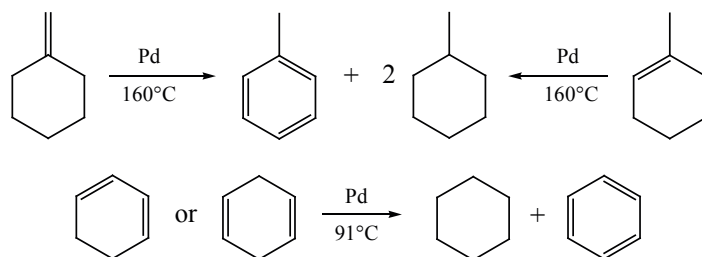
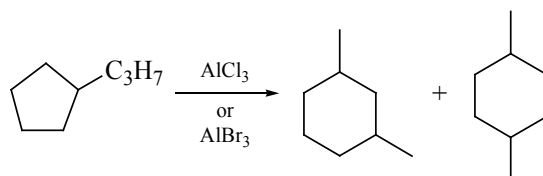
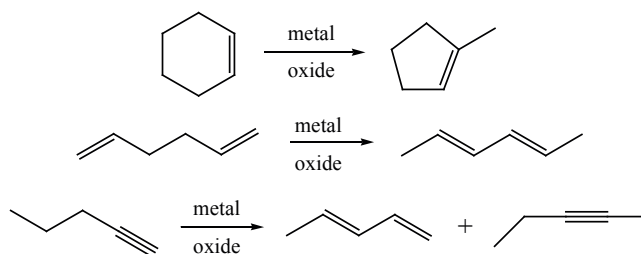


Схема 11. Каталитическая изомеризация замещенного циклопентана в циклогексаны (1905 г.)**Схема 12.** Изомеризация непредельных углеводородов на окисных катализаторах

гептанов, циклоалканов) изомеризоваться в этих условиях в устойчивую шестичленную структуру циклогексана [60, 61].

Над окисными катализаторами (оксиды алюминия, кремния, бериллия) циклогексеновые углеводороды изомеризуются при $450^\circ C$ в циклопентеновые [62, 63]. В тех же условиях претерпевают скелетную изомеризацию также и алкены (гептен-1 и октен-1) [64, 65] с перемещением двойной связи внутрь цепи, изолированные диены с превращением в сопряженные [66], а также алкины с превращением тройной связи в две сопряженные двойные связи [67] (схема 12).

Эти реакции до сих пор остаются удобным препаративно используемым методом получения углеводородов с сопряженной системой двойных связей.

2.3.4. ТРИМЕРИЗАЦИЯ АЦЕТИЛЕНА

Среди методов получения ароматических углеводородов широко известна реакция превращения ацетилена в бензол, осуществленная Зелинским и его учеником Б.А. Казанским в 1924 г. (схема 13).

Ранее М. Бертло в 1866 г. установил, что при нагревании ацетилена до $550\text{--}600^\circ C$ в результате конденсации трех его молекул образуется бензол [68]. Однако выходы бензола в этой реакции были крайне низкими. Зелинский применил в качестве катализатора тримеризации ацетилена активированный уголь, получив бензол с выходом 35%.

2.3.5. СИНТЕЗ ФИШЕРА–ТРОПША

С 1938 г. Зелинский исследовал каталитический синтез на основе оксида углерода(II). Работы велись как по разработке катализаторов, так и по изучению механизма реакции. Господствовавшие в те годы гипотезы – карбидная, по которой металл катализатора образует с CO карбид, вступающий далее в реакцию с водородом с образованием метиленовых радикалов, объединяющихся далее в бензин, и гипотеза промежуточного образования кислородных соединений (спиртов) не были экспериментально обоснованы. В 1940 г. Зелинским и Эйдусом было дано [69] прямое экспериментальное доказательство образования метиленовых радикалов, что имело большое принципиальное значение для объяснения механизма реакции. Эта изящная работа была проведена со скелетным Ni-Co-катализатором: в качестве акцепторов радикалов в реакционную смесь вводилась пары бензола, который, присоединяя CH_2 -радикал, превращался в толуол, присутствие которого в продуктах реакции было доказано. В последующих работах (1942) [70] было показано, что метиленовые радикалы образуются не из карбидов, а непосредственным восстановлением CO. На основании этого была предложена следующая схема реакции (схема 14).

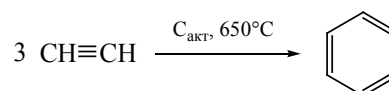
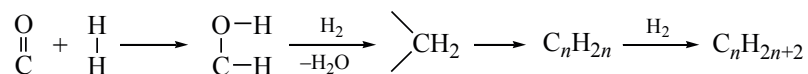
Схема 13. Реакция Зелинского–Казанского

Схема 14. Предполагаемая схема протекания реакции Фишера–Тропша (Зелинский, Эйдус, 1940 г.)



2.3.6. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ВОЗЗРЕНИЯ НА КАТАЛИЗ

В своих теоретических взглядах на катализ Зелинский примыкал к представлениям Д. Менделеева: «Гидрогенизационный, дегидрогенизационный и необратимый катализ шестичленных кольчатых систем должен быть рассматриваемым главным образом с точки зрения влияния соприкосновения на ход химических превращений» [71]. Зелинский видел причину каталитического действия гетерогенных катализаторов в деформации молекул реагентов, в изменении их формы при контакте с твердой поверхностью (поэтому, в частности, в своих статьях он предпочитал использовать слово *контакт*, а не *катализ*). Слишком сильная деформация молекул под влиянием контакта, по Зелинскому, приводит к образованию осколков молекул, соединяющихся в покрывающие поверхность смолистые и углистые пленки. Катализатор, который при этом дезактивируется, может регенерироваться путем выжигания поверхностных пленок кислородом. Зелинский полагал, что *при катализе не образуется промежуточных соединений между катализатором и реагирующими молекулами* (например, гидридов металлов в случае гидрогенизационного и дегидрогенизационного катализа), хотя для некоторых исследованных им реакций он допускал образование поверхностных метиленовых радикалов (см. выше; например, в случае распада циклогексана с образованием его метильных производных, или в реакциях с участием окиси углерода и водорода).

Эти взгляды на катализ были далее существенно развиты и модифицированы учеником Зелинского А.А. Баландиным при разработке *мультиплетной теории катализа* [72].

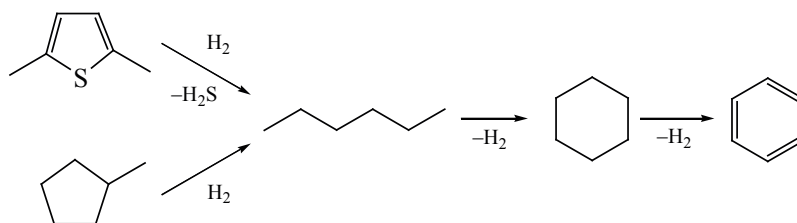
2.4. ХИМИЯ НЕФТИ

Исследования Зелинского в области органического катализа и химии углеводородов логично привели его в область исследований, занимающую одно из важнейших мест в его экспериментальных работах. Область эта – химия нефти.

Детальное изучение контактных превращений на платиновом катализаторе Зелинского индивидуальных циклоалканов (дегидрогенизационный катализ, необратимый катализ, каталитическая изомеризация), алканов (каталитическая дегидроциклизация), непредельных углеводородов (каталитическая изомеризация, а также каталитическое обессеривание над тем же катализатором) показало необычайную универсальность этого катализатора. На кафедре органической химии Московского университета предшественником Зелинского В.В. Марковниковым активно проводились исследования в области нефтехимии [8]. Продолжая работы своего предшественника, Зелинский на основе найденных им реакций разрабатывал способы рационального использования нефти, в частности, вопросы ее ароматизации.

2.4.1. ПРЕВРАЩЕНИЯ УГЛЕВОДОРОДОВ НЕФТИ, ОБЕССЕРИВАНИЕ НЕФТИ И ЕЕ ОБОГАЩЕНИЕ БЕНЗИНОВОЙ ФРАКЦИЕЙ (БЕНЗИНИЗАЦИЯ)

В 1901–1902 гг. Зелинский участвовал в разработке химической стороны пиролитической ароматизации по методу инженера А.Н. Никифорова [73] и А.А. Летнего [74]. Он доказал техническую возможность получения из нефти ароматических углеводородов – толуола, бензола и др., и на основе разработанного им процесса в начале 1900-х гг. около г. Кинешма был построен первый в России пирогенетический завод, выпускавший бензол, анилин и другие продукты. Однако используемый способ пирогенизации нефти имел существенный недостаток – малый выход ароматических углеводородов. Применяв в 1912 г. открытые им Pt и Pd катализаторы для дегидрогенизации нефтяных фракций 100–104°C, содержащих метилциклогексан, Зелинский смог получить из них до 68.5% толуола, из фракции 119.5–121.4°C – до 54.5% толуола, а работая над внедрением пиролитической ароматизации нефти на Кавказских нефтяных месторождениях в 1915 г. – показать возможность применения в нем природных алюмосиликатов и синтетических катализаторов [75]. Таким образом,

Схема 15. Основные процессы, происходящие при каталитической переработке нефти на катализаторе Зелинского

еще в 1915 г., задолго до создания крекинг-процесса Гудри [76] Зелинский использовал каталитическую активность окисных катализаторов в реакциях крекинга углеводородов.

Воздействуя водородом в присутствии никеля на окиси алюминия, а лучше – платины на угле при 300°C на углеводородные смеси: сернистые нефти, смолы горючих сланцев, Зелинский и И.Н. Тиц добились полного расщепления сернистых соединений с удалением серы в виде сероводорода [77]. В результате катализатор Зелинского позволил превращать нефтяные погоны в моторное топливо.

Зелинский впервые указал и способ восстановления постепенно снижающейся активности катализатора. Объясняя падение активности катализатора отложением на его поверхности пленки угля, он предложил отжигать катализатор в струе воздуха [78]. Этим достигалась полная очистка поверхности катализатора, и отравленные «закоксованные катализаторы» полностью восстанавливали свою активность. Заметим, что когда 20–25 лет спустя в мировой нефтеперерабатывающей промышленности начали применять окисные и алюмосиликатные катализаторы, то единственным способом регенерации этих катализаторов стал способ Зелинского – выжигание углистых отложений в токе воздуха. Этот способ обеспечил возможность промышленного применения каталитического крекинга и риформинга.

Таким образом, разработанный Зелинским платиновый катализатор позволил осуществить при нефтепереработке следующий каскад превращений: циклогексаны дегидрируются, теряя водород и давая арены; алканы при дегидроциклизации дают сначала циклоалканы а затем арены; циклопентаны присоединяют выделяющийся в других процессах водород и дают алканы, которые в свою очередь превращаются в циклогексаны и арены;

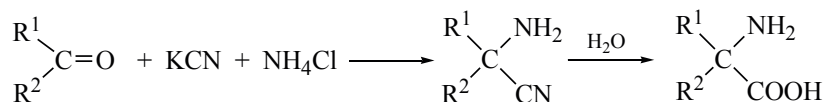
тиофеновые соединения разрушаются с выделением сероводорода. Происходящие процессы суммированы на схеме 15.

Подобный многореакционный процесс каталитической переработки нефти, позволяющий в присутствии гетерогенного платинового катализатора получать высокосортные бензины из низкосортных и ароматические соединения из других классов и одновременно производить обессеривание нефтяных фракций лишь намного позднее (в 1940 г.) был описан В. Гензелем (Universal Oil Products, UOP) [79]. Процесс Гензеля в 1949 г. был коммерциализирован UOP для производства высокооктанового бензина из низкооктановой нефти, и этот процесс стал известен под названием «Платформинг». Необходимо отметить также, что присоединение изобутана к олефинам C³–C⁴ в присутствии AlCl₃, приводящее к разветвленным углеводородам C⁷–C⁸, компонентам высококачественного авиационного бензина, впервые было предложено В. Ипатьевым в 1932 г. [80]. К сожалению, за пределами России работы Зелинского по нефтепереработке остаются в основном неизвестными, вероятно из-за их низкой доступности (цитированные выше работы опубликованы в русскоязычных журналах).

2.4.2. ПРОИСХОЖДЕНИЕ НЕФТИ

Исследуя возможности химической переработки нефти, Зелинский одновременно активно интересовался и вопросами ее происхождения. Ему удалось экспериментально доказать, что органические кислоты, холестерин и бетулин при сравнительно низкой температуре могут превращаться в смесь различных углеводородов в присутствии хлористого алюминия как катализатора. На основании этого Зелинский предположил, что нефть образуется в природе, если органические вещества растительного или животного происхождения длительное время соприкасаются с глинами (алю-

Схема 16. Реакция Зелинского–Стадникова



мосиликатные соединения) в присутствии микроорганизмов. Дополнительным подтверждением органического происхождения нефти он считал оптическую активность выделенных из нее соединений [81, 82].

2.5. АМИНОКИСЛОТЫ И БЕЛКИ

Самая первая, студенческая, работа Зелинского «О продукте присоединения метиламина к β-метилглицидной кислоте» [83] была посвящена синтезу α-окси-β-метаминомасляной кислоты. Позднее, в 1906 г., синтезируя аминокислоты из кетонов, полученных из углеводородов нефти, он разработал доступный метод получения α-аминокислот (реакция **Зелинского–Стадникова**, схема 16) [84]. В этом методе, модифицируя метод Штреккера–Тимана, предусматривающий реакцию карбонильного соединения с синильной кислотой [85, 86], Зелинский использовал водный раствор смеси хлорида аммония и цианистого калия; взаимодействие альдегидов и кетонов с такой смесью позволило безопаснее и с лучшими выходами получать α-аминокислоты (схема 16).

Продолжением работ по синтезу аминокислот явились исследования белков, которым Зелинский уделил много внимания. Он впервые совместно с Н.И. Гавриловым и В.С. Садиковым провел гидролиз белковых веществ в автоклавах с разбавленной соляной кислотой в течение короткого времени и получил при этом помимо нерастворимых продуктов (высшие монокарбоновые кислоты и стеарины) водорастворимый гидролизат [87–89]. Обнаружив в водном гидролизате кроме аминокислот также их циклические ангидриды – дикетопиперазины, Зелинский пришел к выводу, что дикетопиперазины не образуются при гидролизе из аминокислот, а присутствуют уже в самих белковых веществах [90]. Хотя дикетопиперазиновая теория строения белков была позже опровергнута, работы Зелинского 1920-х гг. внесли заметный вклад в плодотворную дискуссию по созданию современной теории строения белковых молекул.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя этот краткий обзор научных открытий, большинство из которых отделено от нас почти столетием, и оценивая научные достижения Зелинского с позиций последующих событий в развитии химии, отметим, что его имя связано с двумя важнейшими событиями в российской и мировой химической науке: **открытием и совершенствованием методических и теоретических основ гетерогенного катализа** (использование катализаторов, нанесенных на подложку; взаимные превращения насыщенных и ненасыщенных 5- и 6-членных углеводородов) и широким **практическим использованием процессов нефтепереработки** (бензинизация, обессеривание, каталитический крекинг и риформинг).

В значительной мере это связано с тем, что Зелинский жил и работал на стыке двух «химических эпох»: **периода становления и развития классической структурной теории**, когда шла разработка и совершенствование синтетических методов, стереохимических представлений, представлений о строении природных молекул и т.п., и **периода физической органической химии**, когда были разработаны динамические модели строения молекул и ключевая роль стала отводиться рассмотрению механизмов органических реакций [91, 92]. Именно в этот период произошли принципиальные изменения в структуре органической химии: в ней сформировались такие крупные самостоятельные области, как химия нефти, химия углеводов, химия гетероциклических соединений, химия природных соединений и др.; а полученные химиками-органиками в этот период знания послужили основой создания большого количества технологий и быстро развивающейся химической индустрии, и промышленность тяжелого и тонкого органического синтеза стала важнейшей отраслью экономики развитых стран.

Память о Николае Дмитриевиче Зелинском сегодня сохраняется не только в названиях именных реакций, но и в ряде мемориальных объектов – это в

первую очередь Музей-квартира Н.Д. Зелинского в Москве (Никитский пер, д. 2) и Дом-музей ученого на его родине – в г. Тирасполь; именем Зелинского названы улицы в этих городах, а также в Кишиневе, Воскресенске, Ярославле, Тюмени, Уфе, Казани, Орске, Саранске, Рыбинске и Великом Новгороде, переулки в Кинешме, Новошахтинске и Нерехте. Имя Н.Д. Зелинского носит Институт органической химии РАН, Большая химическая аудитория на Химфаке МГУ им. М.В. Ломоносова, школа в г. Тирасполе, а также одна из престижных научных премий РАН, которая раз в три года присуждается за выдающиеся работы в области органической химии и химии нефти. Памятники ученому установлены в Тирасполе, г. Электросталь Московской области (рис. 10), на территории предприятия, производящего средства индивидуальной и коллективной защиты «Электростальский химико-механический завод», которому в 2014 г. также было присвоено имя Зелинского, и в Москве.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность А.И. Нудель, главному хранителю Политехнического музея, Москва, и Л.В. Сауляк, заведующей Мемориальным домом-музеем Н.Д. Зелинского в г. Тирасполь (филиал МУ «Тираспольский объединенный музей», Приднестровская Молдавская республика), за предоставление фотоматериалов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Белоглазкина Елена Кимовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6796-8241>

Ненайденко Валентин Георгиевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9162-5169>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Белецкая И.П., Анаников В.П. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 159–161. [Beletskaya I.P., Ananikov V.P., *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 145–147.] doi 10.1134/S1070428015020013
- Богатский А.В., Лазурьевский Г.В., Нирка Е.А. *Н.Д. Зелинский (1861–1953). Страницы жизни и творчества*. Кишинев: Штиинца, **1976**.



Рис. 10. Памятник Зелинскому в г. Электросталь на территории ОАО «ЭХМЗ им. Н.Д. Зелинского»

- Андрусев М.М., Табер А.М. *Н.Д. Зелинский. Книга для учащихся*. М.: Просвещение, **1984**; Zaitseva E. *New Dictionary of Scientific Biography*. Ed. N. Koertge. Detroit: Scribner. **2008**, *7*, 395–397.
- Beloglazkina E.K., Bogatova T.V., Nenajdenko V.G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 20744–20752. doi 10.1002/anie.202005233
- Цит. по: Богатский А.В., Лазурьевский Г.В., Нирка Е.А. *Н.Д. Зелинский (1861–1953)*. Кишинев: Штиинца, **1976**.
- Краткий отчет Императорского Новороссийского университета за 1866/67 акад. год*. Одесса, **1867**.
- Баландин А.А., Зелинская Н.Е., Зелинский А.Н. *Зелинский Н.Д. Избранные труды*. Ред. А.А. Баландин. М.: Наука, **1968**.
- Beletskaya I.P., Nenajdenko V.G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 4778–4789. doi 10.1002/anie.201810035
- Богатова Т.В. *Женщины-химики: Биографический портрет, вклад в образование и науку, признание*. Ред. В.В. Лунин. М.: Янус-К, **2013**, 191–229.
- Панарин В.Ю., Баум Е.А. *История и педагогика естествознания*. **2018**, 56–60. doi 10.24411/2226-2296-2018-10412
- Зелинский Н.Д., Садиков В.С. *Уголь как средство борьбы с удушающими и ядовитыми газами. Экспериментальное исследование 1915–1916 гг.* М.: Изд-во АН СССР, **1960**, 64.
- Зелинский Н.Д., Садиков В.С. *Уголь как средство борьбы с удушающими и ядовитыми газами. Экспериментальное исследование 1915–1916 гг.* М.: Изд-во АН СССР, **1960**, 64.

- периментальное исследование 1915–1916 гг. М.: Изд-во АН СССР, 1960, 130–139.
13. Панарин В.Ю., Баум Е.А. *Технические решения защиты от ОВ в годы Первой мировой войны. Начало широкого использования активированного угля в противогазах*. Доклад на XXV Годичной научной международной конференции ИИЕТ РАН. 25–29 марта 2019 г.
 14. Фигуровский Н.А. *Очерк возникновения и развития угольного противогаза Н.Д. Зелинского*. М.: Изд-во АН СССР, 1952, 198.
 15. Баландин А.А., Зелинская Н.Е., Зелинский А.Н. *Зелинский Н.Д. Избранные труды*. Ред. А.А. Баландин. М.: Наука, 1968, 606–607.
 16. Зелинский Н.Д. *Нефтяное и сланцевое хозяйство*. 1921, 2, 44–48.
 17. Наметкин С.С. *Президент Московского общества испытателей природы академик Н.Д. Зелинский. К 50-летию со дня рождения*. М., 1911, 13.
 18. Зелинский Н.Д. *Собрание трудов*. 2. М.: Изд-во АН СССР, 1955, 201.
 19. Силаев А.Б. *Преодоление*. М., 2006, 49–50.
 20. Zelinsky N. *Ber.* 1887, 20, 2026. doi 10.1002/cber.188702001452
 21. Hell C. *Ber.* 1881, 14, 891–893. doi 10.1002/cber.188101401187
 22. Volhard J. *Ann. Chim.* 1887, 242, 141–163.
 23. Зелинский Н.Д. *Исследования явлений стереоизомерии в рядах предельных углеродистых соединений (Диссертация на получение степени доктора химии)*. Одесса: Тип. Шульце, 1891, 1–190.
 24. Zelinsky N. *Ber.* 1895, 28, 780–783. doi 10.1002/cber.189502801172
 25. Zelinsky N. *Ber.* 1895, 28, 1022–1025. doi 10.1002/cber.189502801224
 26. Zelinsky N., Rudevich V. *Ber.* 1895, 28, 1341–1344. doi 10.1002/cber.18950280220
 27. Zelinsky N., Reformatsky A. *Ber.* 1896, 29, 214–216. doi 10.1002/cber.1896029014
 28. Zelinsky N., Rudsky M. *Ber.* 1896, 29, 403–405. doi 10.1002/cber.18960290180
 29. Zelinsky N., Generozov V. *Ber.* 1896, 29, 729–733. doi 10.1002/cber.189602901133
 30. Zelinsky N., Naumov S. *Ber.* 1898, 31, 3206–3208. doi 10.1002/cber.189803103114
 31. Зелинский Н.Д. *ЖРФХО*. 1909, 41, 720–728.
 32. Зелинский Н.Д., Целиков И. *ЖРФХО*. 1901, 33, 644–555.
 33. Зелинский Н.Д., Шлезингер Н. *ЖРФХО*. 1908, 40, 1018–22.
 34. Зелинский Н.Д., Наумов С.Н. *ЖРФХО*. 1899, 31, 9–13.
 35. Zelinsky N. *Ber.* 1913, 40, 160–172. doi 10.1002/cber.19130460128
 36. Зелинский Н.Д. *ЖРФХО*. 1909, 41, 720–722.
 37. Зелинский Н.Д., Шуйкин Н. *ЖРФХО*. 1928, 61, 2245–2250.
 38. Зелинский Н.Д. *ЖРФХО*. 1911, 43, 1220–1222.
 39. Zelinsky N., Turowa-Pollak M. *Ber.* 1925, 58, 1298–1303. doi 10.1002/cber.19250580718
 40. *Н.Д. Зелинский. Избранные труды*. М.: Наука, 1968, 518–545.
 41. *Уголь как средство борьбы с удушающими и ядовитыми газами*. М.: Изд. АН СССР, 1941.
 42. Zelinsky N., Pavloff G. *Ber.* 1911, 44, 2781–2782. doi 10.1002/cber.191104403116
 43. Zelinsky N., Turowa-Pollak M. *Ber.* 1929, 62, 2865–2869. doi 10.1002/cber.19290621031
 44. Зелинский Н.Д., Казанский Б.А., Платэ А.Ф. *ЖОХ*. 1934, 4, 168–180. [Zelinsky N., Kazansky B., Plate A. *Zh. Obshch. Khim.* 1934, 4, 168–180.]
 45. Зелинский Н.Д., Шахназарова Е.М. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1936, 571–577. [Zelinsky N., Shakhnazarova E. *Izv. Akad. Nauk Ser. Khim.* 1936, 571–577.]
 46. Зелинский Н.Д., Юрьев Ю.К. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1930, 851–854 [Zelinsky N., Yuriev Yu. *Izv. Akad. Nauk Ser. Khim.* 1930, 851–854.]
 47. Zelinsky N., Yurieff Yu. *Brennst.-Chem.* 1933, 14, 347–349.
 48. Zelinsky N., Kommarewsky W. *Ber.* 1924, 57, 667–669. doi 10.1002/cber.19240570414
 49. Зелинский Н.Д., Шуйкин Н.И. *Докл. АН СССР*. 1934, 3, 225–228.
 50. Zelinsky N., Tits I., Fatejew L. *Ber.* 1926, 59, 2580–2590. doi 10.1002/cber.19260591026
 51. Зелинский Н.Д., Гальперн Г.Д., Мусаев И.А. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1936, 1017–1024.
 52. Зелинский Н.Д., Шуйкин Н.И. *ЖОХ*. 1934, 4, 901–907.
 53. Kazansky B., Plate A. *Ber.* 1936, 69, 1862–1869. doi 10.1002/cber.19360690813
 54. Зелинский Н.Д., Марушкин М.Н., Павлов Л.Н. *Докл. АН СССР*. 1941, 32, 136–139.
 55. Зелинский Н.Д., Глинка Н.Л. *ЖРФХО*. 1911, 43, 1084–1091.
 56. Zelinsky N., Pavloff G. *Ber.* 1924, 57, 1066–1070. doi 10.1002/cber.19240570632

57. Zelinsky N., Pavloff G. *Ber.* **1933**, *66*, 1420–1422. doi 10.1002/cber.19330660951
58. Delaby R., Birch S.F. *J. Chem. Soc.* **1954**, *2*, 4059–4061. doi 10.1039/JR9540004059
59. Зелинский Н.Д., Паппе И.О. *ЖРФХО.* **1905**, *37*, 625–632.
60. Zelinsky N., Turowa-Pollak M. *Ber.* **1925**, *58*, 1292–1298. doi 10.1002/cber.19250580717
61. Zelinsky N., Turowa-Pollak M. *Ber.* **1932**, *65*, 1299–1301. doi 10.1002/cber.19320650814
62. Зелинский Н.Д., Арбузов Ю.А. *Докл. АН СССР.* **1939**, *24*, 542–545.
63. Арбузов Ю.А., Батуев М.И., Зелинский Н.Д. *Изв. АН СССР.* **1945**, *24*, 665–674.
64. Зелинский Н.Д., Арбузов Ю.А. *Докл. АН СССР.* **1941**, *30*, 712–715.
65. Зелинский Н.Д., Арбузов Ю.А. *Докл. АН СССР.* **1945**, *46*, 165–168.
66. Левина Р.Я. *Синтез и контактные превращения непредельных углеводов.* М.: Изд. МГУ, **1949**.
67. Левина Р.Я., Викторова Е.А. *ЖОХ.* **1949**, *19*, 305–313.
68. Classical syntheses of M. Berthelot. *Adv. Chem.* **1939**, *8*, 731.
69. Зелинский Н.Д., Эйбус Я.Т. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* **1940**, 289–293.
70. Зелинский Н.Д., Эйбус Я.Т. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* **1942**, 190–195.
71. *Зелинский Н.Д. Избранные труды.* Изд. АН СССР **1941**, *2*, 24.
72. Balandin A.A. *Catalysis and Chemical Kinetics.* New York: Academic Press, **1964**.
73. Nikiforov A. *Chem. Ztg.* **1896**, *20*, 8–15.
74. Летний А. *ЖРФХО.* **1877**, *9*, 78–89.
75. Зелинский Н.Д. *ЖРФХО.* **1915**, *47*, 1807–1813.
76. Oblad A.G. *Heterogeneous Catalysis: Selected American Histories.* ACS Symposium. D.H. Burtron, H.P. Jr. William. **1983**, *222*, 61–75. doi 10.1021/bk-1983-0222.ch006
77. *Зелинский Н.Д. Избранные труды.* М.: Изд. АН СССР, **1941**, *1*, 600.
78. *Зелинский Н.Д. Избранные труды.* М.: Изд. АН СССР, **1941**, *1*, 7.
79. Gembiki S., Haensel V. *A Biographical Memoir; Biographical Memoirs.* Washington: National Academy of Science, **2006**, 88.
80. Ipatieff V.N. *The Life of a Chemist: Memoirs of V.N. Ipatieff.* Eds. X.J. Eudin, H.D. Fisher, H.H. Fisher. Stanford: Univ. Press, **1946**.
81. Zelinsky N. *Ber.* **1927**, *60*, 1793–1800. doi 10.1002/cber.19270600812
82. Zelinsky N. *Ber.* **1929**, *62*, 2202–2205. doi /10.1002/cber.19290620853
83. Зелинский Н.Д. *ЖРФХО.* **1884**, *16*, 687–688.
84. Зелинский Н.Д., Стадников Г. *ЖРФХО.* **1906**, *38*, 473–475.
85. Strecker A. *Lieb. Ann.* **1850**, *75*, 2–45. doi 10.1002/jlac.18500750103
86. Tiemann F. *Ber.* **1880**, *13*, 381–385. doi 10.1002/cber.188001301113
87. Zelinsky N.D., Sadikov V.S. *Bioch. Z.* **1923**, *136*, 241–249.
88. Zelinsky N.D., Sadikov V.S. *Bioch. Z.* **1923**, *138*, 156–160.
89. Zelinsky N.D., Gavrilov N.I. *Bioch. Z.* **1927**, *182*, 18–25.
90. Zelinsky N.D., Gavrilov N.I. *Bioch. Z.* **1927**, *182*, 11–17.
91. Антипин И.С., Казымова М.А., Кузнецов М.А., Васильев А.В., Ищенко М.А., Киришкин А.А., Кузнецова Л.М., Макаренко С.В., Островский В.А., Петров М.Л., Солод О.В., Тришин Ю.Г., Яковлев И.П., Ненайденко В.Г., Белоглазкина Е.К., Белецкая И.П., Устынюк Ю.А., Соловьев П.А., Иванов И.В., Малина Е.В., Сивова Н.В., Негребетский В.В., Бауков Ю.И., Пожарская Н.А., Травень В.Ф., Щекотихин А.Е., Варламов А.В., Борисова Т.Н., Лесина Ю.А., Краснокутская Е.А., Рогожников С.И., Шуров С.Н., Кустова Т.П., Ключев М.В., Хелевина О.Г., Стужин П.А., Федоров А.Ю., Гушчин А.В., Додонов В.А., Колобов А.В., Плахтинский В.В., Орлов В.Ю., Кривенько А.П., Федотова О.В., Пчелинцева Н.В., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Климочкин Ю.Н., Климочкина А.Ю., Курятников В.Н., Малиновская Ю.А., Левина А.С., Журавлев О.Е., Ворончихина Л.И., Фисюк А.С., Аксенов А.В., Аксенов Н.А., Аксенова И.В. *ЖОрХ* **2017**, *53*, 1257–1408. [Antipin I.S., Kazymova M.A., Kuznetsov M.A., Vasilyev A.V., Ishchenko M.A., Kiryushkin A.A., Kuznetsova L.M., Makarenko S.V., Ostrovskii V.A., Petrov M.L., Solod O.V., Trishin Y.G., Yakovlev I.P., Nenaidenko V.G., Beloglazkina E.K., Beletskaya I.P., Ustynyuk Y.A., Solov'ev P.A., Ivanov I.V., Malina E.V., Sivova N.V., Negrebetskii V.V., Baukov Y.I., Pozharskaya N.A., Traven' V.F., Shchekotikhin A.E., Varlamov A.V., Borisova T.N., Lesina Y.A., Krasnokutskaya E.A., Rogozhnikov S.I., Shurov S.N., Kustova T.P., Klyuev M.V., Khelevina O.G., Stuzhin P.A., Fedorov A.Y., Gushchin A.V., Dodonov V.A., Kolobov A.V., Plakhtinskii V.V., Orlov V.Y.,

- Kriven'ko A.P., Fedotova O.V., Pchelintseva N.V., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Klimochkin Y.N., Klimochkina A.Y., Kuryatnikov V.N., Malinovskaya Y.A., Levina A.S., Zhuravlev O.E., Voronchikhina L.I., Fisyuk A.S., Aksenov A.V., Aksenov N.A., Aksenova I.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 1275–1437.] doi 10.1134/S1070428017090019
92. Коновалов А.И., Антипин И.С., Бурилов В.А., Маджидов Т.И., Курбангалиева А.Р., Немтарев А.В., Соловьева С.Е., Стойков И.И., Мамедов В.А., Захарова Л.Я., Гаврилова Е.Л., Синяшин О.Г., Балова И.А., Васильев А.В., Зенкевич И.Г., Красавин М.Ю., Кузнецов М.А., Молчанов А.П., Новиков М.С., Николаев В.А., Родина Л.Л., Хлебников А.Ф., Белецкая И.П., Вацадзе С.З., Громов С.П., Зык Н.В., Лебедев А.Т., Леменовский Д.А., Петросян В.С., Ненайденко В.Г., Негребецкий В.В., Бауков Ю.И., Шмиголь Т.А., Корлюков А.А., Тихомиров А.С., Щекотихин А.Е., Травень В.Ф., Воскресенский Л.Г., Зубков Ф.И., Голубчиков О.А., Семейкин А.С., Березин Д.Б., Стужин П.А., Филимонов В.Д., Краснокутская Е.А., Федоров А.Ю., Нючев А.В., Орлов В.Ю., Бегунов Р.С., Русаков А.И., Колобов А.В., Кофанов Е.Р., Федотова О.В., Егорова А.Ю., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Климошкин Ю.Н., Осянин В.А., Резников А.Н., Фисюк А.С., Сагитуллина Г.П., Аksenov A.B., Aksenov N.A., Grachev M.K., Maslennikova V.I., Koroteev M.P., Brel' A.K., Lisina S.V., Medvedeva S.M., Shikhaliev Kh S., Suboch G.A., Tovbis M.S., Mironovich L.M., Ivanov S.M., Kurbatov S.V., Kletskii M.E., Burov O.N., Kobrakov K.I., Kuznetsov D.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 157–371.] doi 10.1134/S107042801802001x
- вич Л.М., Иванов С.М., Курбатов С.В., Клецкий М.Е., Буров О.Н., Кобраков К.И., Кузнецов Д.Н. *ЖОРХ* **2018**, *54*, 161–360. [Konovalov A.I., Antipin I.S., Burilov V.A., Madzhidov T.I., Kurbangaliev A.R., Nemtarev A.V., Solovieva S.E., Stoikov I.I., Mamedov V.A., Zakharova L.Ya, Gavrilova E.L., Sinyashin O.G., Balova I.A., Vasilyev A.V., Zenkevich I.G., Krasavin M.Yu, Kuznetsov M.A., Molchanov A.P., Novikov M.S., Nikolaev V.A., Rodina L.L., Khlebnikov A.F., Beletskaya I.P., Vatsadze S.Z., Gromov S.P., Zyk N.V., Lebedev A.T., Lemenovskii D.A., Petrosyan V.S., Nenaidenko V.G., Negrebetskii V.V., Baukov Yu I., Shmigol' T.A., Korlyukov A.A., Tikhomirov A.S., Shchekotikhin A.E., Traven' V.F., Voskresenskii L.G., Zubkov F.I., Golubchikov O.A., Semeikin A.S., Berezin D.B., Stuzhin P.A., Filimov V.D., Krasnokutskaya E.A., Fedorov A.Yu, Nyuchev A.V., Orlov V.Yu, Begunov R.S., Rusakov A.I., Kolobov A.V., Kofanov E.R., Fedotova O.V., Egorova A.Yu, Charushin V.N., Chupakhin O.N., Klimochkin YuN., Osyanin V.A., Reznikov A.N., Fisyuk A.S., Sagitullina G.P., Aksenov A.V., Aksenov N.A., Grachev M.K., Maslennikova V.I., Koroteev M.P., Brel' A.K., Lisina S.V., Medvedeva S.M., Shikhaliev Kh S., Suboch G.A., Tovbis M.S., Mironovich L.M., Ivanov S.M., Kurbatov S.V., Kletskii M.E., Burov O.N., Kobrakov K.I., Kuznetsov D.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 157–371.] doi 10.1134/S107042801802001x

N. D. Zelinsky: on the 160th Anniversary from Birthday

T. V. Bogatova*, E. K. Beloglazkina, and V. G. Nenaidenko

Lomonosov Moscow State University, Faculty of Chemistry, Leninskie gory, 1/3, Moscow, 119991 Russia

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

Received May 18, 2021; revised May 26, 2021; accepted May 28, 2021

February 2021 marked the 160th anniversary of the birth of N.D. Zelinsky, who worked at Moscow University for over 50 years, was the head of an extensive school of organic chemists. The presented historical sketch of the life path and scientific achievements of Nikolai Zelinsky demonstrates his contribution to the development of catalysis, petrochemistry and hydrocarbon chemistry, as well as a wide range of his interests in the field of organic chemistry.

Keywords: history of chemistry, organic chemistry, N.D. Zelinsky, biography, oil chemistry, organic catalysis

УДК 547.791.9 + 547-304.4

КАСКАДНЫЕ ТРАНСФОРМАЦИИ С УЧАСТИЕМ [1,2,3]-ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИДИНОВ В КАЧЕСТВЕ УДОБНЫХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ДИАЗОСОЕДИНЕНИЙ И МЕТАЛЛОКАРБЕНОИДОВ

© 2021 г. Ю. Н. Котовщikov*, В. А. Волошкин, Г. В. Латышев,
Н. В. Лукашев, И. П. Белецкая

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
химический факультет, Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1/3
*e-mail: kotovshchikov@org.chem.msu.ru

Поступила в редакцию 10.04.2020 г.

После доработки 19.04.2020 г.

Принята к публикации 25.04.2020 г.

Обзор посвящен использованию [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридинов в качестве предшественников таутомерных 2-(диазометил)пиридинов. Данная методология – удобный инструмент в синтезе различных типов азотсодержащих гетероциклов. Представлены как некаталитические превращения, так и активно исследуемые в последние годы каскадные реакции с участием металлокарбеноидов. Обзор также содержит описание основных методов получения исходных [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридинов.

Ключевые слова: триазолы, диазосоединения, карбеноиды, таутомерия, гетероциклы

DOI: 10.31857/S0514749221080024

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИДИНОВ

АННЕЛИРОВАНИЕ 1,2,3-ТРИАЗОЛЬНОГО ЦИКЛА К ПИРИДИНУ

ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИДИНОВ

ТАУТОМЕРИЯ ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИДИНОВ

РАСКРЫТИЕ 1,2,3-ТРИАЗОЛА В НЕКАТАЛИТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ

МЕТАЛЛ-КАТАЛИЗИРУЕМЫЕ РЕАКЦИИ ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИДИНОВ

КАТАЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ Rh(II)

КАТАЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ Rh(III)

КАТАЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ Cu

КАТАЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ Pd

КАТАЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ ДРУГИХ МЕТАЛЛОВ

КАТАЛИТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИДИНОВ БЕЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТАЛЛОВ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

Дiazосоединения – ценные интермедиаты в синтезе различных классов органических веществ [1–4]. Наиболее часто они выступают предшественниками карбокатионов, карбенов или карбеноидов, а также используются в качестве 1,3-ди-полей в реакциях циклоприсоединения. Однако токсичность, низкая термическая стабильность и потенциальная взрывоопасность diaзосоединений сильно ограничивают применение этих реагентов. По этой причине в синтезе предпочитают заменять diaзосоединения на их более безопасные и удобные в работе предшественники.

Большинство 1,2,3-триазолов представляет собой стабильные гетероциклические соединения, обладающие относительно низкой реакционной способностью. Тем не менее, существуют некоторые типы 1,2,3-триазолов, которые способны самопроизвольно претерпевать электроциклическое раскрытие с образованием изомерных α -diaзоиминов. Это свойство позволяет использовать триазолы в качестве удобных предшественников diaзосоединений и соответствующих металлокарбеноидов. Самый распространенный тип таких соединений – *N*-сульфонил-1,2,3-триазолы, химия которых бурно развивается в последние годы [5–10]. Кольчато-цепная таутомерия характерна также для ряда конденсированных гетероциклических систем на основе 1,2,3-триазола [11–15], наиболее изученные из которых – триазоло[1,5-*a*]пиридин (схема 1) [16, 17]. Несмотря на то, что эти гетероциклы были впервые синтезированы в середине прошлого века, именно в последнее время они начали активно использоваться в качестве предшественников diaзосоединений.

МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИДИНОВ

АННЕЛИРОВАНИЕ 1,2,3-ТРИАЗОЛЬНОГО ЦИКЛА К ПИРИДИНУ

Триазоло[1,5-*a*]пиридин – легкодоступный тип конденсированных гетероциклических систем. Наиболее распространенные подходы к синтезу этих веществ основаны на применении классических методов получения diaзосоединений, которые самопроизвольно превращаются в более стабильный циклический таутомер. Исходными соединениями для синтеза триазоло[1,5-*a*]пиридина почти всегда выступают α -замещенные пиридины. Один из общих подходов заключается в действии гидразина на пиридин-2-карбальдегиды или кетоны и последующем окислении полученных гидразонов различными реагентами (схема 2), наиболее часто используемым из которых является MnO_2 [18, 19]. В частности, этим методом был получен ряд трициклических аналогов триазолопиридина (схема 3) [20]. В качестве альтернативных окислителей были предложены также пероксид никеля [21] и фенилиодозоацетат [22]. В 2014 г. описано каталитическое окисление гидразонов кислородом воздуха в присутствии 5% $Cu(OAc)_2$ в растворе этилацетата при комнатной температуре [23]. Данный метод позволяет достигать высоких выходов (59–99%) триазолопиридина также в варианте *one-pot* без промежуточного выделения соответствующих гидразонов. Избежать использования переходных металлов можно с помощью предложенного в 2019 г. электрохимического варианта окисления [24].

Вышеописанный способ синтеза триазолопиридина неприменим, если в структуре содержит-

Схема 1

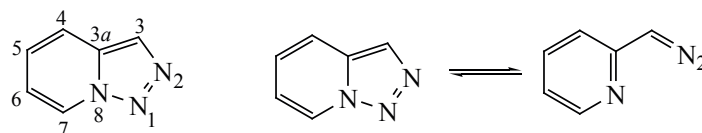


Схема 2

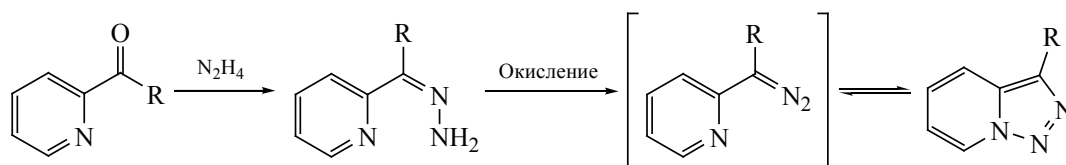


Схема 3

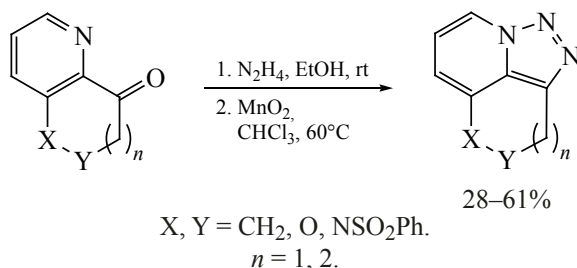
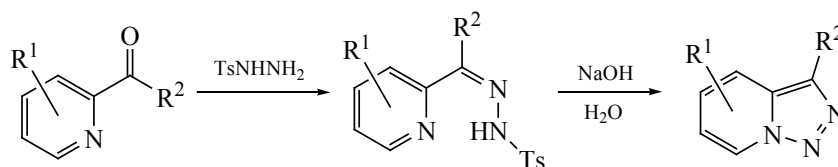


Схема 4



ся чувствительный к окислению фрагмент. Для таких соединений может быть использован метод, основанный на разложении *N*-тозилгидразонов при действии оснований (схема 4) [25].

Недавним развитием данного подхода является предложенный в 2021 г. метод синтеза бензоаналогов триазолопиридинов, исходя из легкодоступных 2-метилхинолинов (схема 5) [26]. Иодирование в DMSO при 110°C приводит к галогенпроизводному, которое в условиях реакции подвергается окислению по Корнблюму и превращается в соответствующий альдегид. Последующее добавление тозилгидразина и K₃PO₄ в качестве основания и продолжение нагревания завершает синтез конденсированных триазолов. Несмотря на относительно жесткие условия, данный метод позволяет получать целевые соединения с хорошими выходами (54–83%), однако он не годится для синтеза простейших триазолопиридинов из 2-пиколинов.

Реакция диазопереноса является одним из наиболее распространенных альтернативных методов получения триазолопиридинов (схема 6). К приме-

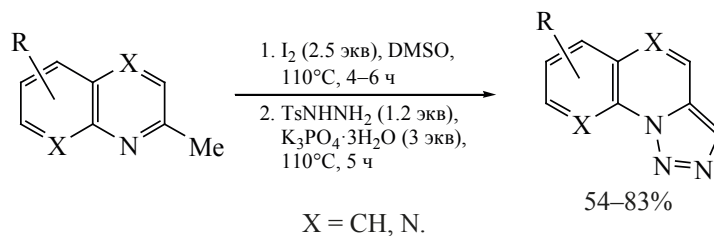
ру, действие тозилазида на (пиридин-2-илметил)-кетоны в присутствии этилата калия в этаноле приводит к α-диазокетонам, в результате циклизации которых образуются 3-ацилтриазолопиридины [27].

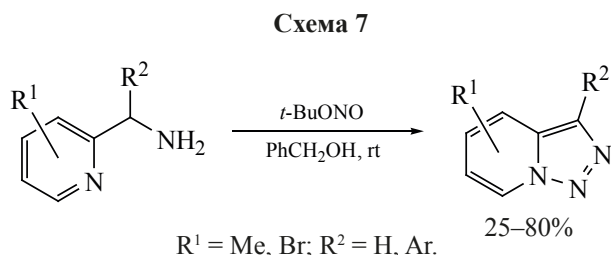
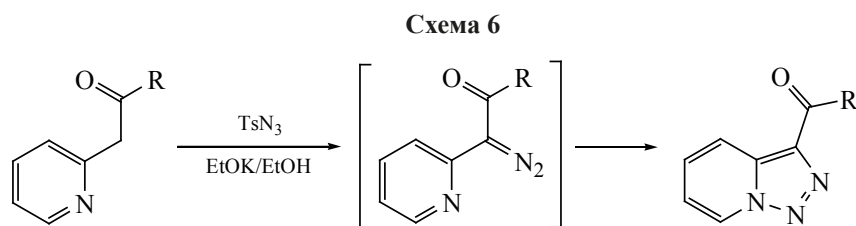
В 2019 г. предложен новый подход к триазолопиридинам, заключающийся в диазотировании 2-пиколиламинов (схема 7) [28]. Реакция протекает в мягких условиях при действии *tert*-бутилнитрита в бензиловом спирте при комнатной температуре, однако возможное применение этого подхода ограничивается умеренными выходами, а также меньшей доступностью исходных веществ по сравнению с вышеописанными альтернативными вариантами.

ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]-ПИРИДИНОВ

Введение дополнительных заместителей в триазолопиридины может осуществляться различными методами, многие из которых являются классическими для химии гетероциклических соединений. В частности, с помощью стандартных ме-

Схема 5





тодов электрофильного замещения можно вводить ряд заместителей в 3-е положение, что подробно освещено в более ранних обзорах по химии триазолопиридинов [29–31].

Прямое металлизирование является распространенным методом модификации триазолопиридинов. В частности, литирование при действии диизопропиламида лития в диэтиловом эфире при -40°C происходит по положению 7 (схема 8) [32]. Это позволяет с умеренными выходами получать различные замещенные триазолопиридин-7-илкарбинолы.

Позднее было проведено теоретическое исследование процесса литирования триазоло[1,5-*a*]пиридина методом функционала плотности [33]. Оказалось, что литированное производное по положению 7 более чем на 40 кДж/моль стабильнее, чем литированное по 3-му положению.

Литиевые производные можно использовать также и для введения в 7-е положение брома, однако для этого необходим достаточно мягкий галогенирующий агент, не затрагивающий триазольное кольцо. Хорошо себя зарекомендовал 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрахлорэтан, при добавлении которого к раствору литиевого производного в толуоле 7-бромтриазолопиридин был получен с выходом 70% (схема 9) [34].

Главной целью усовершенствования методик металлизирования триазолопиридинов по 7 положению было повышение толерантности к функциональным группам. Этого эффекта удалось достичь использованием ат-комплексов магния и кадмия в качестве металлирующих агентов (схема 10) [35]. Кроме того, Bu_3MgLi позволил проводить данную реакцию при -10°C , а не при -40°C , как это требовалось при использовании BuLi .

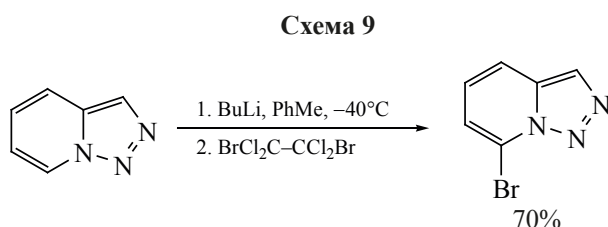
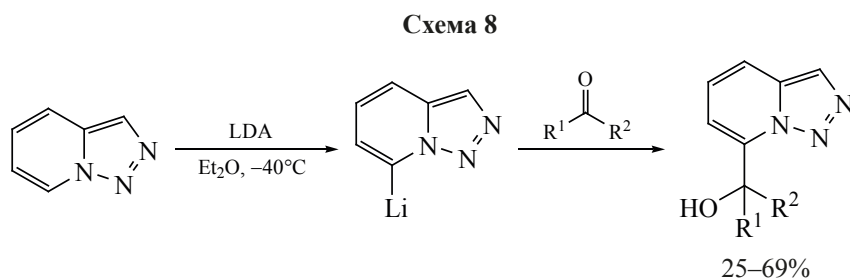


Схема 10

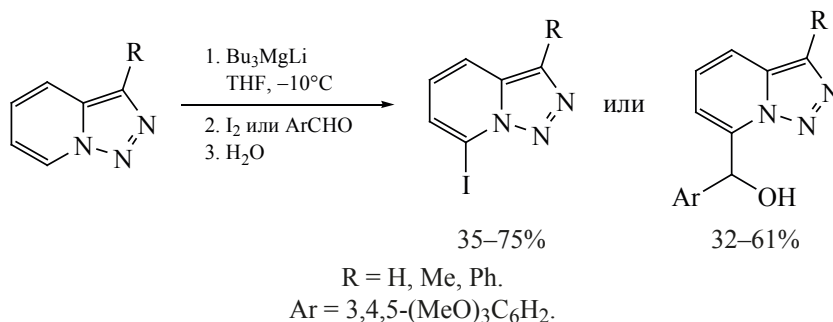
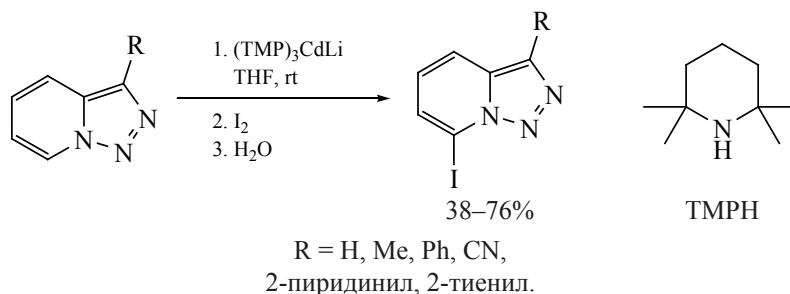


Схема 11



При использовании для тех же целей $(\text{TMP})_3\text{CdLi}$ реакцию можно проводить при комнатной температуре (схема 11). В этих условиях региоселективно протекает металлирование 3-цианотриазолопиридина, тогда как аналогичная реакция с BuLi приводила к смеси продуктов [36].

Особое влияние атома фтора на биологические свойства соединений обусловило интерес к синтезу фторпроизводных триазолопиридинов. Однако предпринятая попытка введения фтора при действии *N*-фторбензолсульфонимида на Li -производное триазолопиридина с высоким выходом привела к образованию продукта димеризации (схема 12) [37].

Гладко протекает реакция литиевых производных с этилтрифторацетатом, при этом образу-

ющиеся 7-(трифторацетил)триазолопиридины в процессе выделения легко превращаются в gemинальные диолы при действии воды (схема 13) [37].

Высокая активность литиевых производных триазолопиридинов позволяет успешно вводить их в реакции и с достаточно слабыми электрофилами, в частности, рядом электронодефицитных азагетероциклов, среди которых пиримидин, пиразин, пиридазин и 1,3,5-триазин (схема 14) [38]. Последующее окисление образующегося аддукта при действии KMnO_4 приводит к восстановлению ароматичности, что открывает простой метод введения азинового фрагмента в 7-ое положение триазолопиридина, хотя достигаемые выходы обычно невысоки (10–61%).

Схема 12

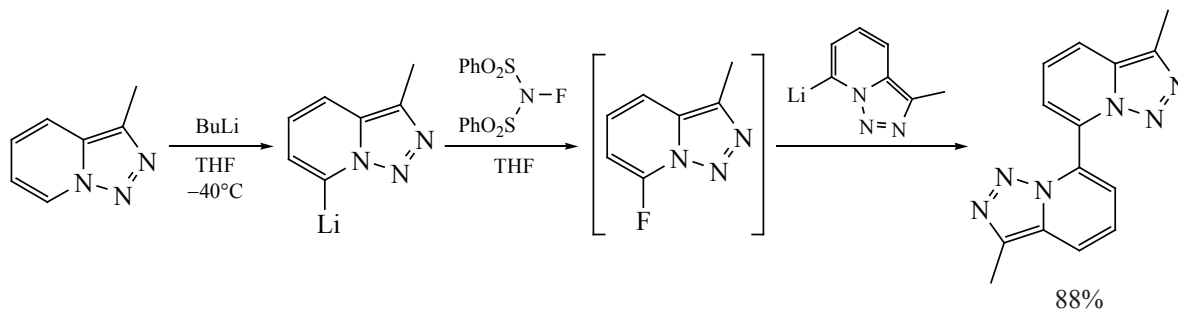


Схема 13

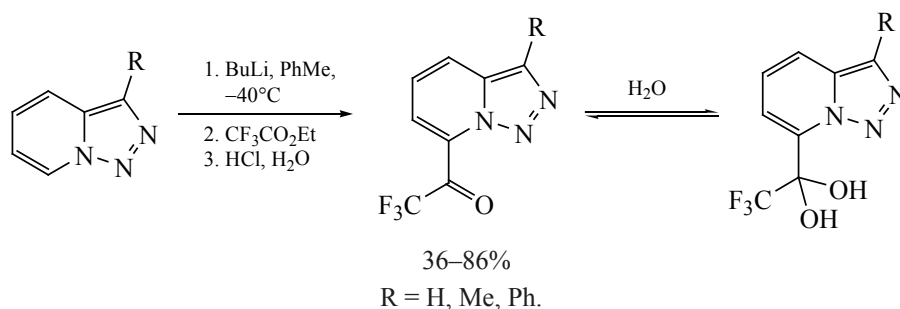
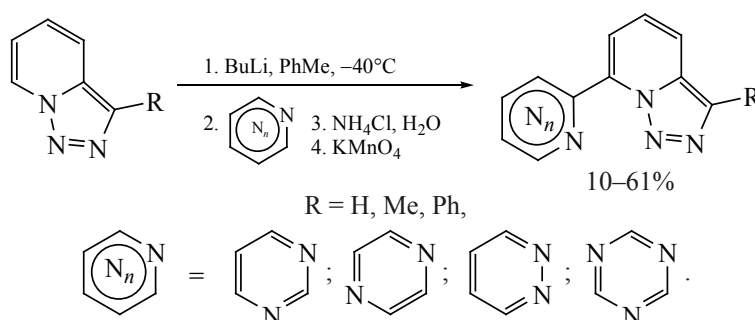


Схема 14



Получение арилборных кислот и их эфиров из триазолопиридинов стало важным шагом функционализации данного типа гетероциклических систем, поскольку это позволило исследовать их способность вступать в реакцию Сузуки–Мияуры. Обработка литированных производных триазолопиридинов триизопропилборатом позволяет получать арилборные кислоты и их эфиры с препаративными выходами (схема 15) [39].

Синтезированные арилборные кислоты оказались проблемными субстратами для реакций кросс-сочетания. Так, проведение реакции Сузуки–Мияуры с 4-иоданизолом в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ привело к образованию лишь продукта протодеборирования [39]. Аналогичную реакцию

все же удалось осуществить при использовании эфира арилборной кислоты, однако выход оказался весьма низким (схема 16).

Гораздо более эффективный подход для введения арильных групп в триазолопиридин был реализован путем проведения реакции Сузуки–Мияуры с участием 7-бром- и 3-иодтриазолопиридинов и различных арилборных кислот [40]. При использовании стандартных условий были достигнуты высокие выходы продуктов кросс-сочетания (схема 17).

Были проведены попытки ввести в реакцию кросс-сочетания различные Cd-металлированные по 7 положению триазолопиридины (схема 18). С помощью данного подхода получена серия продуктов сочетания с 2-бромпиридином, при этом

Схема 15

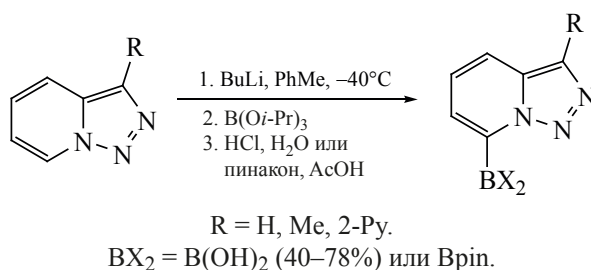


Схема 16

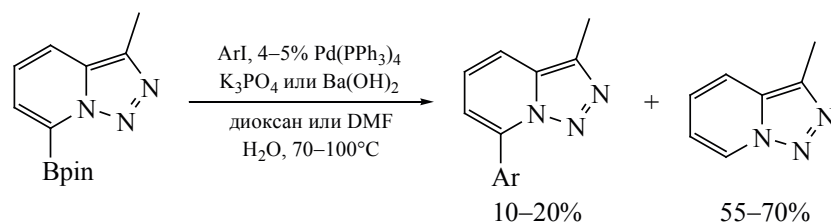
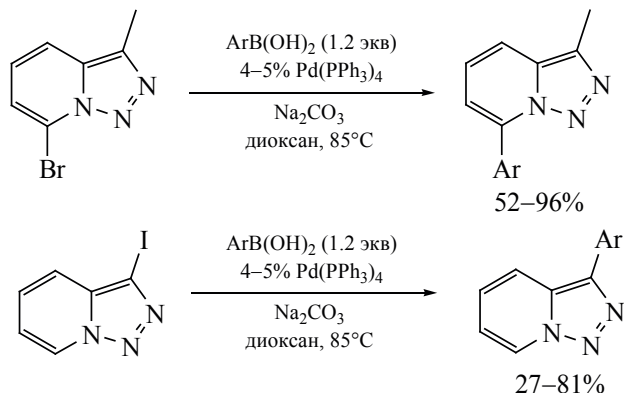


Схема 17



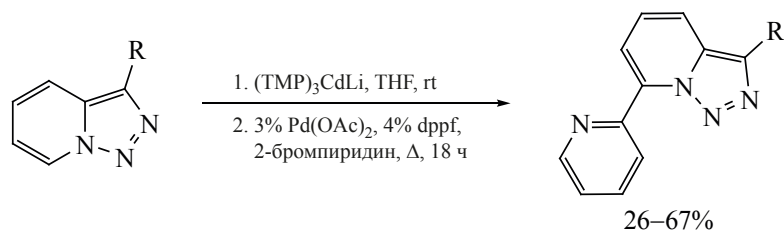
оказалось, что выходы сильно зависят от природы заместителя в 3 положении [35].

Функционализация СН-связей, катализируемая комплексами переходных металлов, – одно из приоритетных направлений в химии триазолопиридинов в последнее время. Алкенилирование триазолопиридинов было исследовано в условиях Ni-катализа в присутствии кислот Льюиса (схема 19) [41]. В качестве алкенилирующих агентов были использованы различные алкил- и арилзамещенные ацетилены. Оптимизация на примере реакции с дифенилацетиленом показала, что наиболее эффективной системой является $\text{Ni}(\text{COD})_2$ с PPh_3 в качестве лиганда и AlMe_3 в качестве кислоты Льюиса. С высокими выходами до 97% были получены продукты алкенилирования ряда замещенных триазолопиридинов, а также исследована

региоселективность данной реакции в случае несимметричных ацетиленов. Предполагаемый механизм включает в себя предварительную координацию триазолопиридина с кислотой Льюиса и Ni-катализируемую СН-активацию (схема 19). После координации никелевого комплекса с алюминатом и окислительного присоединения происходит карбометаллирование тройной связи, региоселективность которого определяется стерическими факторами.

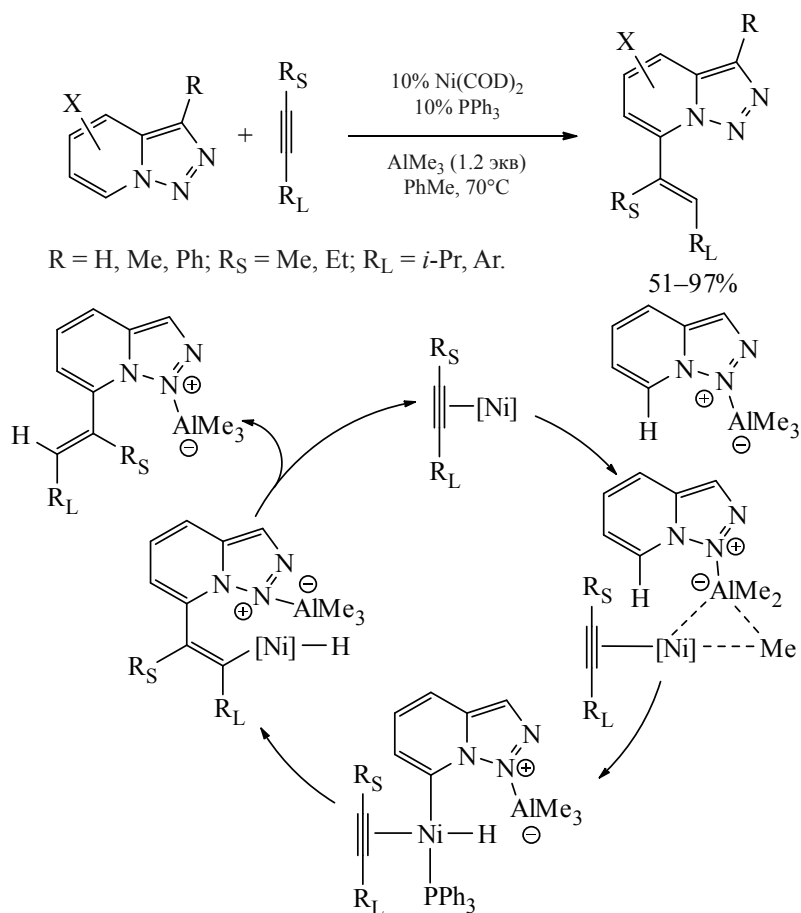
Триазолопиридиновый фрагмент может выступать направляющей группой для региоселективной активации СН-связей фенильного заместителя в 3-ем положении. В 2019 г. был предложен подход для ацетоксилирования триазолопиридинов при действии карбоновых кислот в условиях палладиевого катализа (схема 20) [42]. Среди недостатков

Схема 18



R = H, Me, Ph.

Схема 19



метода можно отметить жесткие условия (120°C, 24 ч), а также необходимость использования стехиометрических количеств фенилиодозоацетата в качестве окислителя. Тем не менее, он применим к достаточно широкому кругу алифатических карбоновых кислот и дает стабильно высокие выходы. Легкость гидролиза полученных сложных эфиров при действии K₂CO₃ в метаноле делает вполне доступными и соответствующие фенольные производные.

ТАУТОМЕРИЯ ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИДИНОВ

Характерной особенностью триазоло[1,5-*a*]пиридинов является склонность к раскрытию триазольного цикла с образованием (2-пиридил)дiazометанов (схема 21). Как правило, это таутомерное равновесие сильно смещено в сторону триазола, и количество diaзоформы слишком мало для обнаружения спектральными методами. Известны лишь редкие примеры родственных гетероцикли-

Схема 20

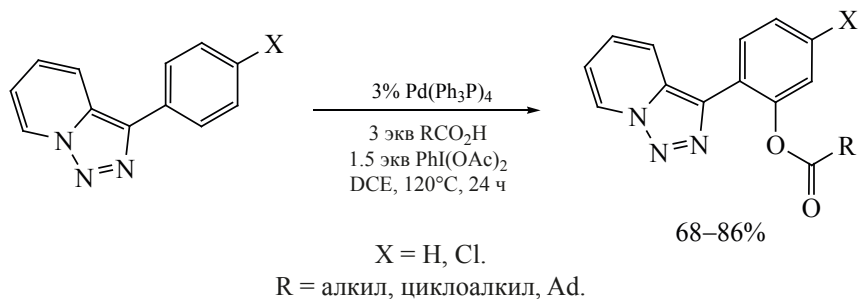


Схема 21

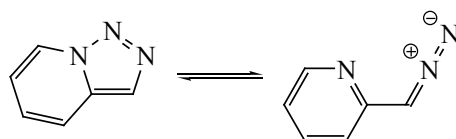
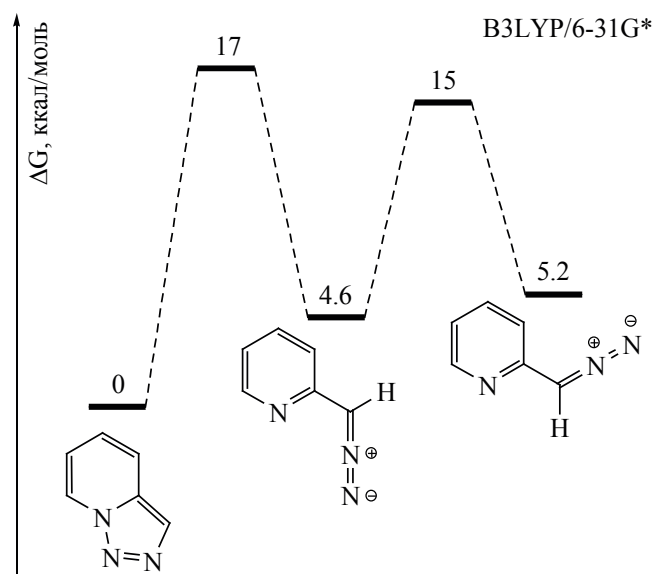


Схема 22



ческих систем, к примеру, триазоло[1,5-*a*]пиримидин, для которых диазоформа легко наблюдается в растворе, а иногда и является преобладающей [43, 44]. Поскольку повышение температуры способствует электроцическому раскрытию, зафиксировать диазоформу триазолопиридина удалось с помощью ИК-спектроскопии путем флэш-пиролиза в вакууме при температуре 400°C и последующего резкого охлаждения [45].

Квантовохимическое моделирование процесса таутомеризации триазолопиридина с помощью теории функционала плотности показало, что барьер раскрытия триазольного кольца составляет ~17 ккал/моль (схема 22) [45]. Оба ротамера

(2-пиридил)диазометана являются менее стабильными по сравнению с циклической формой на ~5 ккал/моль.

Склонность триазол-конденсированных систем к раскрытию цикла может сильно зависеть от природы заместителей. Так, в 2005 г. таутомерное равновесие триазолопиридинов было исследовано на примере изомеризации производных, содержащих в 3-м положении 2-пиридиновый фрагмент (схема 23) [46]. Выяснилось, что электронодонорные заместители в 7-м положении смещают равновесие в сторону изомера **A**, а электроноакцепторные – в сторону изомера **B**.

Схема 23

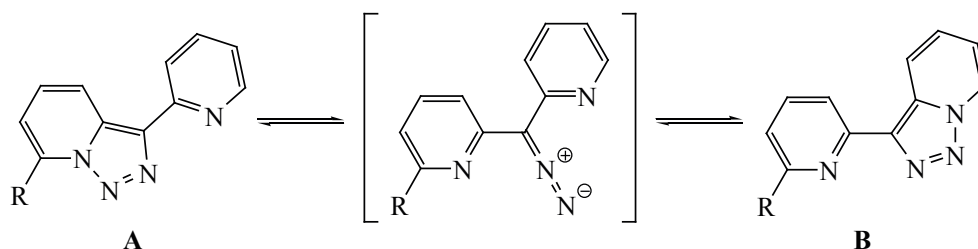
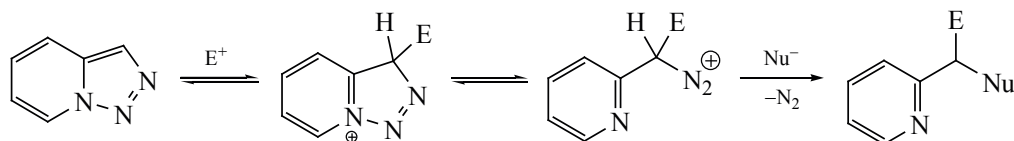


Схема 24



С помощью квантовохимических расчетов (B3LYP/6-31+G**) была произведена оценка влияния природы заместителей на энергетические параметры таутомеризации [33]. В то время как существенного эффекта не наблюдается от групп в положениях 4, 5 и 6, значительное влияние оказывают заместители в положениях 3 и 7. Наиболее важным в практическом отношении является тот факт, что наличие атома галогена в положении 7 снижает энергию активации для раскрытия триазола и уменьшает разницу в энергиях таутомеров, смещая тем самым равновесие в сторону диазоимина. Для 7-фторпроизводного диазоформа оказывается даже более стабильна по сравнению с триазолопиридином на ~3 ккал/моль.

РАСКРЫТИЕ 1,2,3-ТРИАЗОЛА В НЕКАТАЛИТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ

Раскрытие триазольного цикла триазоло[1,5-*a*]пиридинов с высвобождением молекулы азота может происходить под действием различных реагентов. В частности, подобные процессы довольно часто протекают в реакциях с электрофильными агентами (схема 24). Атака электрофила в 3-положение приводит к разрыву связи N¹-N⁸ и образованию катиона диазония, вступающего в реакцию нуклеофильного замещения.

Первое исследование реакций триазолопиридинов с органическими кислотами, приводящих к образованию 2-пиколилкарбоксилатов, было проведено Уолфордом (схема 25) [47]. Синтез проводился при нагревании в толуоле либо при исполь-

зовании исходной кислоты в качестве растворителя.

Более обширную работу, посвященную реакциям раскрытия триазольного кольца в триазолопиридинах, позже опубликовал Джонс с сотр. [48]. При действии разбавленной серной кислоты были получены 2-пиридинилкарбинолы, бромирование привело к образованию дигалогенметилзамещенных пиридинов, а нагревание в присутствии диоксида селена – к соответствующим кетонам (схема 26).

При увеличении температуры таутомерное равновесие смещается от триазолопиридина в сторону диазоиминной формы, которую можно перехватывать диполярфилами. Впервые данный процесс был описан в работах Вентрапа при нагревании триазолопиридина в растворе дифенилового эфира в присутствии большого избытка фумаронитрила (схема 27) [49, 50]. Первоначально образующийся пиразолин не удается зафиксировать из-за быстрого разложения, приводящего к соответствующему циклопропану в виде смеси диастереомеров. Автор исключает возможность образования карбена, поскольку заметное разложение триазолопиридина в отсутствие фумаронитрила происходит при более высокой температуре (180 вместо 130°C для начала процесса).

В 2016 г. Абарка и Баллестерос продолжили исследование термических реакций триазолопиридинов с участием электронодефицитных диполярфилов [51]. (3+2)-Циклоприсоединение к

Схема 25

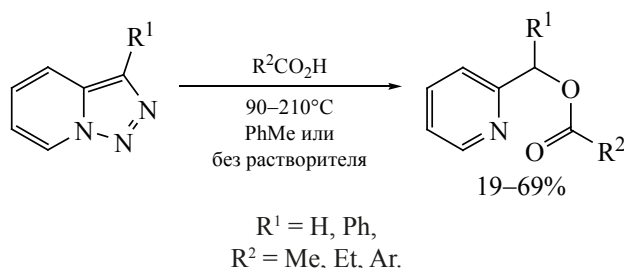
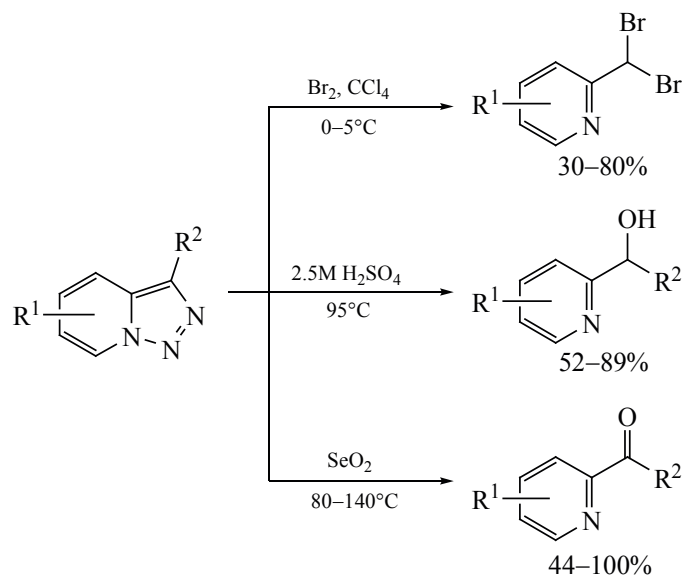


Схема 26



этилпропиолату протекает с умеренной региоселективностью, при этом образующиеся пиразолы превращаются в *N*-винилпроизводные в результате взаимодействия с избытком алкина (схема 28). В случае 3-метилзамещенного триазолопиридина в реакции с диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты образуется стабильный неароматический аддукт, в то время как при использовании этилпропиолата происходит 1,2-алкильный сдвиг и ароматизация гетероцикла. В аналогичных условиях реакция с этилакрилатом протекает более гладко и приводит с хорошими выходами (61–88%) к 2-пиридилциклопропанам (схема 29).

Флэш-пиролиз в вакууме 3-ацилтриазолопиридинов, таутомерная форма которых представляет собой α -дiazокетон, вызывает перегруппировку Вольфа и генерацию 2-пиридилкетенов (схема 30) [52, 53]. Образовавшиеся кетены димеризуются по механизму [4+2]-циклоприсоединения и превращаются в хинолизин-2,4-дионы с высоким выходом.

В 2019 г. было показано, что триазолопиридины можно использовать в качестве источников diaзосоединений в реакции с арилборными кислотами для синтеза 2-замещенных пиридинов (схема 31) [54]. Данный подход не требует катализатора или каких-либо добавок и с высокими выходами позволяет получать продукты сочетания. Некоторым недостатком является введение в реакцию достаточно большого избытка арилборных кислот (2.5 экв). Тем не менее, в работе продемонстрирована применимость метода к широкому кругу арил- и гетарилборных кислот, а также к ряду их алифатических аналогов.

Фотохимически индуцированные превращения триазолопиридинов начали исследовать достаточно давно, однако долгое время реакции на их основе не находили заметного синтетического применения в силу ряда ограничений, среди которых невысокие выходы, низкая селективность и необходимость использования источников ультрафиолетового излучения [19, 55, 56]. Существенный

Схема 27

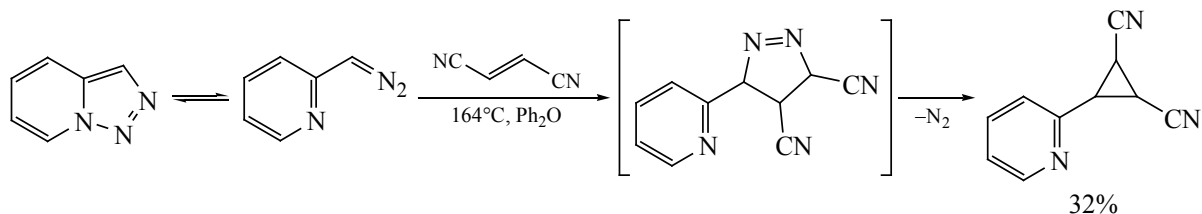
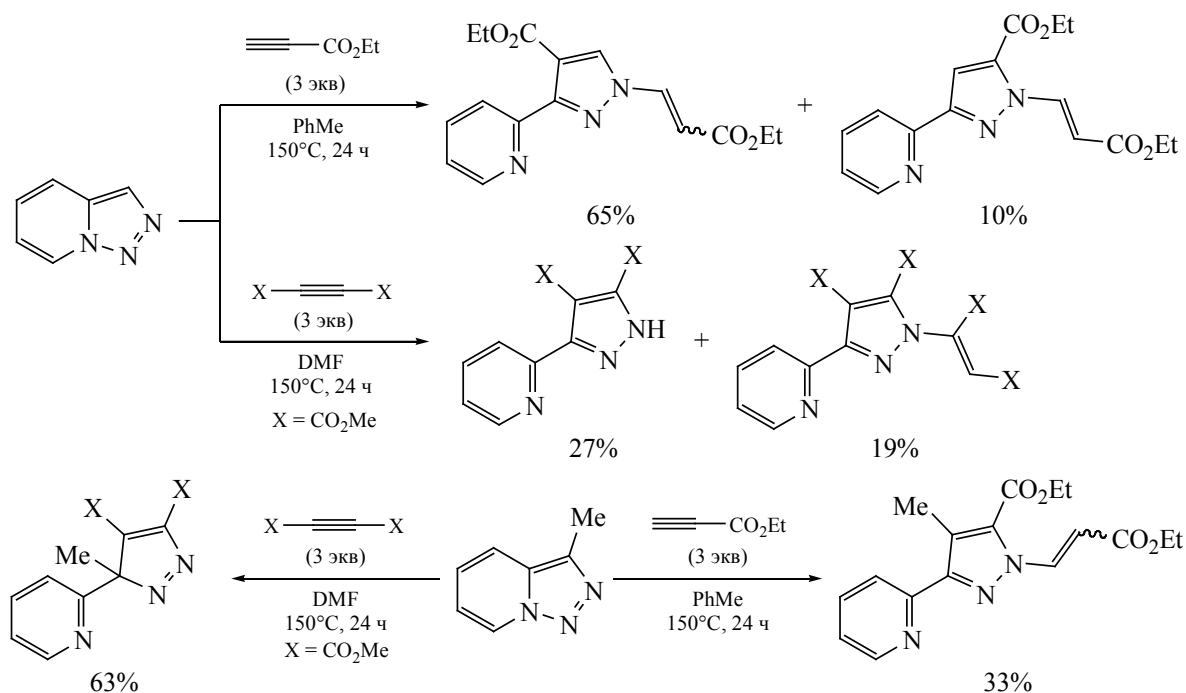


Схема 28



прогресс в данной области был достигнут недавно в 2019 г. группой Геворгяна, обнаружившей, что реакции с участием диазоформы триазолопиридинов можно инициировать при облучении видимым светом [57]. Для этой цели подходят суб-

страты, содержащие в 3-м положении арильный или гетероароматический заместитель, которые, благодаря расширенной системе сопряжения, в существенной степени поглощают излучение в коротковолновой области спектра при 390 нм.

Схема 29

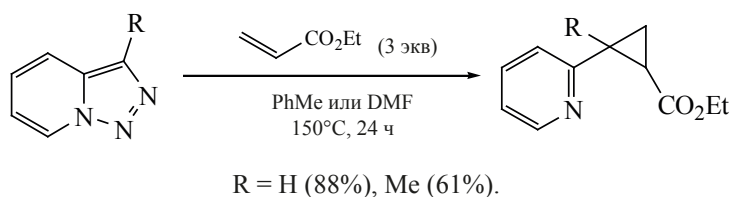


Схема 30

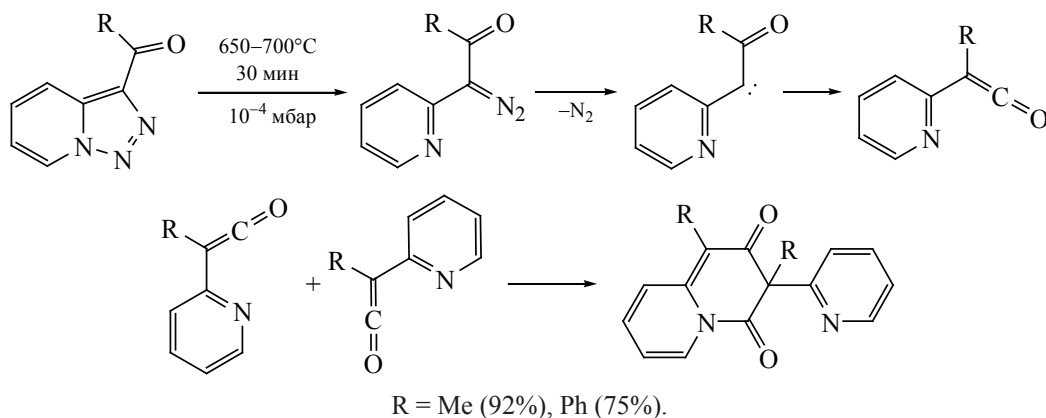


Схема 31



Согласно предполагаемому механизму, облучение может вызывать экструзию молекулы азота и генерацию 2-пиридилкарбена, вступающего в дальнейшие превращения. Данный подход успешно использован для осуществления кросс-сочетания с арилборными кислотами, циклопропанирования олефинов, а также внедрения карбенов в ОН-связь спиртов, фенолов и карбоновых кислот и NH-связь сульфонамидов и фталимида (схема 32). Все описанные превращения протекают в очень мягких условиях в растворе бензола при комнатной температуре.

МЕТАЛЛ-КАТАЛИЗИРУЕМЫЕ РЕАКЦИИ ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИДИНОВ КАТАЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ Rh(II)

Применение металлокомплексного катализа вдохнуло новую жизнь в химию триазолопиридинов. Данные исследования были инициированы циклом работ, выполненных в группе Геворгияна. Первыми катализаторами, использованными

для генерации металлокарбеноидов, стали карбоксилаты родия(II). В частности, в 2007 г. было показано, что таутомерную форму триазолопиридина можно перехватывать триэтилсиланом в присутствии $Rh_2(OAc)_4$ (схема 33) [58]. Несмотря на то, что сложноэфирная группа в 3 положении стабилизирует диазоиминную форму, оказалось, что этого недостаточно для осуществления Rh-катализируемой реакции. Образование целевого продукта наблюдается лишь при наличии атома галогена в 7 положении, необходимого для увеличения концентрации диазоформы в равновесии.

Более привлекательными с синтетической точки зрения оказались каскадные процессы, приводящие после первоначального раскрытия триазола и взаимодействия с дополнительными реагентами к циклизации с образованием новой конденсированной гетероциклической системы. Данная стратегия стала приоритетным направлением в современной химии триазолопиридинов, получив название трансаннелирование (transannulation).

Схема 32

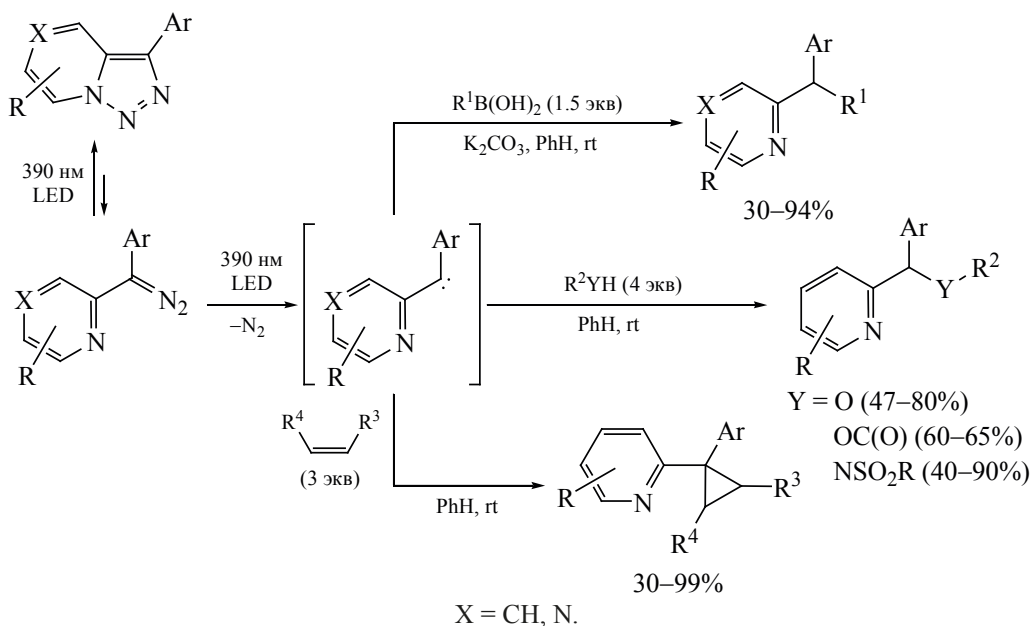
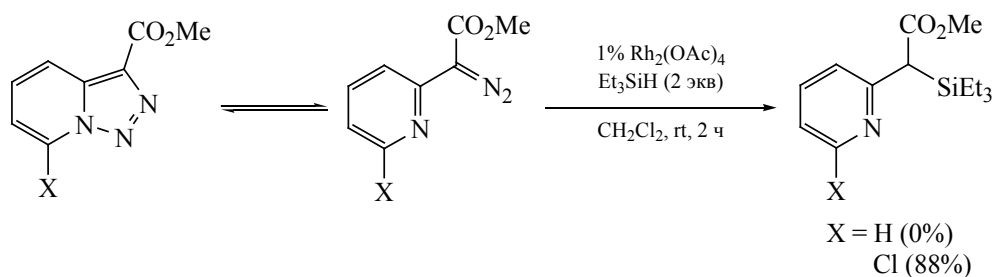


Схема 33



Первая попытка реализации подобного подхода заключалась в превращении триазольного цикла в пиррольный в результате реакции родиевого карбеноида с избытком фенилацетилена (схема 34) [58]. Однако использование $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ приводило к смеси целевого индолизина и изомерного пиридилциклопропена. Замена катализатора на более электрофильный гептафторбутират родия(II) позволила повысить хемоселективность процесса и получить индолизины с хорошими выходами (57–85%). Метод был успешно применен к терминальным винил- и арилацетиленам, однако оказался неэффективен в случае алифатических 1-алкинов.

Применение катализатора $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$ позволило изменить направление реакции триазолопиридинов с терминальными ацетиленами и осуществить селективный синтез пиридилзамещенных циклопропенов (схема 35) [59]. Кроме того, были найдены мягкие условия для перегруппировки полученных соединений в региоизомерные индолизины. Так, в присутствии катализатора Уилкинсона происходит образование 1,3-дизамещенных индолизинов, а при использовании CuI образуются 1,2-дизамещенные изомеры. Преимуществами

данного дивергентного подхода являются исключительная региоселективность и высокие выходы на стадии циклоизомеризации, а также применимость, в том числе, к алифатическим алкинам.

Другим примером Rh-катализируемого трансаннелирования является взаимодействие триазолопиридинов с нитрилами, в результате которого триазольный цикл превращается в имидазольный (схема 36) [58]. Реакция протекает в толуоле в присутствии 1% $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ при температуре 60°C и приводит к имидазо[1,5-*a*]пиридинам с выходами 51–89%. Стоит отметить широкий круг возможных субстратов, среди которых арил-, алкил- и алкенилнитрилы.

Предполагается, что трансаннелирование с участием ацетиленов и нитрилов протекает по аналогичным механизмам (схема 37) [58]. Таутомеризация триазолопиридина приводит к раскрытию триазольного кольца и образованию диазоимина, который при действии карбоксилата родия теряет молекулу азота. Дальнейшие превращения родиевого карбеноида могут осуществляться двумя путями (А и В). Первый (путь А) –

Схема 34

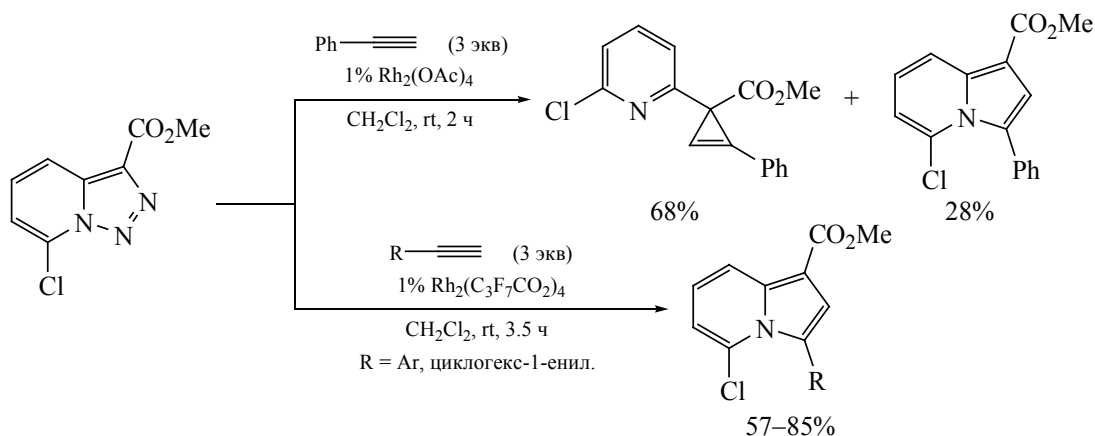
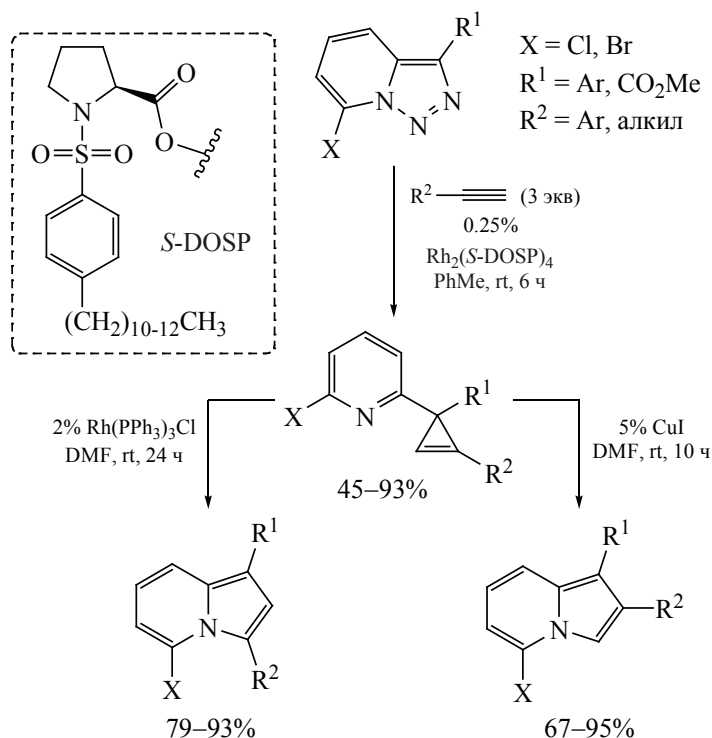


Схема 35

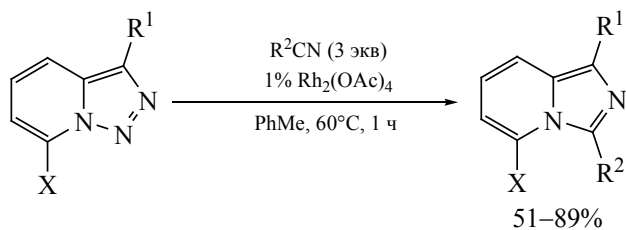


нуклеофильная атака нитрила или алкина, в результате которой образуется бетаин, претерпевающий гетероциклизацию в имидазопиридин или индолизин соответственно. Второй механизм (путь **B**) начинается с [2+2]-циклоприсоединения. Далее металациклобутен, который также может образовываться из бетаина, раскрывается в родивый карбеноид, после чего происходит бл-электроциклизация и восстановительное элиминирование. В 2017 г. было проведено квантовохимическое исследование альтернативных механизмов, подтвердившее реализуемость пути **A** с участием бетаина [60]. Согласно расчетным данным, после образования металациклобутена (путь **B**) следует

быстрая стадия восстановительного элиминирования, ведущая к циклопропену.

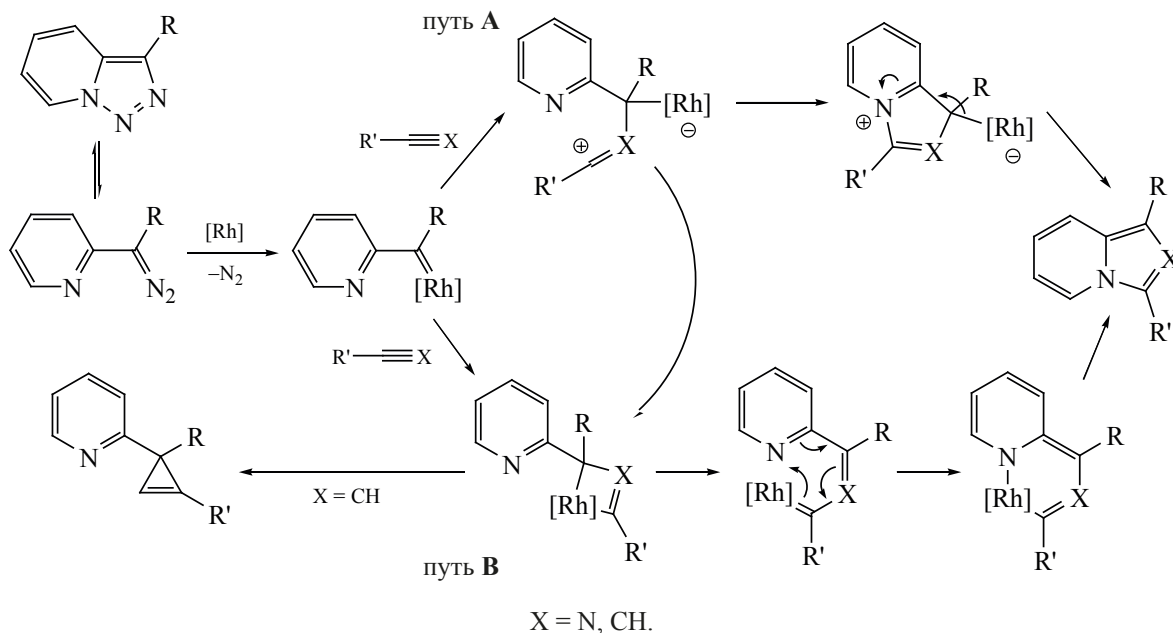
Превращение триазолопиридинов в 3-винилиндолизины было осуществлено с помощью 3-стадийного one-pot процесса с участием сопряженных диенов (схема 38) [61]. На первой стадии в присутствии октаноата родия(II) происходит циклопропанирование концевой двойной связи диена. Далее при катализе $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ полученный винилциклопропан вступает в перегруппировку, сопровождающуюся промежуточным образованием аллильного комплекса палладия и приводящую к 2,3-дигидроиндолизину. На последней стадии осуществляется окислительная ароматизация гете-

Схема 36



$X = \text{Cl, Br, OMe; } R^1 = \text{CO}_2\text{Me, 4-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4;$
 $R^2 = \text{Ar, Bn, алкил, циклогекс-1-енил.}$

Схема 37



роцикла при действии диоксида марганца. Метод применим к монозамещенным 1,3-диенам и позволяет получать целевые индолизины с суммарным выходом 42–75%.

В 2014 г. родиевый катализ был успешно использован для внедрения пиридилкарбенов в N–H связь достаточно слабых азотных нуклеофилов (схема 39) [62]. В присутствии 1% $Rh_2(esp)_2$ в реакцию эффективно вступают первичные амиды,

карбаматы, а также *N*-фенилмочевина и метансульфонамид. Высокая температура синтеза (120°C) обеспечивает возможность использования менее активированных триазолопиридиноов, не содержащих атома галогена в 7 положении и электроноакцепторной группы в 3 положении. При увеличении загрузки катализатора до 3% в реакцию вступают также различные анилины и некоторые слабоосновные α -CF₃-замещенные алифатические амины. Полученные *N*-пиколиламидаы могут подвергаться

Схема 38

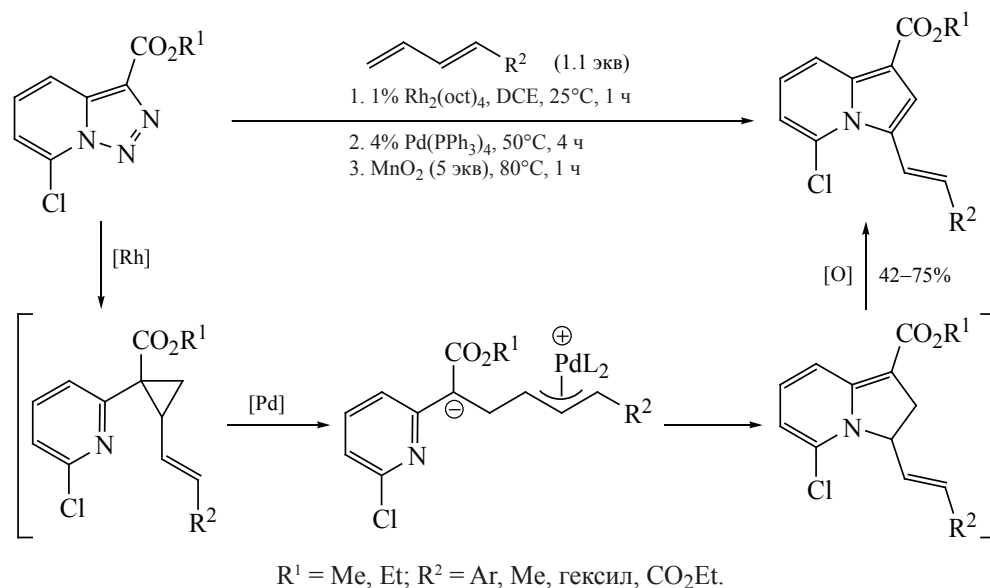
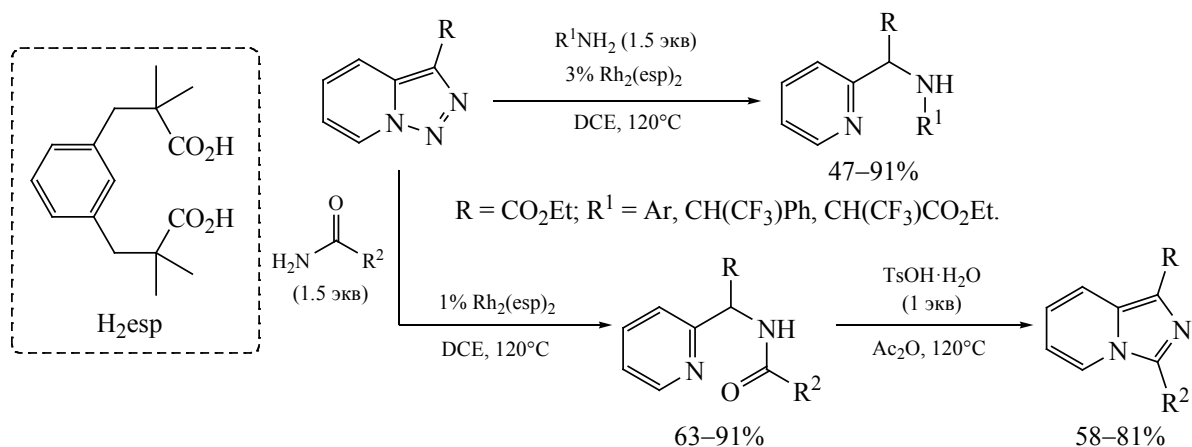


Схема 39



R = CO₂Et, CO₂Me, Ph, 4-MeOC₆H₄, Me;
R² = Pr, CH₂CN, Ph, CH=CH₂, O^t-Bu, OBn, OPh, NHPH.

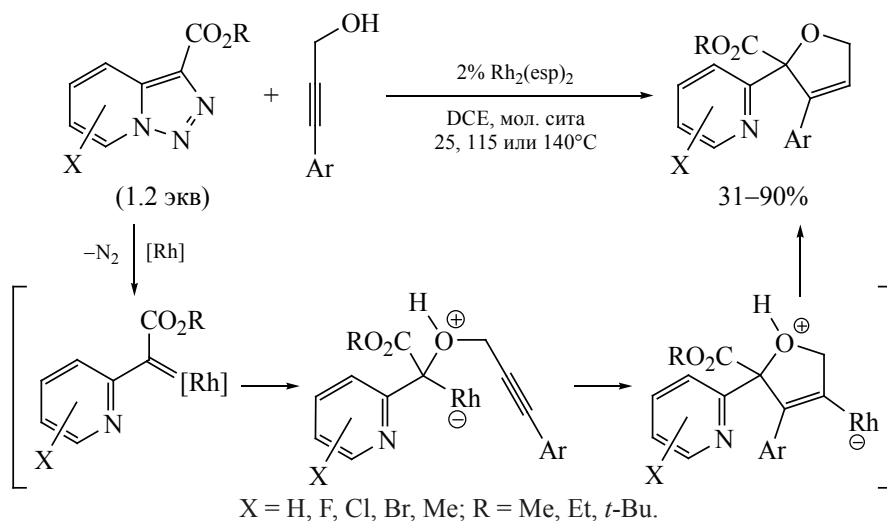
R = CO₂Et, Ph, Me;
R² = Pr, Ph, стирол.

внутримолекулярной циклизации при нагревании с TsOH и уксусным ангидридом. Данный подход был осуществлен в варианте *one pot* и представляет собой альтернативный способ трансаннелирования триазолопиридинов с образованием имидазо[1,5-*a*]пиридинов.

В 2019 г. предложен метод получения пиридилзамещенных 2,5-дигидрофуранов с помощью Rh-катализируемой реакции триазолопиридинов с 3-арилпропаргильовыми спиртами в результате формального (4+1)-циклоприсоединения (схема 40) [63]. Реакция протекает в присутствии 2% Rh₂(esp)₂ и молекулярных сит (4Å) в дихлорэтане

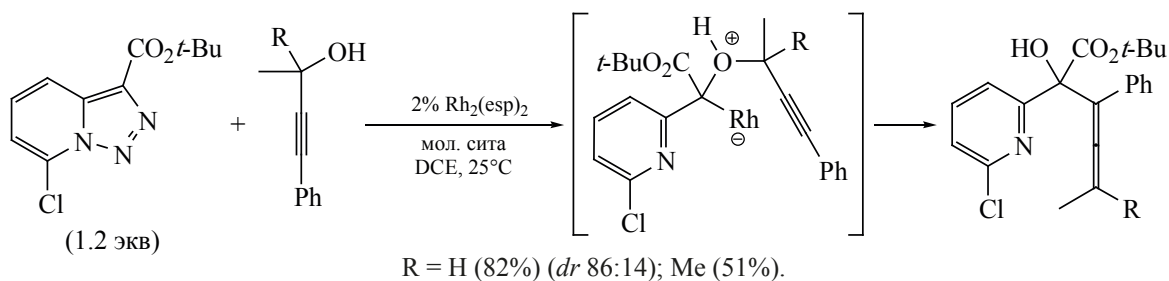
при температуре от комнатной до 140°C в зависимости от склонности триазола к переходу в диазоформу. Согласно предполагаемому механизму, родиевый карбеноид взаимодействует со спиртом с образованием оксониевого илида, после чего происходит циклизация посредством внутримолекулярного карбометаллирования алкина. Данный метод эффективен в случае первичных пропаргильовых спиртов и приводит к дигидрофуранам с выходами до 90%. При использовании вторичного и третичного спиртов оксониевый ирид претерпевает [2,3]-сигматропную перегруппировку и превращается в аллен, не вступающий в гетероциклизацию в условиях реакции (схема 41).

Схема 40



X = H, F, Cl, Br, Me; R = Me, Et, *t*-Bu.

Схема 41



В 2020 г. несколько научных групп провели исследование Rh-катализируемого взаимодействия триазолопиридинов с некоторыми *N*-нуклеофилами, обнаружив ряд новых необычных превращений. Так, реакция с бициклическим азиридином приводит к непредельному имину в результате хелетропной фрагментации промежуточно образующегося азиридиниевого илида (схема 42) [64]. Данное превращение описано лишь на единственном примере, поскольку цель авторов заключалась в расширении трехчленного цикла для получения конденсированного производного дегидропиперидина. Квантовохимические расчеты подтверждают неблагоприятность изначально предполагавшегося реакционного пути, который

должен был приводить к нарушению ароматичности пиридинового цикла.

Более успешным и синтетически полезным оказалось взаимодействие триазолопиридинов с *2H*-азиринами (схема 43) [65]. В этом случае перегруппировка соответствующих илидов приводит к 2-азабутадиенам, претерпевающим 1,6-электроциклизацию с образованием неароматических *4H*-пиридо[1,2-*a*]пиазинов. Природа заместителей оказывает существенное влияние на степень обратимости последней стадии, и в ряде случаев конечные продукты находятся в равновесии с ациклическими изомерами. При наличии бензильного заместителя в 3-м положении триазолопи-

Схема 42

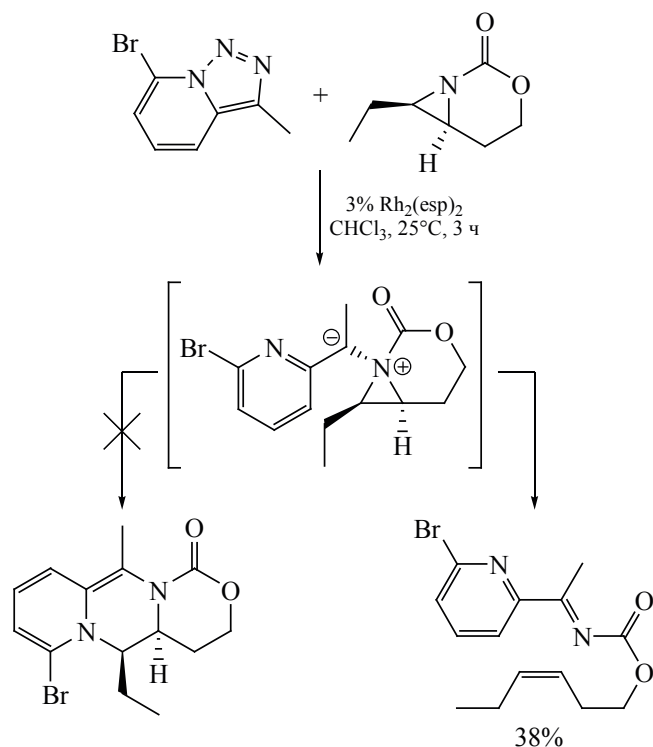
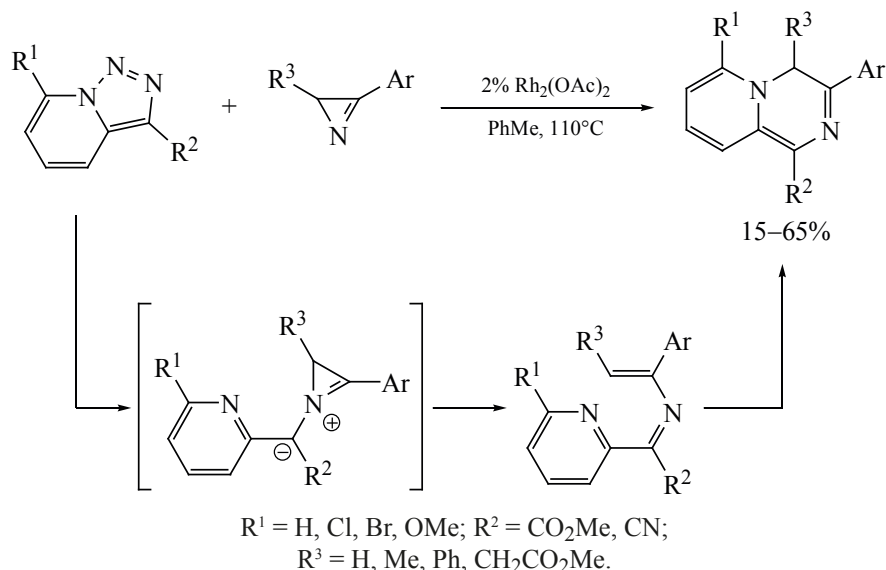


Схема 43



ридина электроциклизация происходит с участием карбонильной группы, не затрагивая ароматический гетероцикл, и приводит к 2*H*-1,4-оксазину (схема 44).

Взаимодействие 2-ацилоксипиридинов с родиевыми карбеноидами, генерируемыми путем перехвата диазоформы триазолопиридинов, сопровождается 1,4-миграцией ацильной группы (схема 45) [66]. Нуклеофильный атом углерода промежуточно образующегося пиридиниевого илида внутримолекулярно присоединяется по карбонильной группе, давая пятичленный бетаин, который раскрывается и превращается в конечный продукт. Синтез осуществляется в присутствии 2% $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ при температуре 90°C, при этом эффективность реакции сильно зависит от выбора растворителя, наиболее оптимальным из которых является циклопентан. Данный метод позволил получить большую серию целевых *N*-замещенных 2-пиридонов с выходами 33–93% в результате ми-

грации не только ацильных, но также алкокси- и аминокарбонильных групп.

КАТАЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ Rh(III)

Использование комплексов родия(III) позволило вовлечь триазолопиридины в каталитические процессы образования новых C–C-связей при направленной CН-активации ряда ароматических соединений. Первым примером успешной реализации данной методологии является работа, опубликованная в 2015 г. группами Штрассерта и Глориуса [67]. Триазолопиридины, содержащие сложноэфирную группу в 3-м положении, взаимодействуют с 2-арилпиридинами при температуре 140°C в трифторэтаноле в присутствии катализатора на основе катионного комплекса $\text{Cp}^*\text{Rh}^{\text{III}}$ ($\text{Cp}^* = \eta\text{-C}_5\text{Me}_5$) (схема 46). Данная реакция позволяет с высокими выходами (50–99%) получать пиридилзамещенные изохинолиноны, проявляющие флуоресцентные свойства и исследованные в ка-

Схема 44

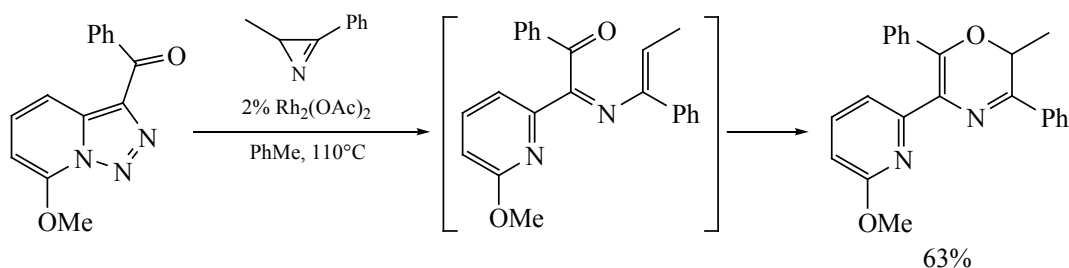
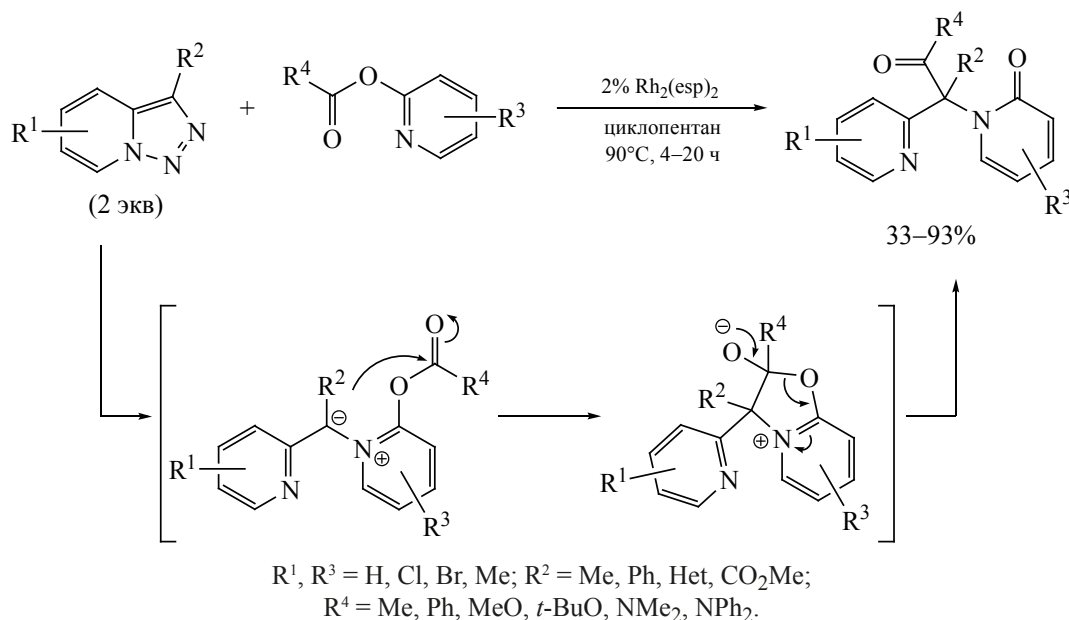


Схема 45



честве сенсоров на катионы металлов. Несколько ранее тем же коллективом был разработан аналогичный процесс с участием α -диазокарбоксилатов, катализируемый более доступным комплексом на основе $\text{Sr}^*\text{Co}^{\text{III}}$ [68], однако в реакции с триазолопиридинами кобальтовые катализаторы оказались не эффективны.

Пиридиновое кольцо выполняет роль направляющей группы, обеспечивающей региоселективность C-H -активации за счет образования катионно-металлацикла (схема 47). Согласно предложенному механизму, триазолопиридин выступает прекурсором родиевого карбеноида, после образова-

ния которого происходит миграционное внедрение и расширение родацикла. Протодеметаллирование приводит к продукту сочетания, который претерпевает циклизацию и превращается в конечное соединение. Вопреки изначальным опасениям авторов, связанным с возможным отравлением катализатора за счет нежелательного хелатирования с продуктом, родиевый комплекс выступил в качестве кислоты Льюиса, облегчающей замыкание цикла при внутримолекулярном ацилировании пиридина сложным эфиром.

Другим примером реализации синтетической стратегии, основанной на Rh(III) -катализируемой

Схема 46

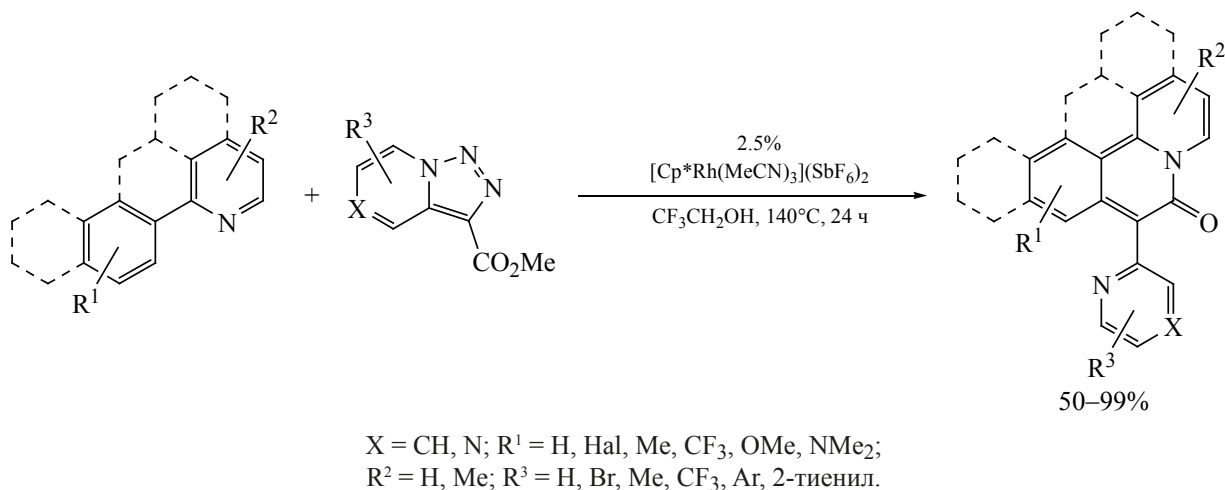
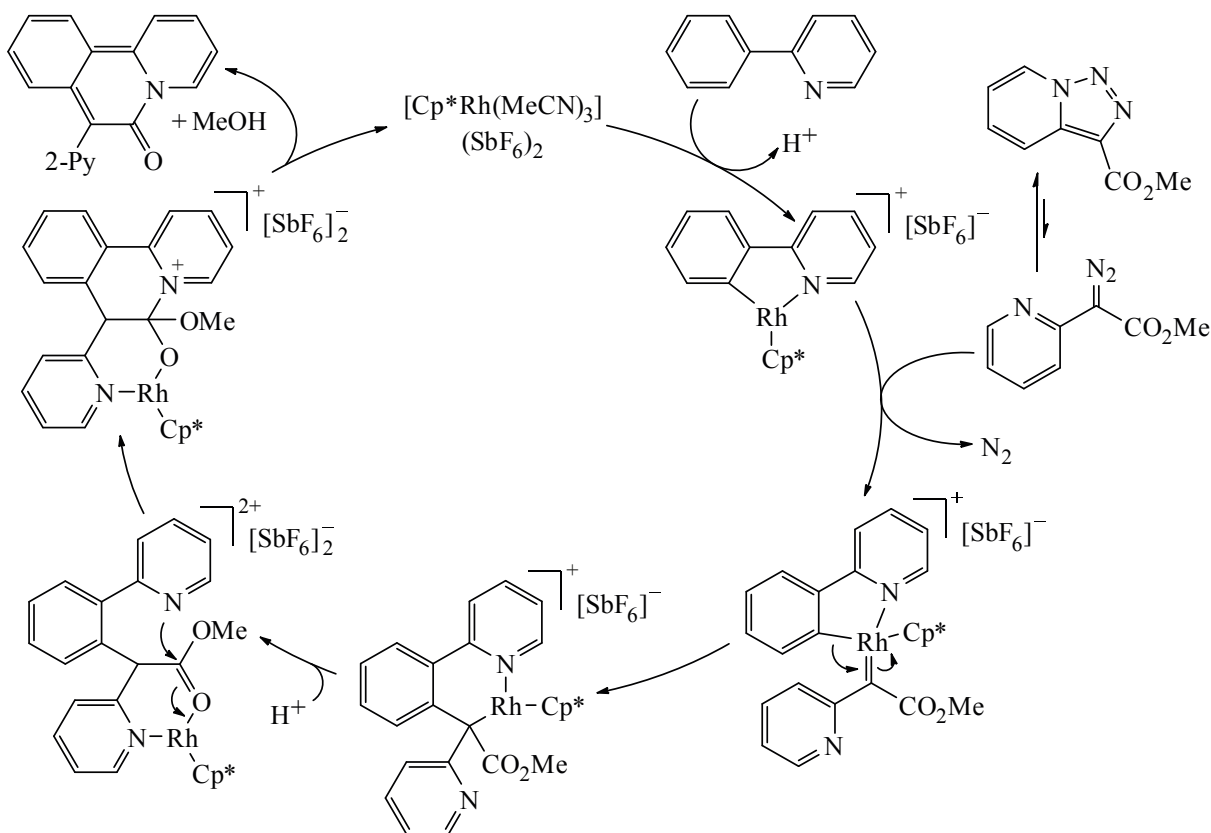


Схема 47



СН-активации с последующей внутримолекулярной лактализацией, является работа по синтезу пиридилзамещенных 1,2-бензотиазинов (схема 48) [69]. В этом случае в качестве направляющей группы выступает сульфоксиминовый фрагмент. Катионный комплекс $\text{Cp}^*\text{Rh}^{\text{III}}$ катализирует реакцию в толуоле при температуре 100°C в присутствии 1 экв NaOAc . Метод позволяет получать целевые 1,2-бензотиазины с хорошими выходами (50–99%), однако круг вовлеченных в реакцию

триазолопиридинов ограничен лишь наиболее активными 7-галогензамещенными производными.

Практически аналогичные условия пригодны и для *орто*-направленного внедрения родиевых металлокарбеноидов, генерируемых *in situ* из триазолопиридинов, в СН-связь *N*-ацилбензолсульфонамидов (схема 49) [70]. В силу низкой нуклеофильности атома N сульфонида, лактализация не наблюдается, и реакция останавливается на

Схема 48

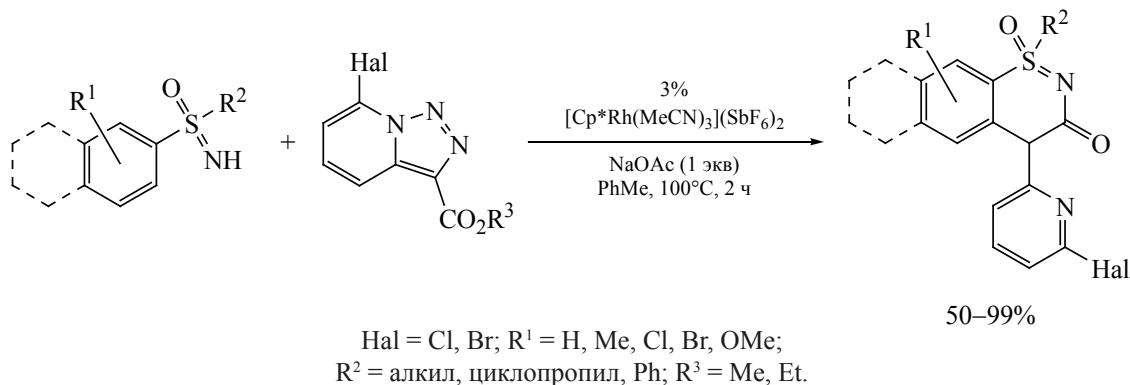
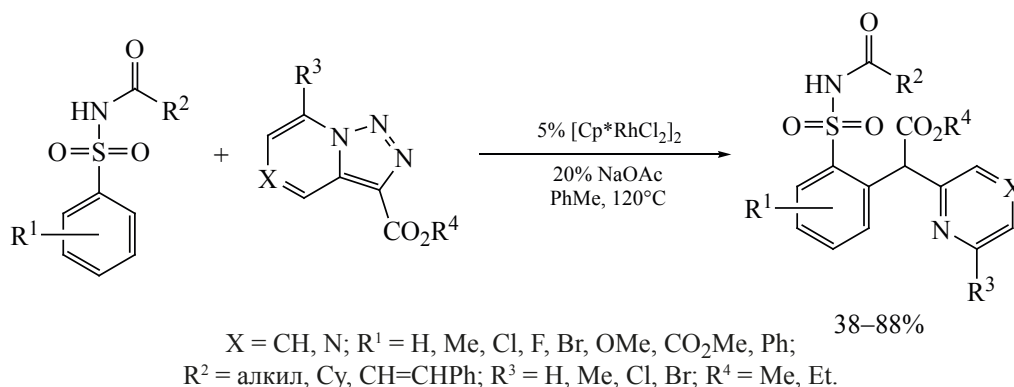


Схема 49



стадии C–C-сочетания. Любопытно, что, в отличие от предыдущих примеров, оптимальным катализатором оказался $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$, при этом активация комплекса путем добавления солей серебра лишь ухудшает протекание реакции вплоть до полного подавления.

В 2019 г. в качестве нового субстрата для Rh(III)-катализируемой C–H-активации с участием триазолопиридинов были исследованы *N*-ариламидины (схема 50) [71]. В этом случае реакция завершается гетероциклизацией, сопровождающейся элиминированием аммиака, и приводит к 3*H*-индолам. Эффективность данного подхода сильно зависит от природы заместителей в ароматическом кольце амидина. Так, электроноакцепторные группы облегчают протекание реакции (выходы 69–97%), в то время как при наличии электронодонорных заместителей выходы резко снижаются до 35–47%.

КАТАЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ Cu

В химии диазосоединений комплексы меди часто выступают весьма привлекательной альтернативой по отношению к очень дорогим родиевым

катализаторам. Тем не менее, на настоящий момент известно не так много примеров эффективно-го использования медных катализаторов для генерации карбеноидов из триазолопиридинов. Первая успешная попытка реализации данного подхода проведена группой Геворгияна в 2015 г. на примере трансанелирования с участием терминальных ацетиленов (схема 51) [72]. Медный катализ неожиданно решил одну из ключевых проблем, а именно, значительно расширил круг возможных субстратов. В то время как родиевые катализаторы эффективны лишь при наличии активирующих групп в 3 и 7 положениях триазолопиридина, использование комплекса $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ позволило преодолеть эти ограничения. Кроме того, данный метод применим не только к арил-, но и алкилацетиленам, а также не требует использования инертной атмосферы. В то же время, по сравнению с родиевым катализом, реакция протекает в более жестких условиях при температуре 130°C в толуоле и при гораздо более высоких нагрузках катализатора (15 вместо 1%). Однако, несмотря на эти недостатки, совокупность вышеперечисленных пре-

Схема 50

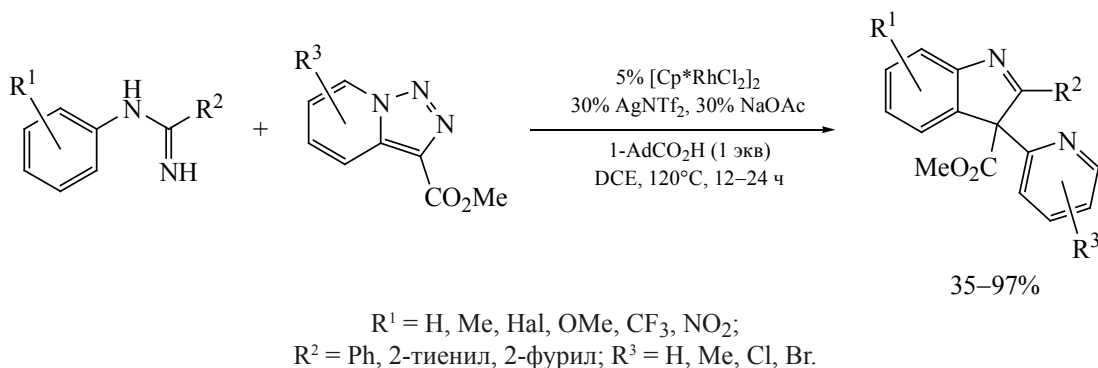
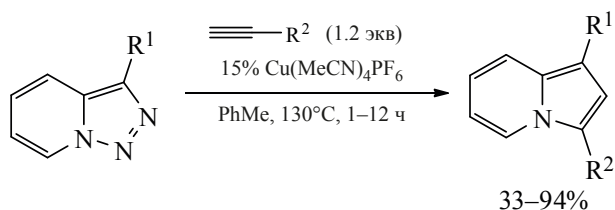
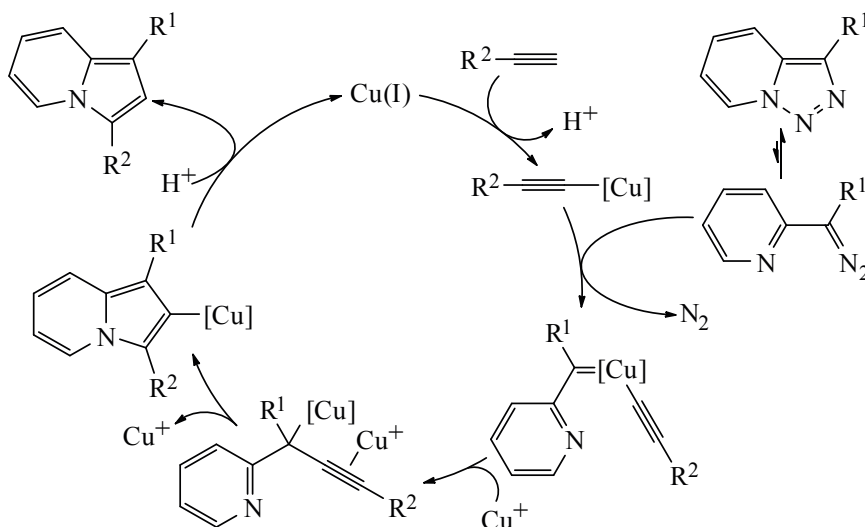


Схема 51



$\text{R}^1 = \text{CO}_2\text{Et}, \text{Ph}, \text{Me}, \text{H};$
 $\text{R}^2 = \text{Ar}, 3\text{-тиенил}, \text{Bn}, \text{Cy}, \text{алкил}.$



имущество делает этот метод синтеза индолизинов вполне конкурентоспособным. Согласно одному из предложенных механизмов, ацетиленид меди превращается в карбеновый комплекс, претерпевающий миграционное внедрение. Образующийся 2-пропаргилпиридин вступает в циклоизомеризацию в результате электрофильной активации алкина при координации с Cu^+ , давая индолизин после протоннолиза.

В 2015 г. был разработан внутримолекулярный вариант трансаннелирования триазолопиридинов с участием ацетиленов [73]. Синтез осуществляется при температуре 140°C в DCE в присутствии $15\% \text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$ и приводит к конденсированным полициклическим системам на основе индолизина (схема 52). В отличие от межмолекулярной реакции, данный метод эффективен для интернальных алкинов, особенно арил- и гетарилзамещенных (выходы до 95%). Отмечается, что в случае некоторых субстратов реакция может катализироваться кислотами Льюиса, в частности, $\text{In}(\text{OTf})_3$ и TIPSOTf . Это позволяет предположить, что,

помимо известного «карбенового» механизма, существует альтернативный путь, представляющий собой катионный процесс.

В 2016 г. предложен медь-катализируемый метод получения имидазопиридинов, основанный на перехвате диазоиминной формы первичным амином и последующем окислительном аннелировании (схема 53) [74]. Подход применим к различным бензиламинам, фурфуриламину и циклопропилметиламину, хотя и требует высокой температуры 150°C и достаточно большой загрузки катализатора (20% CuI). При увеличении количества CuI с 20 до 40% в реакцию, претерпевая декарбоксилирование, также вступают α -аминокислоты. Эта модификация позволяет получать не только 3-арил-, но и 3-алкилзамещенные имидазопиридины. Предполагаемый механизм основан на внедрении медного карбеноида в NH -связь, после чего полученный амин последовательно окисляется до имина и далее до аза-алленильного катиона, который циклизуется с образованием конечного продукта (схема 54).

Схема 52

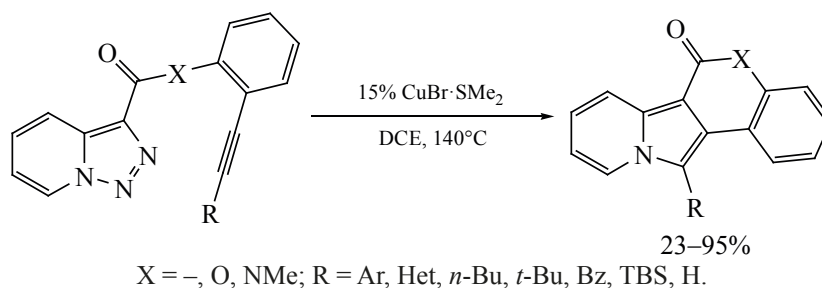
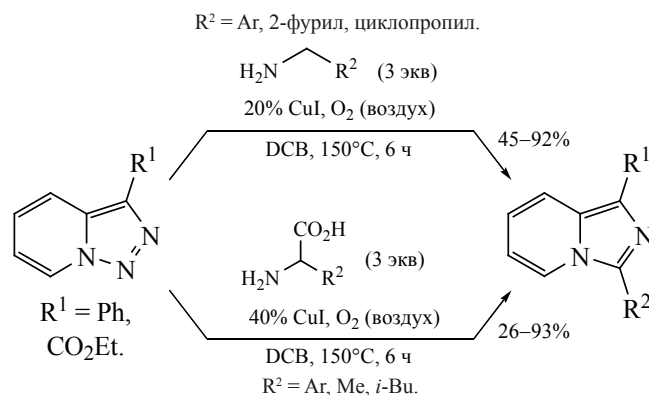


Схема 53



В 2018 г. медный катализ позволил впервые ввести триазолопиридины в реакцию образования связи С–Р (схема 55) [75]. При кипячении в диоксане в присутствии простого катализатора Cu(OAc)₂

происходит формальное внедрение пиридилкарбенов в Р–Н связь различных дизамещенных фосфиноксидов с выходами до 87%. Реакция также применима к метиловому эфиру фенилфосфино-

Схема 54

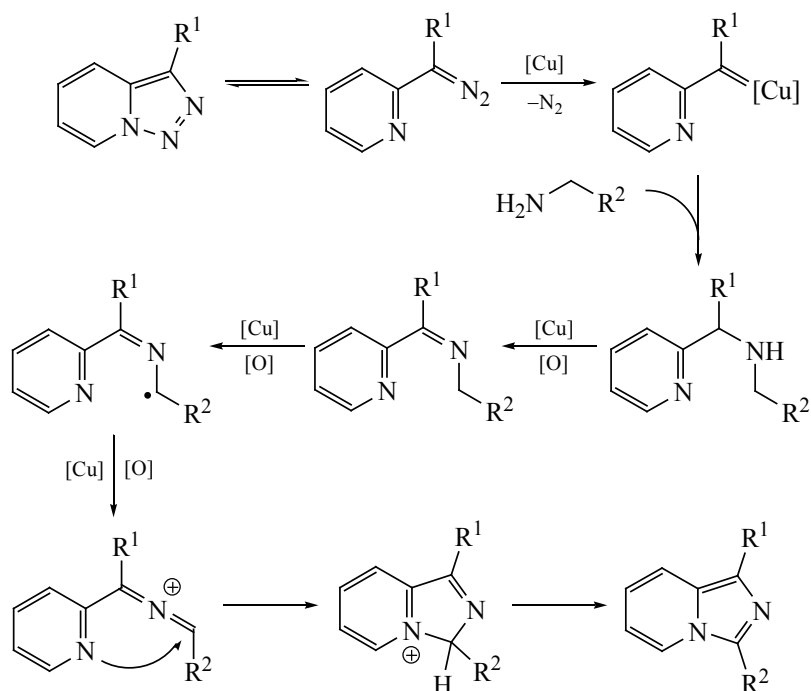
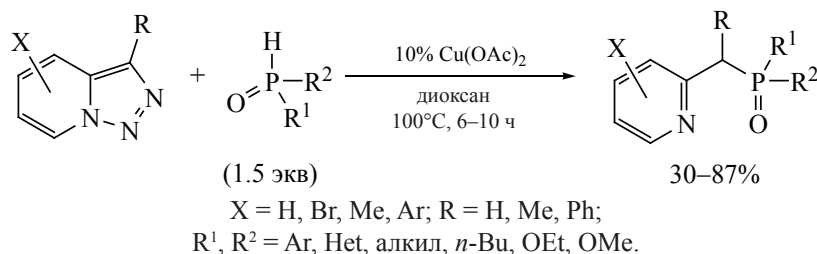


Схема 55



вой кислоты и диэтилфосфиту и приводит к целевым фосфорилированным пиколинам с выходами 53–66%.

КАТАЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ Pd

По сравнению с наиболее популярными Rh- и Cu-содержащими катализаторами, комплексы Pd реже применяются в химии диазосоединений и их различных прекурсоров. Эта тенденция справедлива и для соответствующих реакций с участием триазолопиридинов. Тем не менее, недавно было опубликовано несколько работ, демонстрирующих уникальный потенциал Pd катализаторов для развития этой химии.

Использование бикаталитической системы на основе соединений Pd(II) и Ni(II) позволило разработать эффективный метод синтеза 2-винилпиридинов в результате кросс-сочетания триазолопиридинов с арилбромидами (схема 56) [76, 77]. Продукт окислительного присоединения AgPdBr реагирует с диазоформой триазолопиридина с образованием палладиевого карбеноида. Далее происходит миграционное внедрения карбена по связи Ag–Pd, после чего алкильный комплекс претерпевает β-гидридное элиминирование, приводящее к конечному продукту. Ацетат никеля, согласно предположению авторов, выполняет роль кислоты Льюиса, необходимой для связывания с пиридиновым атомом азота и смещения таутомерного равновесия в сторону диазоиминной формы.

Интересно отметить, что реакция с участием 7-метокситриазолопиридина приводит к изомерному продукту сочетания (схема 57). В этом случае субстрат более склонен к переходу в диазоформу и поэтому успевает разложиться с образованием алкена, который далее вступает в реакцию Хека.

В отсутствие Ni(OAc)₂, а также при одновременном использовании более сильного основа-

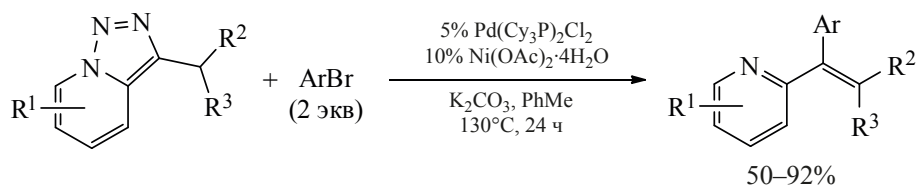
ния *t*-BuOK вместо K₂CO₃ происходит Pd-катализируемая CН-активация и арилирование триазолопиридина по 7-му положению. Это позволяет осуществлять последовательное региоселективное введение двух арильных групп, весьма эффективное, в том числе, при проведении данных стадий *in-one-pot* (схема 58). Первоначально триазолопиридин выполняет роль направляющей группы, обеспечивающей региоселективность палладирования и кросс-сочетания, после чего триазольный цикл раскрывается для генерации металлокарбеноида.

В 2019 г. Pd-катализируемая CН-активация триазолопиридинов была объединена с окислительным разложением диазоформы до кетона (схема 59) [78]. Реакция протекает на воздухе в присутствии 10% Pd(OAc)₂ и 2 экв Ag₂CO₃ в толуоле при температуре 120°C и позволяет получать целевые 2-ацил-6-арилпиридины с выходами 26–85%. Окисление диазогруппы не требует присутствия Pd и, согласно предположению авторов, протекает через промежуточное образование карбенового комплекса Ag.

Необычное превращение было обнаружено при нагревании триазолопиридинов в уксусном ангидриде в присутствии 3% Pd(Ph₃P)₄ и 1.5 экв фенилиодозоацетата (схема 60) [42]. В результате данной реакции происходит формальное внедрение металлокарбеноида в связь C–O, приводящее к одновременному ацетилированию и ацетоксилированию субстрата. Предложенный механизм включает промежуточное образование оксониевого илида, претерпевающего перегруппировку с миграцией ацильной группы.

В 2021 г. палладиевый катализ был успешно применен для эффективной сборки полициклической системы пиридоизохинолинонов из триазолопиридинов и 2-(псевдо)галогенбензальдегидов

Схема 56



$R^1 = \text{H, Cl, F, Me, Ph, CF}_3, \text{OMe, CO}_2\text{Et};$
 $R^2 = \text{H, Me, Ph}; R^3 = \text{H, Me.}$

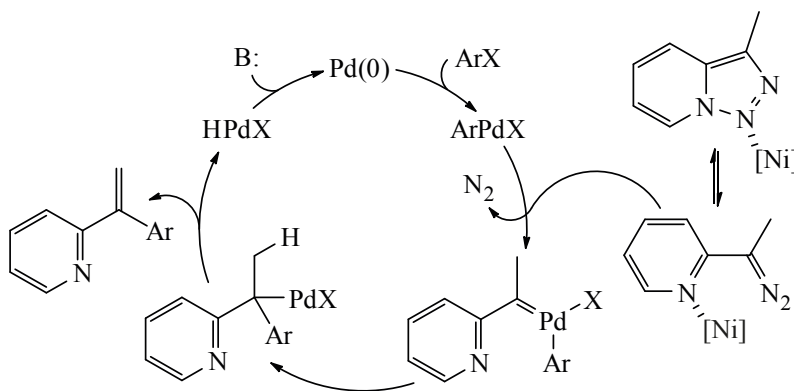


Схема 57

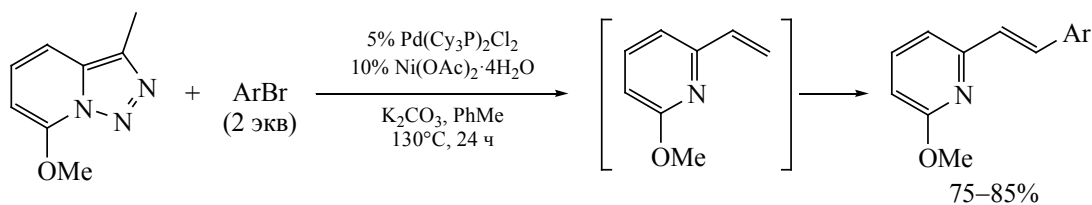


Схема 58

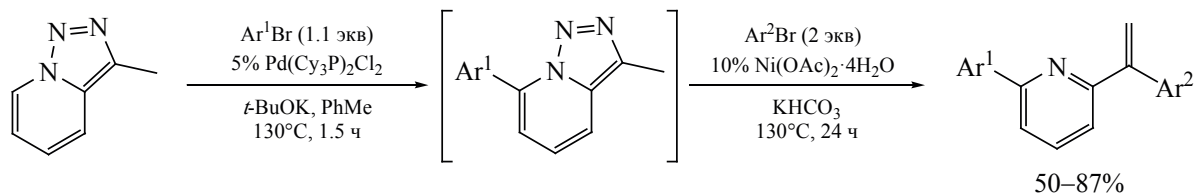
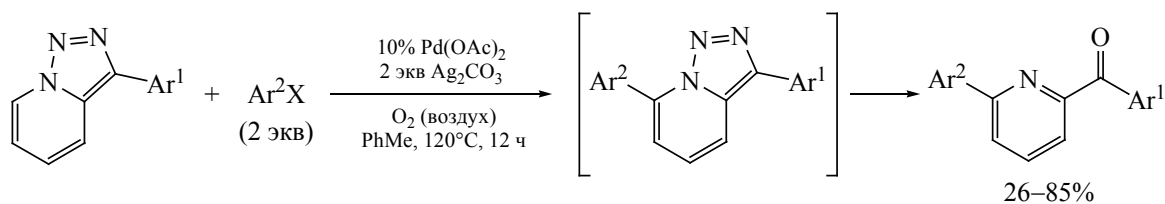
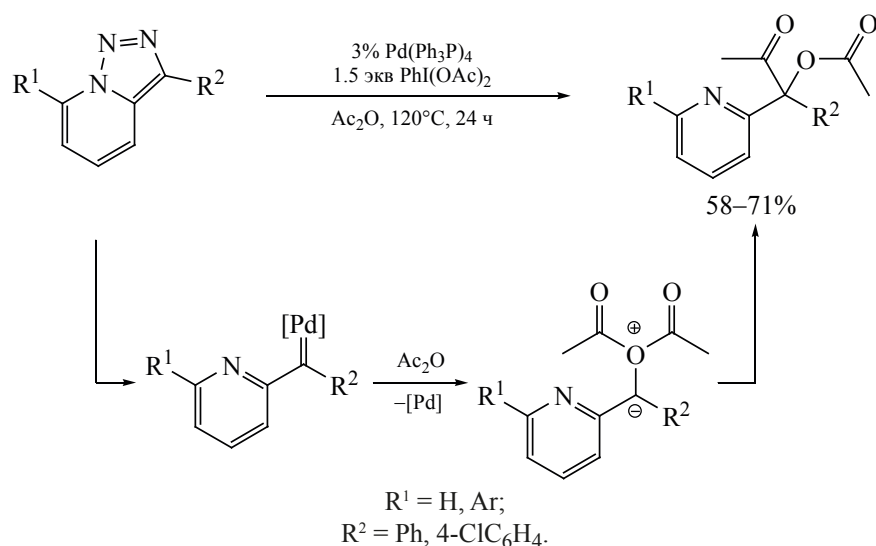


Схема 59



$X = \text{I, Br, Cl.}$

Схема 60



(схема 61) [79]. Наибольшую активность продемонстрировала каталитическая система на основе комплекса $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ в присутствии дополнительного бидентатного фосфина DPEphos. В качестве основных строительных блоков использованы трифлаты доступных салициловых альдегидов, а также 2-бромбензальдегиды. Отмечено, что среди триазолопиридинов подходящими субстратами являются лишь не имеющие заместителей в 3 положении. Представленный механизм включает стадии окислительного присоединения, образования карбенового комплекса и миграционного внедрения карбена. Дальнейшая циклизация может происходить по одному из двух альтернативных путей. Первый вариант (путь **A**) предполагает C-H активацию альдегидной группы и промежуточное образование ацильного комплекса Pd. Второй механизм (путь **B**) основан на изомеризации, приводящей к разрушению ароматичности пиридинового кольца, после чего азот присоединяется по карбонильной группе.

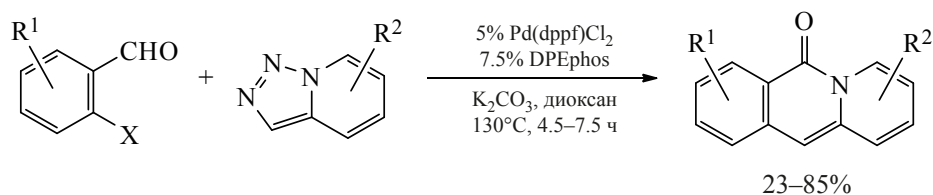
Вышеописанный Pd-катализируемый подход распространен также и на триазоло[5,1-*a*]изохинолины (схема 62) [79]. Это позволило разработать новый метод синтеза ряда алкалоидов протобербериновой группы, среди которых 8-оксипсевдопальматин и 8-оксипсевдоэпиберберин. Стоит отметить, что в этом случае аннелирование удалось осуществить при использовании более доступного катализатора $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$.

КАТАЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ ДРУГИХ МЕТАЛЛОВ

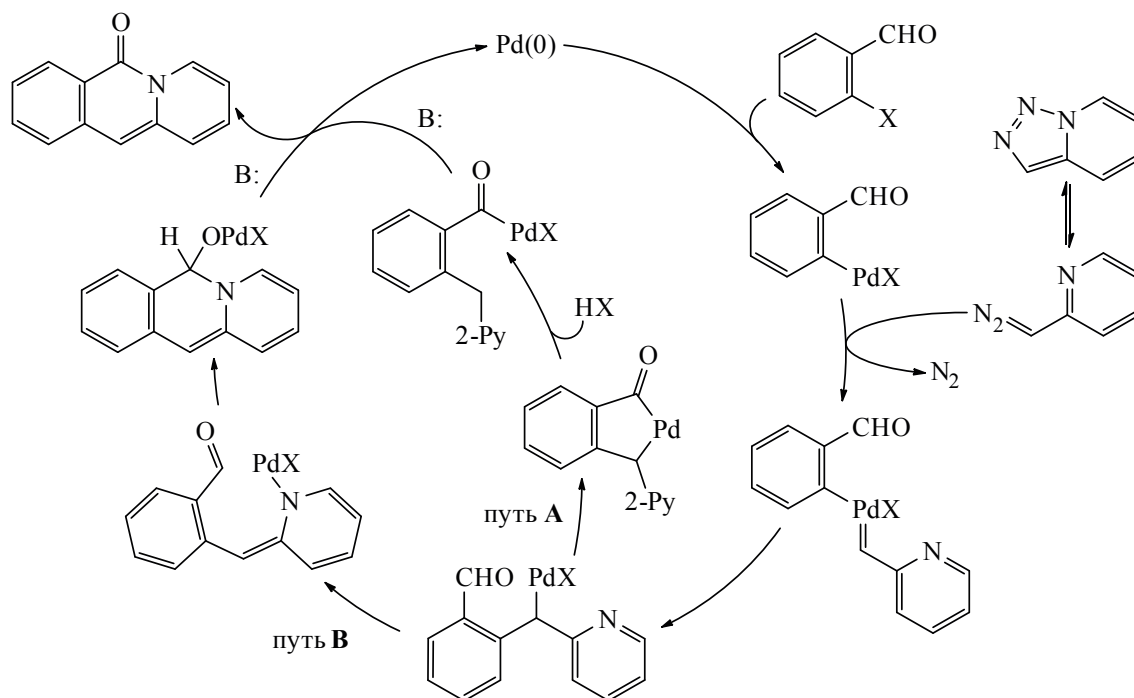
Помимо комплексов Rh, Cu и Pd, образовывать карбеноиды при действии триазолопиридинов способны и соединения некоторых других металлов. На настоящий момент известно лишь небольшое число примеров подобных реакций, сведения о которых представлены в данном разделе.

В 2018 г. в качестве нового катализатора для перехвата диазоформы триазолопиридинов исследован порфириновый комплекс $\text{Co}(\text{II})$ (схема 63) [80]. Известно, что подобные кобальтовые катализаторы демонстрируют необычную реакционную способность и при действии диазосоединений превращаются в карбеноиды, проявляющие свойства свободных радикалов [81, 82]. Использование $\text{Co}(\text{TPP})$ дало возможность разработать *one-pot* процесс, объединяющий синтез триазолопиридинов и последующее их превращение в индолизины по реакции с терминальными ацетиленами. Генерация триазолопиридинов происходит в результате взаимодействия тозилгидразина и 2-пиридилзамещенных альдегидов или кетонов в присутствии Cs_2CO_3 в бензоле при температуре 80–100°C. Стоит отметить, что комплексы Rh и Cu, ранее предложенные в качестве катализаторов для аналогичного синтеза индолизинов, оказались неэффективны в данном *one-pot* процессе. Предложенный механизм основан на взаимодействии генерируемого *in situ* (2-пиридил)диазо-

Схема 61



X = OTf, Cl, Br, I.



тана с Co(TPP) и образованием комплекса Co(III), проявляющего радикальный характер. Далее происходит присоединение к алкину, после чего винильный радикал претерпевает циклизацию, давая конечный продукт.

Аналогичные условия оказались пригодны и для циклопропанирования терминальных алке-

нов (схема 64) [80]. Возможности данного подхода продемонстрированы на примере реакций с участием стиролов и ряда электронодефицитных олефинов. Во всех случаях наблюдается преимущественное образование *транс*-изомеров (*dr* от 79:21 до >99:1), при этом наиболее высокая диастереоселективность характерна для циклопропанирования винилсульфонов.

Схема 62

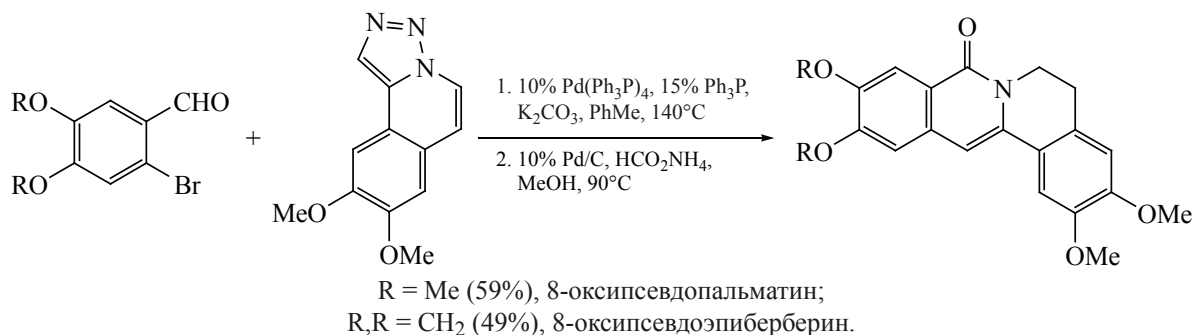
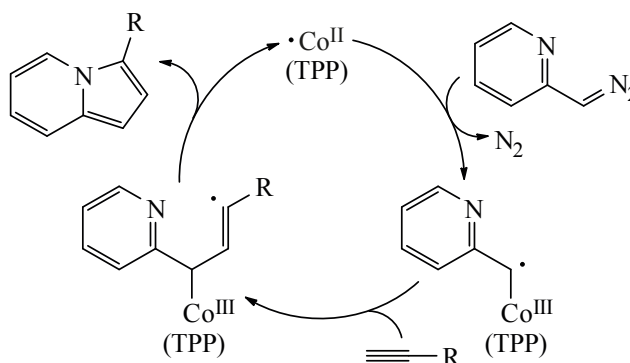
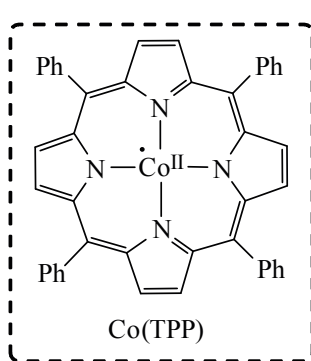
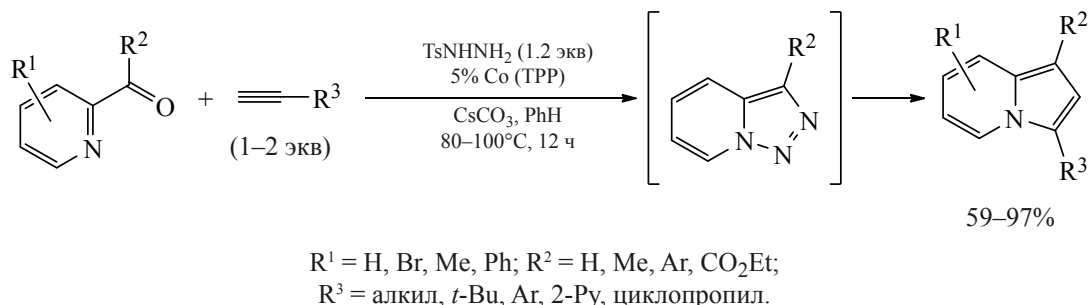


Схема 63



В 2020 г. катализатор Co(TPP) позволил ввести во взаимодействие с триазолопиридинами новый тип реакционных партнеров, содержащих атом серы [83]. Так, при действии избытка изотиоцианатов предложен новый подход к иминозамещенным триазолопиридинам (схема 65). Метод применим к широкому кругу изотиоцианатов, полученных из анилинов, алифатических аминов, а также эфиров природных аминокислот, однако приведенные примеры триазолопиридинов ограничены субстратами, содержащими в 3-м положении сложную эфирную группу. Подход распространен также и на синтез оксо-триазолопиридинов при использовании эфира ксантогената, претерпевающего в условиях реакции элиминирование по Чугаеву и выступающего прекурсором газообразного карбонилсульфида (OCS).

Уникальная реакционная способность 3-арил-триазолопиридинов по отношению к ряду электронообогащенных ароматических систем была обнаружена при катализе 20% $\text{In}(\text{OTf})_3$ в присутствии 2 экв трифторуксусной кислоты при температуре 130°C в дихлорбензоле (схема 66) [84]. Данная реакция позволяет конструировать каркас пиридо[1,2-*a*]индола с одновременным введением арильной группы. Метод применим для β -нафтола и его метилового эфира, антрацена и 1,3,5-триметоксибензола, приводя к целевым гетероциклам с выходами от умеренных до высоких (40–93%). Предполагается, что одним из интермедиатов реакции является карбеновый комплекс индия, а образование связи C–N происходит в результате аза-циклизации Назарова.

Схема 64

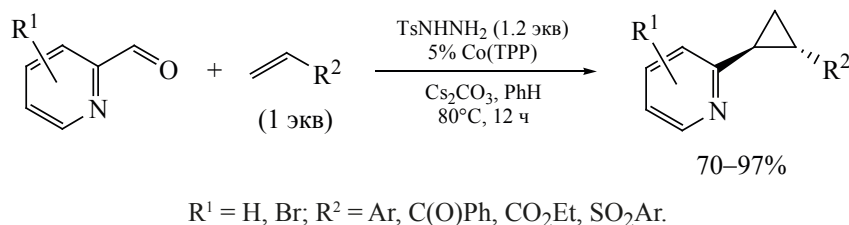
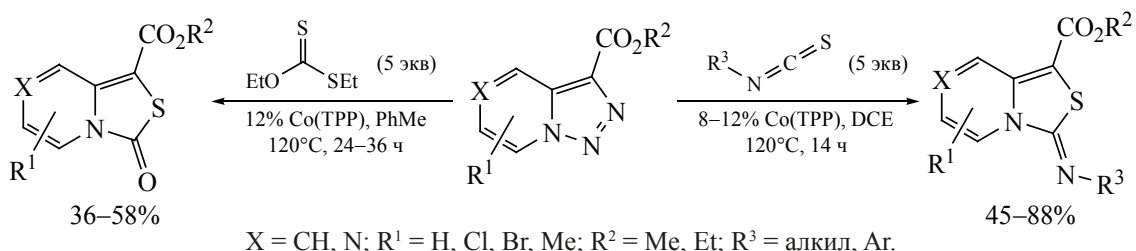


Схема 65



В 2020 г. предложен новый подход к пиридилзамещенным инденам, основанный на внутримолекулярной циклизации триазолопиридинов, содержащих в 3 положении стирольный фрагмент (схема 67) [85]. Реакция протекает в присутствии 5% AgOMs и 1 экв уксусной кислоты и представляет собой формальное внедрение пиридилкарбена в винильную C–H связь. Метод успешно использован для получения широкой серии инденов с высокими выходами вплоть до 98%. Обязательным требованием к структуре субстратов является наличие активирующего электроноакцепторного заместителя в 7 положении триазолопиридина. Ключевыми стадиями механизма, подтвержденного квантово-механическими расчетами, являются образование карбенового комплекса серебра и карбоциклизация, приводящая к образованию пятичленного цикла и временному нарушению ароматичности. Авторы полагают, что завершающая стадия переноса протона осуществляется при катализе AgOMs с участием следовых количеств воды, присутствующих в реакционной среде.

КАТАЛИТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИДИНОВ БЕЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТАЛЛОВ

На протяжении многих лет было известно, что триазолопиридины способны вступать в реакции с раскрытием цикла при действии кислот. Тем не менее, описанные примеры подобных реакций ограничивались простейшими превращениями, в частности, образованием 2-пиколилацетатов при кипячении в уксусной кислоте. Лишь недавно удалось показать, что кислоты Льюиса и Бренстеда можно эффективно использовать для активации триазолопиридинов в реакциях, которые ранее осуществлялись только при действии катализаторов на основе переходных металлов.

В 2016 г. продемонстрирована эффективность эфира трифтористого бора в качестве катализатора в реакции триазолопиридинов с нитрилами (схема 68) [86]. Помимо очевидной большей доступности по сравнению с весьма дорогими родителевыми катализаторами, другим выгодным отличии-

Схема 66

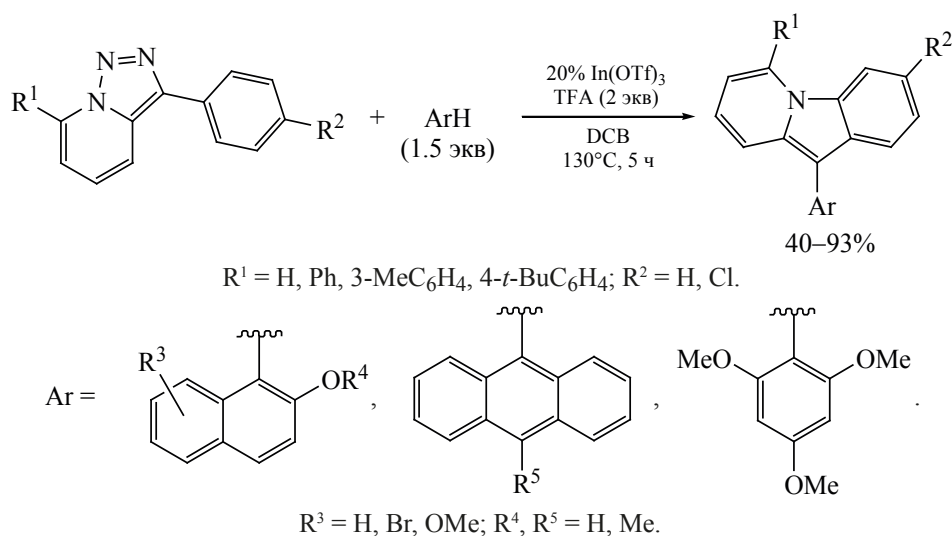


Схема 67

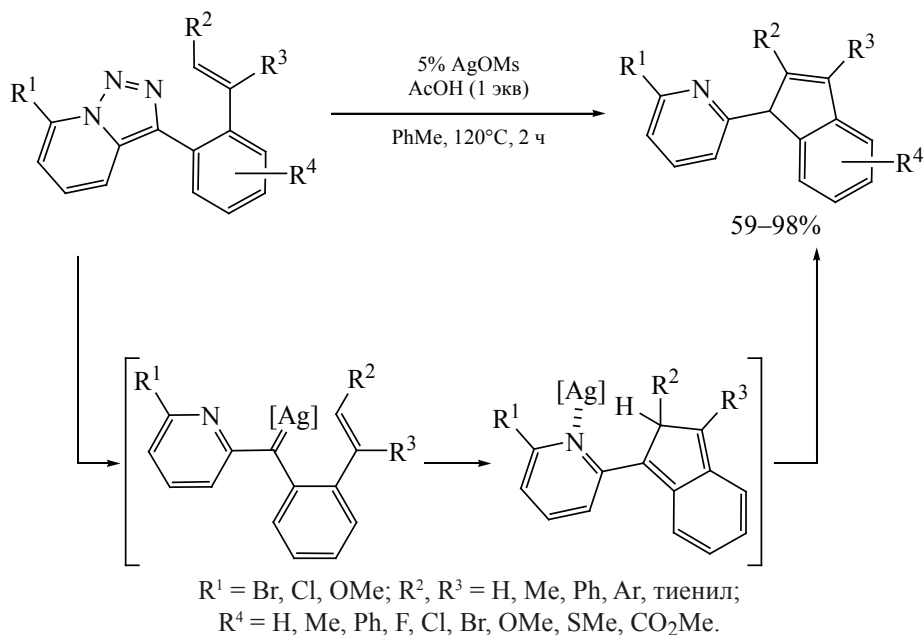
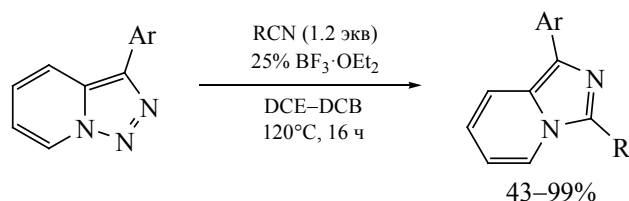


Схема 68

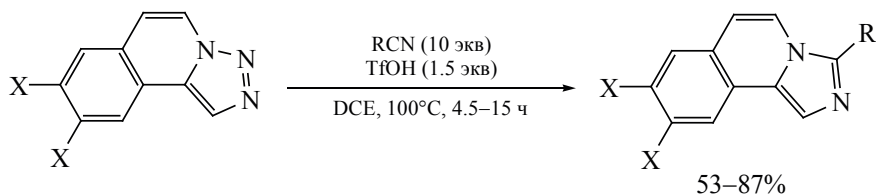


ем данного метода является применимость к субстратам, не имеющим активирующей акцепторной группы в 7-м положении. Несмотря на достаточно жесткие условия, метод пригоден для проведения реакции 3-арилтриазолопиридинов с разнообразными нитрилами алифатических, бензойных и тиофенкарбоновых кислот, приводя к имидазопиридинам с выходами от умеренных до почти количественных (43–99%).

В 2020 г. на примере триазолоизохинолинов продемонстрирована возможность осуществления

аналогичной реакции с нитрилами при использовании стехиометрических количеств кислоты Бренстеда (схема 69) [87]. Так, показана эффективность синтеза имидазоизохинолинов в присутствии 1.5 экв TfOH и большого избытка нитрила (10 экв). Помимо этого, при действии сильных протонных кислот (TfOH, HBF₄) триазолоизохинолины выступают в качестве алкилирующих реагентов в реакции Фриделя–Крафтса с рядом наиболее реакционноспособных ароматических и гетероароматических систем (схема 70), однако

Схема 69



$\text{X} = \text{H, OMe}; \text{R} = \text{Ph, Me, Pr}.$

Схема 70

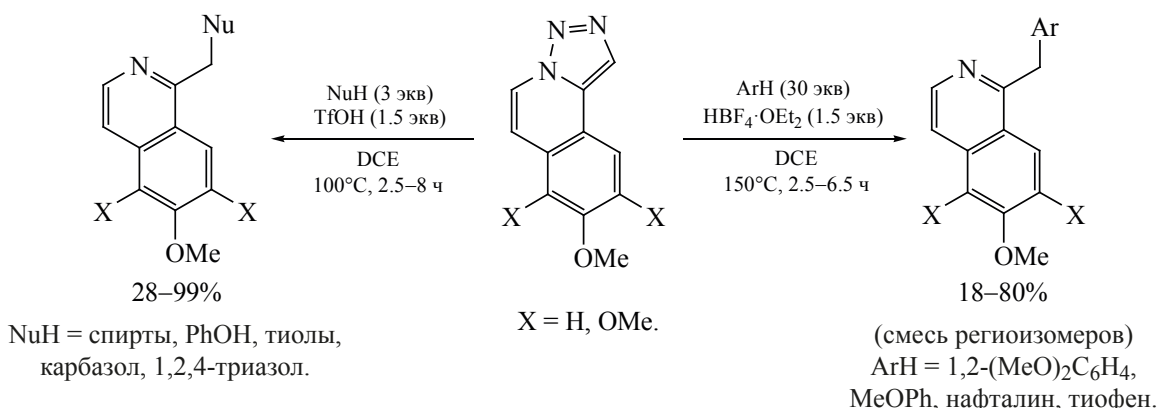
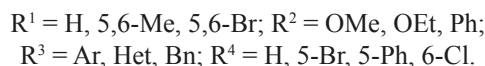
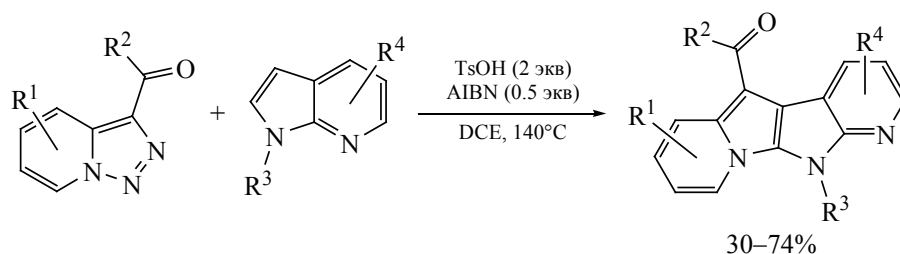


Схема 71



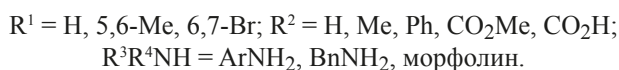
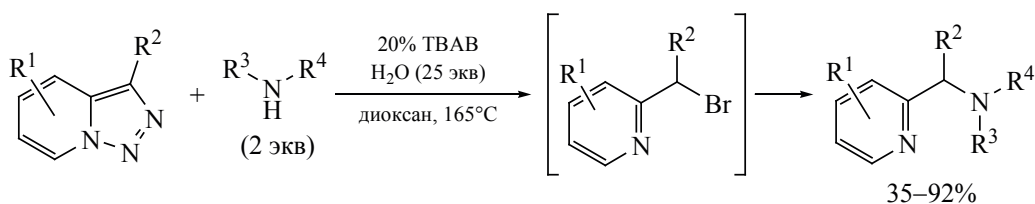
эти процессы, как правило, характеризуются довольно низкой региоселективностью. Более гладко в аналогичных условиях протекает алкилирование *O*- и *S*-нуклеофилов, среди которых спирты, фенол и тиолы. Авторы отмечают, что наличие электронодонорных метоксигрупп в изохинолиновом каркасе является необходимым для успешного протекания данных реакций.

В условиях кислотной активации триазолопиридинов при действии 2 экв TsOH предложен необычный метод аннелирования индолизинового фрагмента к 7-азаиндолу (схема 71) [88]. Необходимым компонентом реакционной смеси является AIBN, который выполняет роль окисли-

теля на стадии ароматизации гетероциклической системы. Метод неплохо работает при наличии карбонильного заместителя в 3-м положении триазолопиридина, однако не пригоден для 3-циано- и 3-метилзамещенных субстратов.

В 2019 г. предложен метод получения 2-пиколиламинов из триазолопиридинов, не требующий использования переходных металлов [89]. Реакция протекает при 165°C в диоксане в присутствии воды и каталитических количеств ТВАВ (схема 72). Процесс основан на промежуточном превращении диазоформы в соответствующий бромид, который далее вступает в нуклеофильное замещение при действии амина. С помощью данного

Схема 72



подхода проведено алкилирование очень широкой серии анилинов с выходами от умеренных до высоких (35–92%). В случае алифатических аминов, в частности, морфолина и бензиламина, метод показывает довольно низкую эффективность (выходы 35–40%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы наблюдается заметный всплеск интереса к химии [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]-пиридинов, вызванный способностью этих соединений претерпевать спонтанное электроциклическое раскрытие. Благодаря этому свойству, данные гетероциклы выступают удобными предшественниками таутомерных диазоиминов и соответствующих металлокарбеноидов в каскадных превращениях. С помощью катализаторов на основе Rh, Cu, Pd, Co и некоторых других металлов предложено множество эффективных подходов для трансформации триазоло[1,5-*a*]-пиридинов в разнообразные функционализированные азагетероциклы. Ряд реакций удастся осуществить и без использования переходных металлов при действии кислот Льюиса или Бренстеда либо при иницировании видимым светом. Синтетическая методология, рассмотренная в настоящем обзоре, имеет значительные перспективы для развития и, учитывая доступность триазоло[1,5-*a*]-пиридинов, должна найти более широкое практическое применение в ближайшем будущем.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (проект № 19-73-00184).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Котовщиков Юрий Николаевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2103-5985>

Волошкин Владислав Александрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6176-7059>

Латышев Геннадий Владимирович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0605-374X>

Белецкая Ирина Петровна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9705-1434>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ford A., Miel H., Ring A., Slattery C.N., Maguire A.R., McKerverey M.A. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9981–10080. doi 10.1021/acs.chemrev.5b00121
2. Doyle M.P., Duffy R., Ratnikov M., Zhou L. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 704–724. doi 10.1021/cr900239n
3. Gillingham D., Fei N. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4918–4931. doi 10.1039/C3CS35496B
4. Zhang Z., Wang J. *Tetrahedron.* **2008**, *64*, 6577–6605. doi 10.1016/j.tet.2008.04.074
5. Davies H.M.L., Alford J.S. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 5151–5162. doi 10.1039/C4CS00072B
6. Anbarasan P., Yadagiri D., Rajasekar S. *Synthesis.* **2014**, *46*, 3004–3023. doi 10.1055/s-0034-1379303
7. Bakulev V., Dehaen W., Beryozkina T. *Top. Heterocycl. Chem.* **2015**, *40*, 1–49. doi 10.1007/7081_2014_131
8. Jiang Y., Sun R., Tang X.-Y., Shi M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 17910–17924. doi 10.1002/chem.201601703
9. Li Y., Yang H., Zhai H. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 12757–12766. doi 10.1002/chem.201800689
10. Li W., Zhang J. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 11931–11945. doi 10.1002/chem.202000674
11. L'Abbe G., Van Stappen P., Toppet S. *Tetrahedron.* **1985**, *41*, 4621–4631. doi 10.1016/S0040-4020(01)82357-7
12. L'Abbé G., Luyten I., Vercauteren K., Dehaen W. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1993**, *102*, 683–684. doi 10.1002/bscb.19931021010
13. Kotovshchikov Y.N., Latyshev G.V., Navasardyan M.A., Erzunov D.A., Beletskaya I.P., Lukashev N.V. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4467–4470. doi 10.1021/acs.orglett.8b01755
14. Kotovshchikov Y.N., Latyshev G.V., Kirillova E.A., Moskalenko U.D., Lukashev N.V., Beletskaya I.P. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 9015–9028. doi 10.1021/acs.joc.0c00931
15. Gevondian G.A., Kotovshchikov Y.N., Latyshev G.V., Lukashev N.V., Beletskaya I.P. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 5639–5650. doi 10.1021/acs.joc.1c00115
16. Yadagiri D., Rivas M., Gevorgyan V. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 11030–11046. doi 10.1021/acs.joc.0c01652
17. Filippov I.P., Titov G.D., Rostovskii N.V. *Synthesis.* **2020**, *52*, 3564–3576. doi 10.1055/s-0040-1707254
18. Abarca B., Ballesteros R., Elmasnaouy M. *Tetrahedron.* **1998**, *54*, 15287–15292. doi 10.1016/S0040-4020(98)00955-7

19. Zimmerman H.E., Ignatchenko A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6635–6645. doi 10.1021/jo990323h
20. Frick J.J., Ly C.Q., Schwarz J.B. *Synthesis.* **2015**, *47*, 2593–2598. doi 10.1055/s-0034-1379932
21. Mine S., Kawamura S., Nakagawa K. *Synth. Commun.* **1976**, *6*, 69–74. doi 10.1080/00397917608072611
22. Prakash O., Gujral H.K., Rani N., Singh S.P. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 417–425. doi 10.1080/00397910008087337
23. Hirayama T., Ueda S., Okada T., Tsurue N., Okuda K., Nagasawa H. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4156–4162. doi 10.1002/chem.201302997
24. Xu P., Xu H.-C. *ChemElectroChem.* **2019**, *6*, 4177–4179. doi 10.1002/celec.201900080
25. Boyer J., Goebel N. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 304–305. doi 10.1021/jo01072a634
26. Shang Z.-H., Zhang Z.-X., Weng W.-Z., Wang Y.-F., Cheng T.-W., Zhang Q.-Y., Song L.-Q., Shao T.-Q., Liu K.-X., Zhu, Y.-P. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 490–496. doi 10.1002/adsc.202001052
27. Regitz M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1965**, *4*, 431. doi 10.1002/anie.196504311
28. Cai Y.-M., Zhang X., An C., Yang Y.-F., Liu W., Gao W.-X., Huang X.-B., Zhou Y.-B., Liu M.-C., Wu H.-Y. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 1481–1484. doi 10.1039/C9QO00071B
29. Abarca-González B. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2002**, *17*, 359–367. doi 10.1080/1475636021000005622
30. Jones G. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2002**, *83*, 1–70. doi 10.1016/S0065-2725(02)83003-3
31. Jones G., Abarca B. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2010**, *100*, 195–252. doi 10.1016/S0065-2725(10)10007-5
32. Jones G., Sliskovic D.R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4529–4530. doi 10.1016/S0040-4039(00)74542-4
33. Blanco F., Alkorta I., Elguero J., Cruz V., Abarca B., Ballesteros R. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 11150–11158. doi 10.1016/j.tet.2008.09.064
34. Abarca B., Ballesteros R., Mojarred F., Jones G., Mouat D.J. *J. Chem. Soc. Perkin I.* **1987**, 1865–1868. doi 10.1039/P19870001865
35. Bentabed-Ababsa G., Blanco F., Derdour A., Mongin F., Trécourt F., Quéguiner G., Ballesteros R., Abarca B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 163–169. doi 10.1021/jo801675h
36. Jones G., Mouat D.J., Pitman M.A., Lunt E., Lythgoe D.J. *Tetrahedron.* **1995**, *51*, 10969–10978. doi 10.1016/0040-4020(95)00652-O
37. Chiassai L., Adam R., Drechslerová M., Ballesteros R., Abarca B. *J. Fluor. Chem.* **2014**, *164*, 44–50. doi 10.1016/j.jfluchem.2014.05.001
38. Adam R., Abarca B., Ballesteros R. *Synthesis.* **2017**, *49*, 5059–5066. doi 10.1055/s-0036-1588525
39. Abarca B., Ballesteros R., Blanco F., Bouillon A., Collot V., Domínguez J.-R., Lancelot J.-C., Rault S. *Tetrahedron.* **2004**, *60*, 4887–4893. doi 10.1016/j.tet.2004.03.083
40. Abarca B., Aucejo R., Ballesteros R., Blanco F., García-España E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8101–8103. doi 10.1016/j.tetlet.2006.09.051
41. Liu S., Sawicki J., Driver T.G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3744–3747. doi 10.1021/ol301606y
42. Rawat D., Kumar R., Adimurthy S. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 7874–7879. doi 10.1002/ejoc.201901748
43. Tennant G., Vevers R.J.S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 671b–672. doi 10.1039/C3974000671B
44. L'abbé G., Godts F., Toppet S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 589–590. doi 10.1039/C39850000589
45. Aylward N., Winter H.-W., Eckhardt U., Wentrup C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 667–672. doi 10.1021/acs.joc.5b02639
46. Abarca B., Alkorta I., Ballesteros R., Blanco F., Chadlaoui M., Elguero J., Mojarred F. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3905–3910. doi 10.1039/B510535H
47. Boyer J.H., Wolford L.T. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2741–2743. doi 10.1021/ja01544a040
48. Jones G., Mouat D.J., Tonkinson D.J. *J. Chem. Soc. Perkin I.* **1985**, 2719–2723. doi 10.1039/P19850002719
49. Wentrup C. *Tetrahedron.* **1974**, *30*, 1301–1311. doi 10.1016/S0040-4020(01)97303-X
50. Wentrup C. *Helv. Chim. Acta.* **1978**, *61*, 1755–1764. doi 10.1002/hlca.19780610522
51. Adam R., Alom S., Abarca B., Ballesteros R. *Tetrahedron.* **2016**, *72*, 8436–8441. doi 10.1016/j.tet.2016.11.006
52. Kuhn A., Plüg C., Wentrup C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1945–1948. doi 10.1021/ja993859t
53. Plüg C., Kuhn A., Wentrup C. *J. Chem. Soc. Perkin I.* **2002**, 1366–1368. doi 10.1039/B202523J
54. Dong C., Wang X., Pei Z., Shen R. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4148–4152. doi 10.1021/acs.orglett.9b01334
55. Kuzaj M., Lüerssen H., Wentrup C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 480–482. doi 10.1002/anie.198604801
56. Tomioka H., Ichikawa N., Komatsu K. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8621–8626. doi 10.1021/ja00072a015
57. Zhang Z., Yadagiri D., Gevorgyan V. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 8399–8404. doi 10.1039/C9SC02448D
58. Chuprakov S., Hwang F.W., Gevorgyan V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4757–4759. doi 10.1002/anie.200700804

59. Chuprakov S., Gevorgyan V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4463–4466. doi 10.1021/ol702084f
60. Wang C., Zhou Y., Bao X. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3751–3759. doi 10.1021/acs.joc.7b00204
61. Kim H., Kim S., Kim J., Son J.-Y., Baek Y., Um K., Lee P.H. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5677–5680. doi 10.1021/acs.orglett.7b02826
62. Shi Y., Gulevich A.V., Gevorgyan V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14191–14195. doi 10.1002/anie.201408335
63. Lv X., Yang H., Shi T., Xing D., Xu X., Hu W. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1265–1270. doi 10.1002/adsc.201801497
64. Dequina H.J., Eshon J., Raskopf W.T., Fernández I., Schomaker J.M. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3637–3641. doi 10.1021/acs.orglett.0c01124
65. Filippov I.P., Novikov M.S., Khlebnikov A.F., Rostovskii N.V. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 2904–2913. doi 10.1002/ejoc.202000210
66. Xu G., Shao Y., Tang S., Chen Q., Sun J. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 9303–9307. doi 10.1021/acs.orglett.0c03533
67. Kim J.H., Gensch T., Zhao D., Stegemann L., Strassert C.A., Glorius F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10975–10979. doi 10.1002/anie.201504757
68. Zhao D., Kim J.H., Stegemann L., Strassert C.A., Glorius F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4508–4511. doi 10.1002/anie.201411994
69. Jeon W.H., Son J.-Y., Kim J.E., Lee P.H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3498–3501. doi 10.1021/acs.orglett.6b01750
70. Dong Y., Chen J., Cui Y., Bao L., Xu H. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 772–775. doi 10.1021/acs.orglett.9b03904
71. Xu H.-B., Zhu Y.-Y., Dong L. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 16286–16292. doi 10.1021/acs.joc.9b02468
72. Helan V., Gulevich A.V., Gevorgyan V. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1928–1931. doi 10.1039/C4SC03358B
73. Shi Y., Gevorgyan V. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 17166–17169. doi 10.1039/C5CC07598J
74. Joshi A., Mohan D.C., Adimurthy S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 464–467. doi 10.1021/acs.orglett.5b03509
75. Shen R., Dong C., Yang J., Han L. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4252–4258. doi 10.1002/adsc.201800909
76. Moon Y., Kwon S., Kang D., Im H., Hong S. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 958–964. doi 10.1002/adsc.201500967
77. AbuSalim D.I., Hong S., Baik M.-H. *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 2505–2510. doi 10.1002/asia.201800498
78. Joshi A., Semwal R., Suresh E., Adimurthy S. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 10888–10891. doi 10.1039/C9CC05953A
79. Xin L., Wan W., Yu Y., Wan Q., Ma L., Huang X. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 1570–1577. doi 10.1021/acscatal.0c05156
80. Roy S., Das S.K., Chattopadhyay B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 2238–2243. doi 10.1002/anie.201711209
81. Dzik W.I., Xu X., Zhang X.P., Reek J.N.H., de Bruin B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10891–10902. doi 10.1021/ja103768r
82. Lu H., Dzik W.I., Xu X., Wojtas L., de Bruin B., Zhang X.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8518–8521. doi 10.1021/ja203434c
83. Zhang Z., Gevorgyan V. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8500–8504. doi 10.1021/acs.orglett.0c03099
84. Rawat D., Ravi C., Joshi A., Suresh E., Jana K., Ganguly B., Adimurthy S. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2043–2047. doi 10.1021/acs.orglett.9b00180
85. Wang H., Cai S., Ai W., Xu X., Li B., Wang B. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7255–7260. doi 10.1021/acs.orglett.0c02586
86. Joshi A., Mohan D.C., Adimurthy S. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9461–9469. doi 10.1021/acs.joc.6b01742
87. Opsomer T., Van Hoof M., D'Angelo A., Dehaen W. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3596–3600. doi 10.1021/acs.orglett.0c01069
88. Zhang G.-T., Zhang J., Xu Y.-J., Dong L. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 4197–4201. doi 10.1002/ejoc.201800764
89. Lamaa D., Lin H.-P., Bzeih T., Retailleau P., Alami M., Hamze A. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 2602–2611. doi 10.1002/ejoc.201801803

Cascade Transformations of [1,2,3]Triazolo[1,5-*a*]pyridines Serving as Convenient Precursors of Diazo Compounds and Metal Carbenes

Y. N. Kotovshchikov*, V. A. Voloshkin, G. V. Latyshev, N. V. Lukashev, and I. P. Beletskaya

M.V. Lomonosov Moscow State University, Chemistry Department, Leninskiye Gory, 1/3, Moscow, 119991 Russia

**e-mail: kotovshchikov@org.chem.msu.ru*

Received April 10, 2020; revised April 19, 2020; accepted April 25, 2020

The review is devoted to the use of [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyridines as precursors of tautomeric 2-(diazomethyl)pyridines. This methodology represents a convenient tool for the synthesis of various types of nitrogen-containing heterocycles. Both non-catalytic transformations and cascade reactions involving metal carbenes, which have been intensively studied in recent years, are considered. Major approaches for the preparation of [1,2,3]-triazolo[1,5-*a*]pyridines are also summarized in the review.

Keywords: triazoles, diazo compounds, carbenoids, tautomerism, heterocycles

ПОЛЯРНОСТЬ И КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ТРИ(1-НАФТИЛ)ФОСФИНА, ТРИ(2-НАФТИЛ)ФОСФИНА И ИХ ХАЛЬКОГЕНИДОВ

© 2021 г. А. А. Кузнецова^a, Д. В. Чачков^b, Н. А. Белогорлова^c, В. А. Куимов^c,
С. Ф. Малышева^c, Я. А. Верещагина^{a, *}

^a ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18
*e-mail: yavereshchagina@yahoo.com

^b Казанское отделение Межведомственного суперкомпьютерного центра Российской академии наук – филиал
Федерального государственного учреждения
«Федеральный научный центр «Научно-исследовательский институт системных исследований РАН»,
Россия, 420111 Казань, ул. Лобачевского, 2/31

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

Поступила в редакцию: 16.03.2021 г.

После доработки 27.03.2021 г.

Принята к публикации 30.03.2021 г.

Методами дипольных моментов, ИК спектроскопии и квантовой химии DFT B3PW91/6-311++G(df,p) определена полярность и установлено строение три[1-(или 2-)нафтил]фосфинов и их халькогенидов. В растворе для три(1-нафтил)фосфина предпочтителен единственный конформер с *gosh, gosh, gosh*-ориентацией заместителей у атома фосфора; три(2-нафтил)фосфин и их халькогениды существуют в виде нескольких находящихся в конформационном равновесии форм с *пропеллерным* расположением заместителей и *цис*- или *gosh*-ориентацией связей $C_{sp2}-C_{sp2}$ и $P=X$ ($X = NЭП, O, S, Se$).

Ключевые слова: три(1-нафтил)фосфин, три(2-нафтил)фосфин, фосфинхалькогениды, дипольные моменты, конформационный анализ, ИК спектроскопия, DFT расчеты

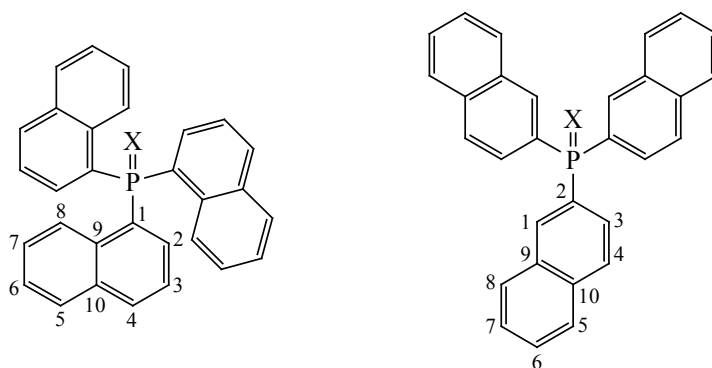
DOI: 10.31857/S0514749221080036

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время возрастает интерес к третичным фосфинам с объемными ароматическими заместителями, используемым для дизайна металлокомплексов. Комплексы, содержащие три(1-нафтил)фосфин в качестве лиганда, выступают в роли катализаторов [1–9] и проявляют более высокую каталитическую активность по сравнению с комплексами, содержащими трифенилфосфин [1, 2]. Координационные соединения $Cu(I)$ с три(1-нафтил)фосфиновыми лигандами проявляют люминесцентные свойства [2]. Комплексы $Au(I)$ с три(1-нафтил)фосфином обладают люминесцентными свойствами [10, 11] и противоопухолевой активностью [12]. В литературных источниках описано строение тринафтилзамещенных фосфи-

нов в кристаллическом состоянии [13–15] или в составе комплексов, в которых эти фосфины выступают как лиганды [2, 11–13, 16, 17]. Несмотря на значительное число триарилфосфинов, используемых для создания металлокомплексов, описаны лишь единичные соединения, включающие тринафтилзамещенные фосфинхалькогениды, например, сэндвичевый биядерный комплекс рения(I) с 2 молекулами три(1-нафтил)фосфинооксида [13].

Напротив, сведения о строении в растворе соединений трех- и четырехкоординированного фосфора, содержащих объемные полициклические, в том числе 1-нафтильные и 2-нафтильные, заместители и связи $P=X$ ($X = O, S, Se$), крайне ограничены. В то же время данные о конформационных свойствах таких соединений совершенно необхо-



X = НЭП (1), О (2), S (3), Se (4).

X = НЭП (5), О (6), S (7), Se (8).

Рис. 1. Структуры соединений 1–8

димы для изучения их физико-химических характеристик и реакционной способности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

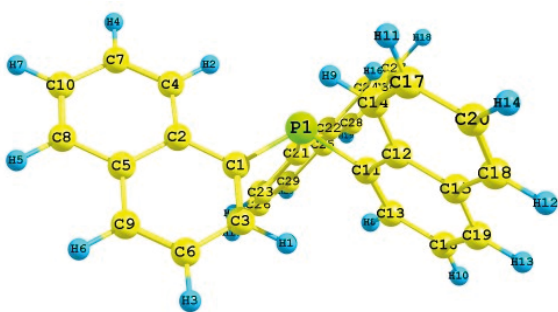
В настоящей работе с целью выявления особенностей строения, в том числе влияния расположения объемных нафтильных заместителей, мы впервые определили полярность три(1-нафтил)- и три(2-нафтил)фосфинов и их халькогенидов и исследовали их пространственное строение в растворе методами дипольных моментов, ИК спектроскопии и квантовой химии DFT ВЗРW91/

6-311++G(df,p). Полученные результаты представляют эффективную основу для изучения реакционной способности арилзамещенных фосфинов и их халькогенидов.

Экспериментальные дипольные моменты три(1-нафтил)фосфина (1), три(1-нафтил)фосфиноксида (2), три(1-нафтил)фосфинсульфида (3), три(1-нафтил)фосфинселенида (4), три(2-нафтил)фосфина (5), три(2-нафтил)фосфиноксида (6), три(2-нафтил)фосфинсульфида (7), три(2-нафтил)фосфинселенида (8) в растворах бензола, 1,4-ди-

Таблица 1. Коэффициенты расчетных уравнений, ориентационные поляризации и экспериментальные дипольные моменты соединений 1–8

Соединение	Растворитель	α	γ	$P_{ор}, \text{см}^3$	$\mu, \text{Д}$
1	Тетрахлорметан	2.527	1.321	50.104	1.56
2	Диоксан	6.639	0.738	413.420	4.47
3	Бензол	6.883	0.490	534.000	5.08
	Диоксан	7.515	0.774	411.690	4.46
4	Бензол	5.074	0.386	433.119	4.58
	Диоксан	6.871	0.547	510.105	4.97
5	Бензол	1.027	0.616	31.326	1.23
	Бензол	6.549	0.490	487.830	4.86
6	Диоксан	8.433	0.730	538.335	5.10
	Бензол	4.738	0.671	339.324	4.05
7	Диоксан	6.063	1.033	360.610	4.18
	Бензол	7.308	0.593	620.295	5.48
8	Диоксан	10.485	0.709	789.581	6.18



1a

Рис. 2. Предпочтительный конформер соединения **1** по данным DFT ВЗРW91/6-311++G(df,p)

оксана или тетрахлорметана определены с помощью второго метода Дебая (табл. 1).

Полярность фосфинов **1** и **5** невелика, что характерно для соединений трёхкоординированного фосфора, тогда как полярность фосфинхалькогенидов **2–4** и **6–8** достаточно высока и соответствует диапазону значений для соединений четырёхкоординированного фосфора с двойными связями фосфор–халькоген (P=O, P=S, P=Se) [18].

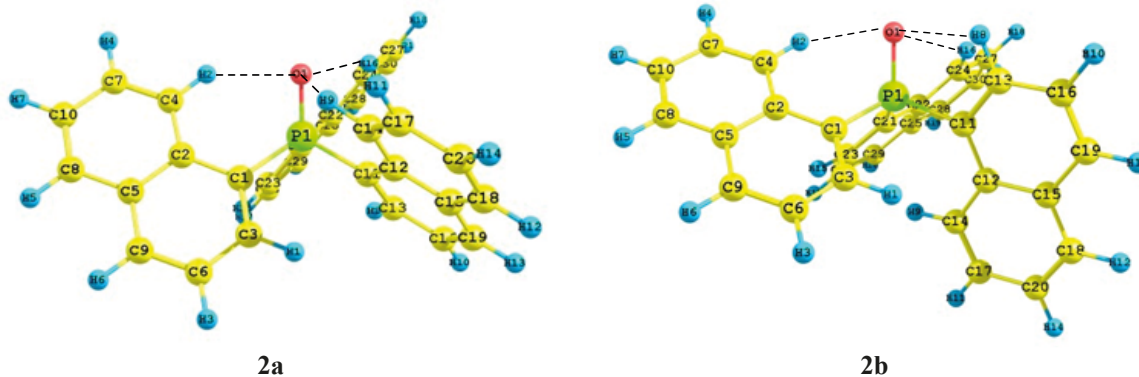
Теоретический конформационный анализ фосфинов и их халькогенидов **1–8** осуществлен с помощью квантово-химических расчетов методом теории дифференциала плотности ВЗРW91/6-311++G(df,p), который хорошо себя зарекомендовал в исследовании строения подобных фосфорорганических соединений [19]. Для каждого из соединений **1–8** были найдены предпочтительные конформеры (приведены для соединений **1**, **2**, **5** и **7** на рис. 2–5, для соединений **3**, **4**, **6** и **8** – на рис. 1П–4П, доп. материалы), рассчитаны их относительные энергии и теоретические дипольные

моменты (табл. 2, 3). Возникновение конформеров обусловлено внутренним вращением молекул относительно связей P–C_{sp2} (арил), приводящем к различному расположению нафтильных радикалов относительно группы P=X (X = НЭП, O, S, Se). Процентное содержание конформеров в равновесной смеси было оценено на основе энергий Гиббса, полученных квантово-химическими расчётами.

Согласно теоретическим расчётам, для три(1-нафтил)фосфина (**1**) найден единственный предпочтительный конформер **1a** (табл. 2), в котором атом фосфора пирамидален, нафтильные заместители расположены подобно *пропеллеру* и *гош,гош,гош*-ориентированы относительно группы P–НЭП (рис. 2). Двугранные углы между осью P–НЭП и связями C_{sp2}–C_{sp2} одинаковы и составляют 42°. Полученные данные согласуются с литературными сведениями о строении молекулы фосфина **1** в кристалле [14, 15].

Для соединения **1** зарегистрированы ИК спектры в кристаллическом состоянии и в растворе хлороформа. При переходе от жидкого образца к твёрдому не происходит «вымораживания» полос поглощения, что свидетельствует о реализации в растворе только одного конформера.

Введение фосфорильной группы в фосфиноксид **2** приводит к увеличению количества предпочтительных конформеров до 2 (табл. 2), в которых атом фосфора пирамидален, нафтильные заместители имеют *пропеллерное* расположение (рис. 3). Конформеры **2a** и **2b** отличаются пространственной ориентацией заместителей: в симметричной



2a

2b

Рис. 3. Предпочтительные конформеры соединения **2** по данным DFT ВЗРW91/6-311++G(df,p)

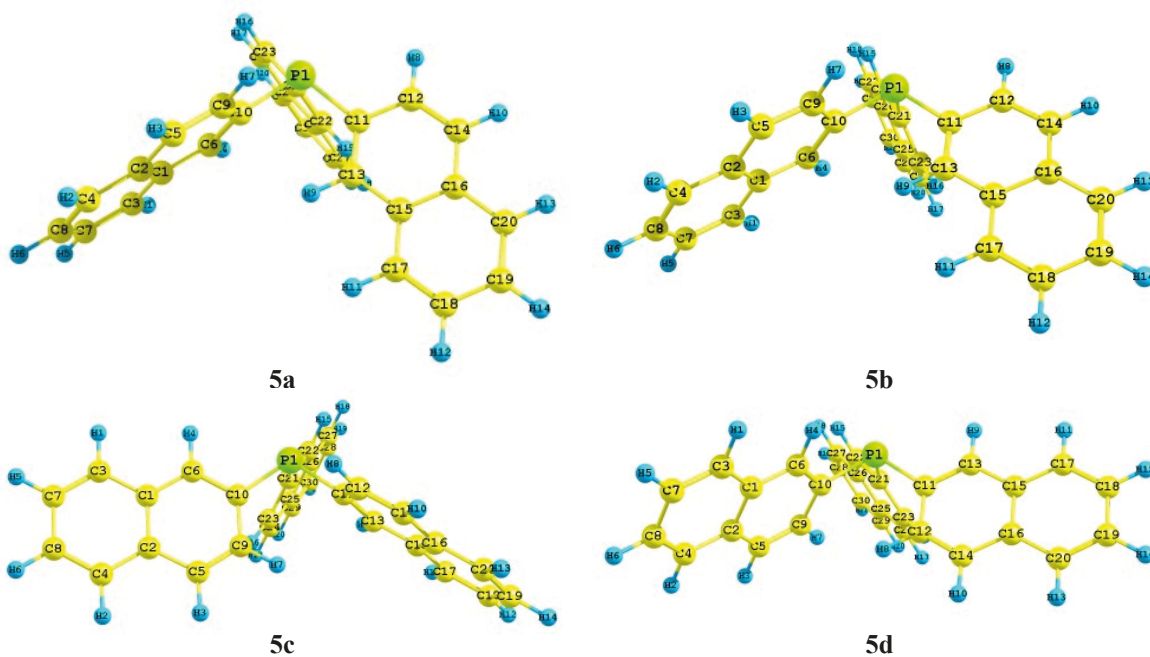


Рис. 4. Предпочтительные конформеры соединения **5** по данным DFT ВЗРW91/6-311++G(df,p)

форме **2a**, обладающей нулевой относительной энергией, нафтильные заместители *гош*-ориентированы относительно связи P=O (двугранные углы $O^1=P^1-C^1-C^2$, $O^1=P^1-C^{11}-C^{12}$ и $O^1=P^1-C^{21}-C^{22}$ имеют одинаковые значения 44°). В менее выгод-

ном конформере **2b** наблюдается разворот одного из нафтильных радикалов в противоположную сторону от группы P=O, и заместители у атома фосфора (а именно связи $C_{sp^2}-C_{sp^2}$ нафтильных радикалов) имеют *гош,цис,гош*-ориентацию отно-

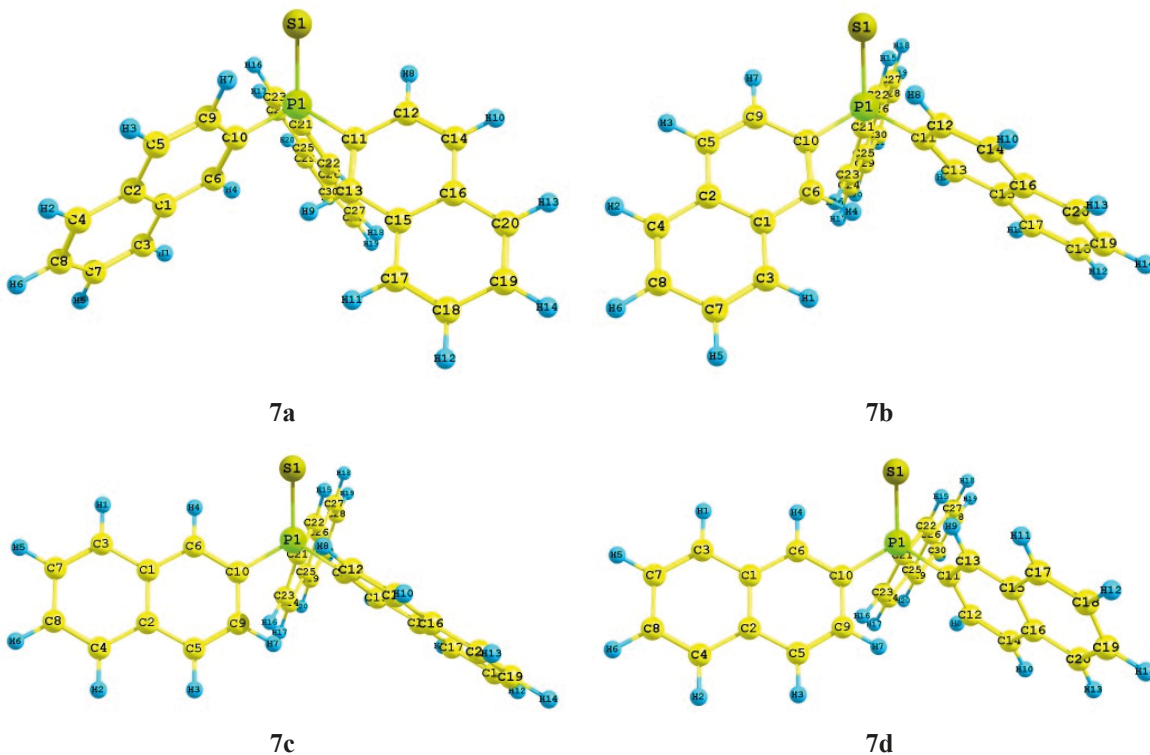


Рис. 5. Предпочтительные конформеры соединения **7** по данным DFT ВЗРW91/6-311++G(df,p)

Таблица 2. Относительные энергии, энергии Гиббса, теоретические и вычисленные дипольные моменты, процентное содержание и некоторые геометрические параметры предпочтительных конформеров соединений **1–4**

Конформер	ΔE , кДж/моль	ΔG , кДж/моль	$\mu_{\text{теор}}$, Д	$\mu_{\text{выч}}$, Д	n , %	$X \cdots H^2$, Å	$X \cdots H^9$ (H^{8*}), Å	$X \cdots H16$, Å
1a	0.0	0.0	1.06	1.34	100.0			
2a	0.0	0.0	3.56	4.28	97.2	2.322	2.323	2.322
2b	7.3	8.8	3.86	4.06	2.8	2.368	2.325*	2.489
3a	0.0	0.0	4.23	4.63	74.6	2.708	2.707	2.707
3b	1.5	2.7	4.61	4.46	25.4	2.773	2.567*	2.862
4a	0.0	0.0	4.40	4.66	60.7	2.798	2.799	2.800
4b	0.4	1.1	4.81	4.51	39.3	2.867	2.641*	2.951

сительно связи P=O (двугранные углы $O^1=P^1-C^1-C^2$ 47°, $O^1=P^1-C^{11}-C^{13}$ 14.5° и $O^1=P^1-C^{21}-C^{22}$ 55°).

Расстояние между одним из атомов водорода каждого нафтильного заместителя и атомом кислорода фосфорильной группы в ротамерах **2a**, **b** свидетельствует о возможном возникновении слабых внутримолекулярных взаимодействий $C_{sp^2}-H \cdots O=P$ (табл. 2). Конформер **2a** соответствует структуре три(1-нафтил)фосфиноксида в кристалле [13], по данным РСА значения двугранных углов $O=P-C_{sp^2}-C_{sp^2}$ составляют 42°, 43° и 47°, расстояния $C_{sp^2}-H \cdots O=P$ равны 2.45–2.46 Å.

В ИК спектрах образцов три(1-нафтил)фосфиноксида (**2**) в кристалле и растворе в хлористом метиле количество полос поглощения ($\nu_{P=O}$ 1160 cm^{-1}) не меняется, что может свидетельствовать о его конформационной однородности. По данным квантово-химических расчётов частоты валентных колебаний связи P=O в конформерах **2a** и **2b** близки между собой – 1184 и 1187 cm^{-1} , что делает эти формы практически неразличимыми в ИК спектрах. Вероятно, именно поэтому в экспериментальных ИК спектрах соединения **2** признаков конформационной неоднородности не наблюдается. Анализ экспериментальных и теоретических данных для фосфиноксида **2** свидетельствует о практическом ананкомерном равновесии с преобладанием конформера **2a**.

Замена фосфорильной группы на тиофосфорильную в соединении **3** не приводит к изменению количества предпочтительных конформеров. Согласно квантово-химическим расчётам, для

фосфинсульфида **3** существуют 2 предпочтительных конформера (табл. 2), характеризующихся пирамидальным строением атома фосфора и *пропеллерным* расположением заместителей относительно связи P=S (рис. 1П, доп. материалы). В симметричном конформере **3a** с нулевой относительной энергией нафтильные заместители *гош,гош,гош*-ориентированы относительно связи P=S (двугранные углы $S^1=P^1-C^1-C^2$, $S^1=P^1-C^{11}-C^{12}$ и $S^1=P^1-C^{21}-C^{22}$ имеют одинаковые значения 50°). Так же, как и в случае фосфиноксида **2**, формы **3a** и **3b** отличаются расположением одного нафтильного радикала, конденсированное кольцо которого развёрнуто в противоположную сторону от связи P=S. В конформере **3b** связи $C_{sp^2}-C_{sp^2}$ *гош,цис,гош*-ориентированы относительно группы P=S (двугранные углы $S^1=P^1-C^1-C^2$ 54°, $S^1=P^1-C^{11}-C^{12}$ 12° и $S^1=P^1-C^{21}-C^{22}$ 61°). Теоретические расстояния между одним из атомов водорода каждого нафтильного фрагмента и атомом серы тиофосфорильной группы (табл. 2) свидетельствуют о возможном возникновении внутримолекулярных водородных контактов.

Согласно теоретическим расчётам, для три(1-нафтил)фосфинселенида (**4**) также найдены 2 предпочтительных конформера, отличающихся ориентацией нафтильных заместителей (табл. 2, рис. 2П, доп. материалы). Как и в случае фосфиноксида **2** и фосфинсульфида **3**, в конформере **4a**, обладающем нулевой относительной энергией, реализуется *гош,гош,гош*-ориентация нафтильных групп относительно связи P=Se (двугранные углы $Se^1=P^1-C^1-C^2$, $Se^1=P^1-C^{11}-C^{12}$ и

$\text{Se}^1=\text{P}^1-\text{C}^{21}-\text{C}^{22}$ имеют одинаковые значения 50°) (табл. 2). Изменение ориентации одного из заместителей, проявляющееся в повороте второго кольца нафтильного фрагмента в противоположную сторону от селенофосфорильной группы, приводит к увеличению энергии конформера **4b** (табл. 2), связи $\text{C}_{sp^2}-\text{C}_{sp^2}$ *гош,цис,гош*-ориентированы относительно группы $\text{P}=\text{Se}$ (двугранные углы $\text{Se}^1=\text{P}^1-\text{C}^1-\text{C}^2$ 55° , $\text{Se}^1=\text{P}^1-\text{C}^{11}-\text{C}^{13}$ 11° и $\text{Se}^1=\text{P}^1-\text{C}^{21}-\text{C}^{22}$ 62°). Следует отметить, что в конформерах **4a** и **4b** возможно возникновение контактов между одним из атомов водорода каждого из нафтильных заместителей и атомом селена группы $\text{P}=\text{Se}$ (табл. 2). Подобные внутримолекулярные взаимодействия $\text{C}-\text{H}\cdots\text{Se}$ наблюдались, например, в кристаллах трис(4-метилфенил)фосфинселенида [20], а также в молекулах *S*-этилдифенэтилфосфиноселениоата [19].

Изменение положения замещения нафтильных радикалов у атома фосфора могло повлиять на конформационные характеристики три(2-наф-

тил)фосфинов **5–8** по сравнению с три(1-нафтил)фосфинами **1–4**, и мы провели сопоставительный анализ данных для этих соединений.

Для три(2-нафтил)фосфина (**5**) с помощью квантово-химических расчётов найдены 4 энергетически предпочтительных конформера **5a–d** (табл. 3, рис. 4), в которых атом фосфора пирамидален, а нафтильные заместители расположены в виде *пропеллера*. В отличие от три(1-нафтил)фосфина (**1**), в симметричном конформере **5a** *гош,гош,гош*-ориентированные нафтильные заместители развёрнуты в противоположную от НЭП сторону (двугранные углы между осью $\text{P}-\text{НЭП}$ и связями $\text{C}_{sp^2}-\text{C}_{sp^2}$ одинаковы и равны -42°). В конформере **5b** два заместителя сохраняют *гош*-расположение, а третий – *цис*-ориентирован относительно НЭП (двугранные углы $\text{НЭП}-\text{P}-\text{C}^{10}-\text{C}^6$ -45° , $\text{НЭП}-\text{P}-\text{C}^{11}-\text{C}^{13}$ -48° и $\text{НЭП}-\text{P}-\text{C}^{21}-\text{C}^{22}$ -28°). В конформере **5c** нафтильные заместители *гош,гош,гош*-ориентированы (двугранные углы между осью $\text{P}-\text{НЭП}$ и связями $\text{C}_{sp^2}-\text{C}_{sp^2}$ равны 34° , 30° и

Таблица 3. Относительные энергии, энергии Гиббса, теоретические и вычисленные дипольные моменты и процентное содержание предпочтительных конформеров соединений **5–8**

Конформер	ΔE , кДж/моль	ΔG , кДж/моль	$\mu_{\text{теор}}$, Д	$\mu_{\text{выч}}$, Д	n , %
5a	0.0	0.0	1.65	1.28	39.4
5b	1.1	0.8	1.52	1.32	28.1
5c	2.5	2.1	1.42	1.35	17.0
5d	5.0	2.3	1.35	1.31	15.5
6a	0.0	0.0	4.87	4.05	43.7
6b	0.2	1.2	4.48	4.09	26.5
6c	0.6	1.9	4.07	4.12	20.1
6d	2.1	3.7	3.67	4.14	9.8
7a	0.0	0.0	5.54	4.56	41.3
7b	0.6	0.7	5.12	4.55	31.4
7c	1.8	2.2	4.76	4.54	16.9
7d	4.4	3.4	4.51	4.55	10.4
8a	0.0	0.0	5.71	4.61	38.5
8b	0.7	0.2	5.29	4.62	36.2
8c	2.0	2.2	4.93	4.60	15.9
8d	5.0	3.5	4.70	4.61	9.4

54°). В симметричном конформере **5d** заместители *гош,гош,гош*-ориентированы относительно НЭП (двугранные углы между осью Р–НЭП и связями $C_{sp2}-C_{sp2}$ одинаковы и составляют 39°).

При введении фосфорильной группы в соединение **6** количество предпочтительных конформеров не меняется: согласно теоретическим расчётам найдены 4 конформера **6a–d** (табл. 3, рис. 3П, доп. материалы), в которых атом фосфора пирамидален, 2-нафтильные заместители расположены в виде *пропеллера*. В конформере **6a** нафтильные заместители (а именно связи $C_{sp2}-C_{sp2}$) *гош,гош,гош*-ориентированы относительно связи Р=О (двугранные углы $O=P-C_{sp2}-C_{sp2}$ составляют –35°). Для формы **6b** наблюдается *гош,гош,цис*-расположение заместителей относительно фосфорильной связи (двугранные углы $O^1=P^1-C^{10}-C^6$ 33°, $O^1=P^1-C^{11}-C^{13}$ 50° и $O^1=P^1-C^{21}-C^{22}$ 18°). В конформере **6c** реализуется *цис,цис,гош*-ориентация заместителей относительно связи Р=О (двугранные углы $O^1=P^1-C^{10}-C^6$ –20°, $O^1=P^1-C^{11}-C^{13}$ –13° и $O^1=P^1-C^{21}-C^{22}$ –62°), а в конформере **6d** все 3 заместителя *цис*-ориентированы относительно связи Р=О (двугранные углы между связями Р=О и $C_{sp2}-C_{sp2}$ имеют одинаковые значения 26°). Значения теоретического дипольного момента конформера **6a**, имеющего нулевую относительную энергию, и экспериментального момента фосфиноксида **6**, определенного в бензоле, практически равны (табл. 1, 3).

Согласно квантово-химическим расчётам, для фосфинсульфида **7** найдено 4 энергетически предпочтительных конформера **7a–d** (табл. 3), по строению аналогичных конформерам фосфиноксида **6**. Для всех форм наблюдается пирамидальное строение и *пропеллерная* ориентация нафтильных групп относительно связи Р=S (рис. 3П, доп. материалы). Симметричный конформер **7a** с нулевой относительной энергией характеризуется *гош,гош,гош*-ориентацией заместителей по отношению к связи Р=S (двугранные углы $S=P-C_{sp2}-C_{sp2}$ равны –40°), при этом конденсированные кольца направлены в противоположную сторону от тиофосфорильной группы. В форме **7b** нафтильные радикалы *гош,гош,цис*-расположены относительно связи Р=S (двугранные углы $S^1=P^1-C^{10}-C^9$ 40°, $S^1=P^1-C^{11}-C^{12}$ 51° и $S^1=P^1-C^{21}-C^{22}$ 22°), а в

конформере **7c** – *цис,гош,цис* (двугранные углы $S^1=P^1-C^{10}-C^6$ 28°, $S^1=P^1-C^{11}-C^{12}$ 57° и $S^1=P^1-C^{21}-C^{22}$ 21°). Конформер **7d** с наибольшей энергией характеризуется *гош,гош,гош*-расположением нафтильных заместителей относительно связи Р=S (двугранные углы $S=P-C_{sp2}-C_{sp2}$ одинаковы и равны 33°).

В конформерах **7b, c, d** возможны слабые внутримолекулярные взаимодействия между одним из атомов водорода одной или двух нафтильных групп и атомом серы (**7b**: $S\cdots H^{15}$ 2.820 Å; **7c**: $S\cdots H^4$ 2.875 Å, $S\cdots H^{15}$ 2.800 Å; **7d**: $S\cdots H^4$ 2.918 Å, $S\cdots H^9$ 2.920 Å и $S\cdots H^{15}$ 2.918 Å).

При сравнении ИК спектров три(2-нафтил)фосфинсульфида (**7**) в кристалле и растворе в хлористом метиле обнаружены признаки конформационного равновесия: количество полос поглощения увеличивается при переходе от твёрдого состояния к раствору (рис. 6). В спектре раствора соединения **7** проявляются 3 полосы 803, 821 и 833 cm^{-1} (неплоские деформационные колебания связей С–Н в 1,3,4-замещённых ароматических системах), тогда как в спектре кристалла – только одна полоса при 817 cm^{-1} . В теоретических спектрах конформеров **7a–d** наблюдаются соответствующие колебания в интервале 834–839 cm^{-1} . Экспериментальные и смоделированные частоты валентных колебаний группы Р=S близки и составляют 682 (в кристалле), 702 (**7a**), 694 (**7b**), 701 (**7c**) и 698 (**7d**) cm^{-1} .

Для фосфинселенида **8**, как и для фосфиноксида **6** и фосфинсульфида **7**, предпочтительны 4 конформера **8a–d** (табл. 3), в которых атом фосфора пирамидален, нафтильные заместители расположены подобно *пропеллеру* относительно связи Р=Se. В конформере **8a** с нулевой относительной энергией реализуется *гош,гош,гош*-ориентация заместителей (двугранные углы между связями Р=Se и $C_{sp2}-C_{sp2}$ совпадают и равны –40°). В конформере **8b** заместители *гош,гош,цис*-ориентированы (двугранные углы: $Se^1=P^1-C^{10}-C^9$ 42°, $Se^1=P^1-C^{11}-C^{12}$ 51° и $Se^1=P^1-C^{21}-C^{22}$ 22°), в форме **8c** – *цис,цис,гош*-конфигурация относительно связи Р=Se (двугранные углы: $Se^1=P^1-C^{10}-C^6$ –29°, $Se^1=P^1-C^{11}-C^{13}$ –20° и $Se^1=P^1-C^{21}-C^{23}$ –58°). В симметричном конформере **8d** все 3 заместителя ориентированы *гош* относительно связи Р=Se (двугранные углы $Se=P-C_{sp2}-C_{sp2}$ равны 34°).

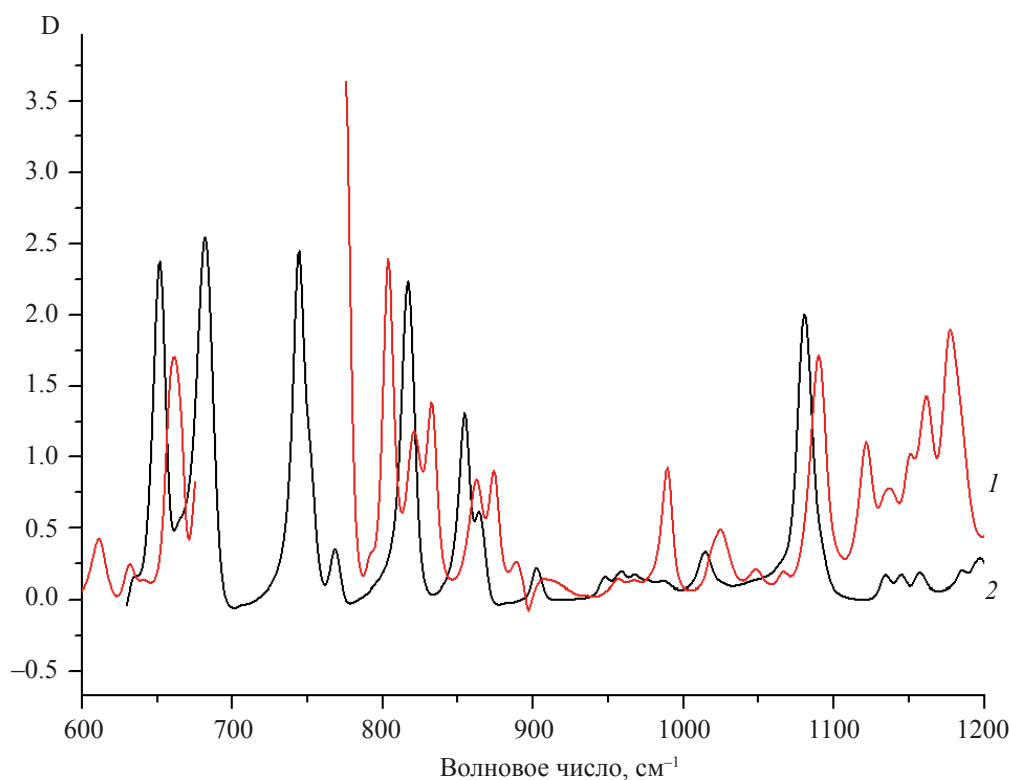


Рис. 6. ИК спектры три(2-нафтил)фосфинсульфида (7) в растворе CH_2Cl_2 (1) и в кристалле (2)

Во всех конформерах фосфинселенида **8** возможно образование слабых внутримолекулярных контактов между ближайшим атомом водорода нафтильной группы и атомом селена (**8a**: $\text{Se}\cdots\text{H}^7$ 3.085 Å, $\text{Se}\cdots\text{H}^8$ 3.084 Å, $\text{Se}\cdots\text{H}^{16}$ 3.082 Å; **8b**: $\text{Se}\cdots\text{H}^{15}$ 2.894 Å, $\text{Se}\cdots\text{H}^7$ 3.101 Å; **8c**: $\text{Se}\cdots\text{H}^4$ 2.952 Å, $\text{Se}\cdots\text{H}^9$ 2.867 Å; **8d**: $\text{Se}\cdots\text{H}^4$ 2.996 Å, $\text{Se}\cdots\text{H}^9$ 2.997 Å, $\text{Se}\cdots\text{H}^{15}$ 2.992 Å).

Сопоставление величин экспериментальных и вычисленных согласно векторно-аддитивной схеме дипольных моментов и результатов теоретических расчётов позволило нам сделать ряд выводов. Экспериментальные и теоретические дипольные моменты соединений **1–8** находятся в хорошем согласии. В растворе три(1-нафтил)фосфин (**1**) существует в виде одного конформера с *gouh*, *gouh*, *gouh*-ориентированными заместителями относительно НЭП атома фосфора, а три(1-нафтил)замещённые фосфинхалькогениды **2–4** – в виде равновесия 2 конформеров, имеющих *gouh*- или *цис*-ориентацию заместителей у атома фосфора относительно связи $\text{P}=\text{X}$ ($\text{X} = \text{O}, \text{S}, \text{Se}$). В молекулах соединений **2–4** возможны слабые внутримолекулярные

взаимодействия между атомом водорода каждого нафтильного заместителя и атомом кислорода, серы или селена соответствующих групп. В растворе для три(2-нафтил)замещённых фосфина **5** и его халькогенидов **6–8** реализуется равновесие 4 конформеров, заместители в которых *gouh*- или *транс*-ориентированы по отношению к связи $\text{P}=\text{X}$ ($\text{X} = \text{НЭП}, \text{O}, \text{S}, \text{Se}$). В молекулах соединений **7** и **8** возможно возникновение внутримолекулярных контактов между атомом водорода одного из заместителей и атомом серы или селена.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P получены на спектрометрах Bruker DPX 400 и Bruker AV-400 (400.13, 101.61, 376.50 и 161.98 МГц соответственно), внутренний стандарт – ГМДС (^1H , ^{13}C), внешний стандарт – 85%-ная H_3PO_4 (^{31}P).

ИК спектры получены на Фурье-спектрометре Bruker Vertex 70.

Экспериментальные дипольные моменты определены с помощью второго метода Дебая. Диэлектрическая проницаемость растворов со-

единений **1–4** в бензоле и 1,4-диоксане определены на приборе BI-870 (Brookhaven Instruments Corporation) при 25°C, точность измерения ± 0.01 . Показатели преломления растворов определяли с помощью рефрактометра RA-500 (Kyoto Electronics), точность измерения ± 0.0001 .

Три(1-нафтил)- и три(2-нафтил)фосфины **1** и **5** синтезировали из красного фосфора и 1-нафтил- и 2-нафтилфторидов в сверхосновной системе КОН–NMP (*N*-метилпирролидон) по модернизированной методике [21].

Три(1-нафтил)- и три(2-нафтил)фосфиноксиды **2** и **6** получали окислением фосфинов **1** и **5** перекисью водорода в диоксане (50°C, 1 ч).

Три(1-нафтил)фосфиноксид (2). Порошок белого цвета, т.пл. 335–336°C (толуол). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 7.12 д.д (3H, H², $^3J_{\text{PH}}$ 15.8, $^3J_{2-3}$ 6.8 Гц), 7.44 д.д (3H, H³, $^3J_{3-2}$ 6.8, $^3J_{3-4}$ 8.0 Гц), 7.52 д.д (3H, H⁶, $^3J_{6-5}$ 8.3, $^3J_{6-7}$ 7.1 Гц), 7.61 д.д (3H, H⁷, $^3J_{7-6}$ 7.1, $^3J_{7-8}$ 7.9 Гц), 8.09 д (3H, H⁸, $^3J_{8-7}$ 7.9 Гц), 8.20 д (3H, H⁴, $^3J_{4-5}$ 8.0 Гц), 8.78 д (3H, H⁵, $^3J_{5-4}$ 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 124.30 д (C³, $^3J_{\text{PC}}$ 14.0 Гц), 126.18 (C⁷), 126.67 (C⁶), 127.03 д (C⁵, $^4J_{\text{PC}}$ 4.7 Гц), 128.67 (C⁸), 128.53 д (C¹, $^1J_{\text{PC}}$ 101.9 Гц), 132.76 д (C², $^2J_{\text{PC}}$ 11.9 Гц), 132.89 д (C⁴, $^4J_{\text{PC}}$ 2.6 Гц), 133.46 д (C¹⁰, $^3J_{\text{PC}}$ 14.4 Гц), 133.47 д (C⁹, $^2J_{\text{PC}}$ 2.2 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl₃), δ , м.д.: 40.94. Вычислено, %: С 84.10; Н 4.94; Р 7.23. С₃₀Н₂₁РО. Найдено, %: С 84.25; Н 4.89; Р 6.99.

Три(2-нафтил)фосфиноксид (6). Порошок бежевого цвета, т.пл. 237–239°C (гексан). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м.д.: 7.52 д.д (3H, H⁷, $^3J_{7-8}$ 7.7, $^3J_{7-6}$ 7.5 Гц), 7.58 д.д (3H, H⁶, $^3J_{6-7}$ 7.5, $^3J_{6-5}$ 7.2 Гц), 7.75 д.д.д (3H, H³, $^3J_{3-4}$ 8.6, $^3J_{\text{PH}}$ 10.2, $^4J_{3-1}$ 1.5 Гц), 7.86 д (3H, H⁵, $^3J_{5-6}$ 7.2 Гц), 7.88 д (3H, H⁸, $^3J_{8-7}$ 7.7 Гц), 7.92 д.д (3H, H⁴, $^3J_{4-3}$ 8.6, $^4J_{\text{PH}}$ 2.7 Гц), 8.38 д (3H, H¹, $^3J_{\text{PH}}$ 13.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ , м.д.: 126.87 д (C³, $^2J_{\text{PC}}$ 10.6 Гц), 126.89 (C⁷), 127.77 (C⁵), 128.22 (C⁶), 128.34 д (C⁴, $^3J_{\text{PC}}$ 11.9 Гц), 128.90 (C⁸), 129.61 д (C², $^1J_{\text{PC}}$ 104.8 Гц), 132.39 д (C⁹, $^3J_{\text{PC}}$ 13.4 Гц), 134.07 д (C¹, $^2J_{\text{PC}}$ 9.4 Гц), 134.68 д (C¹⁰, $^4J_{\text{PC}}$ 2.3 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl₃), δ , м.д.: 28.71. Вычислено, %: С 84.10; Н 4.94; Р 7.23. С₃₀Н₂₁РО. Найдено, %: С 84.02; Н 4.92; Р 7.05.

Ряд три(1-нафтил)- и три(2-нафтил)фосфинсульфидов **3** и **7** и -фосфинселенидов **4** и **8**

синтезировали из фосфинов **1** и **5** и элементной серы или селена в хлористом метиле при комнатной температуре.

Три(1-нафтил)фосфинсульфид (3). Порошок желтого цвета, т.пл. 232–234°C (бензол). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м.д.: 7.32 д.д (3H, H³, $^3J_{\text{PH}}$ 8.0, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 7.36 т (3H, H⁶, $^3J_{6-5} = ^3J_{6-7} = 7.1$ Гц), 7.46 д.д (3H, H⁷, $^3J_{7-6}$ 7.1, $^3J_{7-8}$ 7.1 Гц), 7.87 уш.с (3H, H²), 7.89 д (3H, H⁸, $^3J_{8-7}$ 8.0 Гц), 8.02 д (3H, H⁴, $^3J_{4-5}$ 8.4 Гц), 8.73 уш.с (3H, H⁵). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ , м.д.: 124.14 д (C³, $^3J_{\text{PC}}$ 14.7 Гц), 125.90 (C⁷), 126.07 (C⁶), 127.43 д (C⁵, $^4J_{\text{PC}}$ 4.3 Гц), 127.34 д (C¹, $^1J_{\text{PC}}$ 82.3 Гц), 128.70 (C⁸), 132.55 д (C¹⁰, $^3J_{\text{PC}}$ 8.6 Гц), 133.02 д (C⁴, $^4J_{\text{PC}}$ 1.7 Гц), 133.66 д (C², $^2J_{\text{PC}}$ 9.9 Гц), 133.89 д (C⁹, $^2J_{\text{PC}}$ 9.1 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl₃), δ , м.д.: 42.50. Вычислено, %: С 81.06; Н 4.76; Р 6.97; S 7.21. С₃₀Н₂₁PS. Найдено, %: С 81.25; Н 4.59; Р 6.79; S 7.12.

Три(2-нафтил)фосфинсульфид (7). Порошок светло-бежевого цвета, т.пл. 250–251°C (гексан). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м.д.: 7.53 д.д (3H, H⁷, $^3J_{7-8}$ 7.6, $^3J_{7-6}$ 7.2 Гц), 7.60 д.д (3H, H⁶, $^3J_{6-7}$ 7.2, $^3J_{6-5}$ 7.6 Гц), 7.82–7.93 м (12H, H^{3,4,5,8}), 8.39 д (3H, H¹, $^3J_{\text{PH}}$ 15.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ , м.д.: 126.96 (C⁷), 127.21 д (C³, $^2J_{\text{PC}}$ 11.2 Гц), 127.74 (C⁵), 128.29 (C⁶), 128.44 д (C⁴, $^3J_{\text{PC}}$ 12.3 Гц), 129.00 (C⁸), 129.89 д (C², $^1J_{\text{PC}}$ 85.9 Гц), 132.41 д (C⁹, $^3J_{\text{PC}}$ 14.0 Гц), 134.13 д (C¹, $^2J_{\text{PC}}$ 10.7 Гц), 134.47 д (C¹⁰, $^4J_{\text{PC}}$ 2.5 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl₃), δ , м.д.: 44.34. Вычислено, %: С 81.06; Н 4.76; Р 6.97; S 7.21. С₃₀Н₂₁PS. Найдено, %: С 81.17; Н 4.67; Р 6.86; S 7.63.

Три(1-нафтил)фосфинселенид (4). Порошок светло-желтого цвета, т.пл. 274–275°C (гексан). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м.д.: 7.35 и 7.39 м (3H, H^{3,6}), 7.45 д.д (3H, H⁷, $^3J_{7-8}$ 7.7, $^3J_{7-6}$ 6.8 Гц), 7.88 д (3H, H⁸, $^3J_{8-7}$ 7.7 Гц), 7.94 уш.с (3H, H²), 8.01 д (3H, H⁴, $^3J_{4-5}$ 7.8 Гц), 8.78 уш.с (3H, H⁵). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ , м.д.: 124.59 д (C³, $^2J_{\text{PC}}$ 14.8 Гц), 126.31 (C⁶), 126.42 (C⁷), 126.53 д (C¹, $^1J_{\text{PC}}$ 73.7 Гц), 128.09 (C⁵), 128.38 (C⁶), 128.99 д (C⁸, $^3J_{\text{PC}}$ 1.4 Гц), 133.12 д (C⁹, $^3J_{\text{PC}}$ 8.2 Гц), 133.43 д (C⁴, $^4J_{\text{PC}}$ 3.0 Гц), 134.42 д (C¹⁰, $^2J_{\text{PC}}$ 9.0 Гц), 134.52 д (C², $^2J_{\text{PC}}$ 9.9 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl₃), δ , м.д.: 25.65. Вычислено, %: С 73.32; Н 4.31; Р 6.30; Se 16.07. С₃₀Н₂₁PSe. Найдено, %: С 73.29; Н 4.25; Р 6.16; Se 15.87.

Три(2-нафтил)фосфинселенид (8). Порошок светло-бежевого цвета, т.пл. 256–257°C (гексан). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.53 д.д (3H, H^7 , $^3J_{7-8}$ 8.1, $^3J_{7-6}$ 6.8 Гц), 7.60 д.д (3H, H^6 , $^3J_{6-7} = ^3J_{6-5}$ 6.8 Гц), 7.84 д (3H, H^8 , $^3J_{8-7}$ 8.1 Гц), 7.87 д.д.д (3H, H^3 , $^3J_{3-4}$ 8.6, $^3J_{\text{PH}}$ 9.2, $^4J_{3-1}$ 1.7 Гц), 7.89 д (3H, H^5 , $^3J_{5-6}$ 6.8 Гц), 7.92 д.д (3H, H^4 , $^3J_{4-3}$ 8.6, $^4J_{\text{PH}}$ 3.3 Гц), 8.38 д (3H, H^1 , $^3J_{\text{PH}}$ 15.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 127.03 (C^7), 127.49 д (C^3 , $^2J_{\text{PC}}$ 11.3 Гц), 127.74 (C^5), 128.39 (C^6), 128.48 д (C^4 , $^3J_{\text{PC}}$ 12.3 Гц), 128.70 д (C^2 , $^1J_{\text{PC}}$ 77.4 Гц), 129.00 (C^8), 132.38 д (C^9 , $^3J_{\text{PC}}$ 14.1 Гц), 134.47 д (C^{10} , $^4J_{\text{PC}}$ 2.7 Гц), 134.58 д (C^1 , $^2J_{\text{PC}}$ 10.9 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 36.47 (s + d satellites, $^1J_{\text{PSe}}$ 728.9 Гц). Вычислено, %: C 73.32; H 4.31; P 6.30; Se 16.07. $\text{C}_{30}\text{H}_{21}\text{PSe}$. Найдено, %: C 73.19; H 4.35; P 6.22; Se 15.93.

Экспериментальные дипольные моменты были вычислены по формуле, выведенной из уравнения Дебая [22]:

$$\mu = 0.01283\sqrt{P_{\text{op}}T}. \quad [1]$$

Ориентационные поляризации были рассчитаны на основе экспериментальных значений диэлектрической проницаемости и показателя преломления по формуле Гуггенгейма–Смита [22]:

$$P_{\text{op}} = \frac{M}{d} \left[\frac{3\alpha}{(\epsilon_0 + 2)^2} - \frac{3\gamma}{(n_0^2 + 2)^2} \right], \quad [2]$$

где M – молекулярная масса вещества, d – плотность растворителя, ϵ_0 и n_0 – диэлектрическая проницаемость и показатель преломления растворителя соответственно, α и γ – тангенсы углов наклона прямых на графиках $\epsilon_i - \omega_i$ и $n_i^2 - \omega_i$ соответственно, ϵ_i , n_i и ω_i – диэлектрическая проницаемость, показатель преломления и массовая доля растворенного вещества i -раствора.

Для вычисления дипольных моментов конформеров фосфинов и их халькогенидов **1–8** по векторно-аддитивной схеме были использованы геометрические параметры из результатов квантово-химических расчётов и следующие моменты связей и групп: $m(\text{C}_{\text{sp}2} \rightarrow \text{P})$ 0.39 Д {вычислен из $\mu_{\text{эксп}}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$ [18]}, $m(\text{H} \rightarrow \text{C}_{\text{sp}2})$ 0.70 Д [23], $m(\text{P} \Rightarrow \text{O})$ 2.94 Д {вычислен из $\mu_{\text{эксп}}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{O}$

[18]}, $m(\text{P} \Rightarrow \text{S})$ 3.29 Д {вычислен из $\mu_{\text{эксп}}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{S}$ [18]}, $m(\text{P} \Rightarrow \text{Se})$ 3.34 Д {вычислен из $\mu_{\text{эксп}}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{Se}$ [24]}.

Квантово-химические расчеты выполнены при помощи программы Gaussian 09 [25]. Соответствие найденных стационарных точек энергетическим минимумам доказывали методом расчета вторых производных по координатам атомов. Все равновесные структуры, соответствующие точкам минимума на поверхностях потенциальной энергии, имеют только положительные значения частот.

ВЫВОДЫ

Таким образом, впервые определена полярность три(1-нафтил)фосфина, три(2-нафтил)фосфина и их халькогенидов, величины экспериментальных дипольных моментов согласуются с известными данными для соединений трех- и четырехкоординированного фосфора с ароматическими заместителями и двойными связями фосфор–халькоген (халькоген = кислород, сера, селен) [18]. Сравнительный анализ экспериментальных и теоретических результатов для фосфинов и фосфинхалькогенидов **1–8** показал, что положение замещения нафтильных радикалов у атома фосфора влияет на их конформационные свойства: в растворе для соединений с 1-нафтильными заместителями реализуется меньшее количество предпочтительных конформеров, чем в случае 2-нафтилзамещённых, что можно объяснить относительно меньшей свободой вращения 1-нафтильных заместителей. В наиболее предпочтительных конформерах ($\Delta E = 0$ кДж/моль) соединений **5–8** конденсированные кольца 2-нафтильных заместителей развернуты в противоположную сторону от группы $\text{P}=\text{X}$ ($\text{X} = \text{NЭП}, \text{O}, \text{S}, \text{Se}$) в отличие от три(1-нафтил)замещённых фосфина и его халькогенидов **1–4**. Три(1-нафтил)фосфин (**1**) существует в растворе в виде единственного симметричного конформера с *гош*-ориентированными заместителями, тогда как три(2-нафтил)фосфин (**5**) и их халькогениды **2–4** и **6–8** – в виде нескольких находящихся в конформационном равновесии форм с *пропеллерным* расположением заместителей, имеющих незаслоненную *гош*- или заслоненную *цис*-ориентацию относительно связи $\text{P}=\text{X}$ ($\text{X} = \text{NЭП}, \text{O}, \text{S}, \text{Se}$).

БЛАГОДАРНОСТИ

Расчеты проведены на суперкомпьютере МВС-10П Межведомственного суперкомпьютерного центра Российской академии наук.

Регистрация ИК спектров проведена Климовицким А.Е. (Химический институт им. А.М. Бутлерова, Казанский федеральный университет).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-03-00119).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кузнецова Анастасия Андреевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6736-0698>

Чачков Денис Владимирович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0073-3672>

Белогорлова Наталия Алексеевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4883-8289>

Куимов Владимир Анатольевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8230-0266>

Мальшева Светалан Филипповна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7210-9406>

Верещагина Яна Александровна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8259-8143>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Dabbawala A.A., Bajaj H.C., Rao G.V.S., Abdi S.H.R. *Appl. Catal. A: Gen.* **2012**, *419*, 185–193. doi 10.1016/j.apcata.2012.01.027
- Artem'ev A.V., Kuimov V.A., Matveeva E.A., Bagryanskaya I.Yu., Govdi A.I., Vasilevsky S.F., Rakhmanova M.I., Samultsev D.O., Gusarova N.K., Trofimov B.A. *Inorg. Chem. Commun.* **2017**, *86*, 94–97. doi 10.1016/j.inoche.2017.09.008
- Qin C., Wu H., Cheng J., Chen X., Liu M., Zhang W., Su W., Ding J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4102–4107. doi 10.1021/jo070267h
- Zhao H., Cheng M., Zhang T., Cai M. *J. Organomet. Chem.* **2015**, *777*, 50–56. doi 10.1016/j.jorganchem.2014.11.020
- Desroches J., Tremblay A., Paquin J.-F. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8764–8780. doi 10.1039/c6ob01663d
- Hoehn R., Tiemersma-Wegman T., Procuranti B., Lefort L., de Vries J.G., Minnaard A.J., Feringa B.L. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 267–275. doi 10.1039/b615131k
- Dabbawala A.A., Jasra R.V., Bajaj H.C. *Catal. Commun.* **2011**, *12*, 403–407. doi 10.1016/j.catcom.2010.10.026
- Onodera G., Hachisuka R., Noguchi T., Miura H., Hashimoto T., Takeuchi R. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 310–313. doi 10.1016/j.tetlet.2013.10.085
- Elard M., Denis J., Ferreira M., Bricout H., Landy D., Tilloy S., Monflier E. *Catal. Today.* **2015**, *247*, 47–54. doi 10.1016/j.cattod.2014.06.002
- de Aquino A., Caparros F.J., Aullon G., Ward J.S., Rissanen K., Jung Y., Choi H., Lima J.C., Rodriguez L. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 1810–1820. doi 10.1002/chem.202004051
- Hobbollahi E., List M., Redhammer G., Zabel M., Monkowius U. *Inorg. Chem. Commun.* **2016**, *65*, 24–27. doi 10.1016/j.inoche.2016.01.009
- Svahn N., Moro A.J., Roma-Rodriguez C., Puttredy R., Rissanen K., Baptista P.V., Fernandes A.R., Lima J.C., Rodriguez L. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 14654–14667. doi 10.1002/chem.201802547
- Arumugam R., Shankar B., Arumuganathan T., Sathiyendiran M. *J. Organomet. Chem.* **2021**, *933*, 121657. doi 10.1016/j.jorganchem.2020.121657
- Davis W.L., Muller A. *Acta Cryst.* **2012**, *68*, o3484. doi 10.1107/S1600536812048234
- Govdi A.I., Vasilevsky S.F., Malysheva S.F., Kazheva O.N., Dyachenko O.A., Kuimov V.A. *Heteroatom Chem.* **2018**, *29*, e21443. doi 10.1002/hc.21443
- Meijboom R. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2011**, *67*, m1438. doi 10.1107/S1600536811038505
- Ogutu H., Meijboom R. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2012**, *68*, m394. doi 10.1107/S1600536812008148
- Ишмаева Э.А., Тимошева А.П., Тимошева Н.В., Верещагина Я.А. *Справочник по дипольным моментам фосфорорганических соединений*. Казань: Изд-во Казанского университета, **1998**.
- Vereshchagina Y.A., Khanafieva R.R., Chachkov D.V., Ishmaeva E.A., Malysheva S.F., Gusarova N.K.,

- Trofimov B.A. *Pure Appl. Chem.* **2017**, *89*, 393–401. doi 10.1515/pac-2016-0802
20. Muller A. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2011**, *67*, o45. doi 10.1107/S1600536810050567
21. Malysheva S.F., Kuimov V.A., Belogorlova N.A., Albanov A.I., Gusarova N.K., Trofimov B.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 6240–6245. doi 10.1002/ejoc.201901005
22. Минкин В.И., Осипов О.А., Жданов Ю.А. *Дипольные моменты в органической химии*. Л.: Химия, **1968**.
23. Грибов Л.А., Попов Е.М. *Докл. АН СССР.* **1962**, *145*, 761–763.
24. Lux F., Paetzold R., Danel J., Sobczyk L. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2.* **1975**, *71*, 1610–1617. doi 10.1039/F29757101610
25. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scusevia G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Montgomery J.A. Jr., Vreven T., Kudin K.N., Burant J.C., Millam J.M., Iyengar S.S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G.A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J.E., Hratchian H.P., Cross J.B., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Ayala P.Y., Morokuma K., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Zakrzewski V.G., Dapprich S., Daniels A.D., Strain M.C., Farkas O., Malick D.K., Rabuck A.D., Raghavachari K., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cui Q., Baboul A.G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B.B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R.L., Fox D.J., Keith T., Al-Laham M.A., Peng C.Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P.M.W., Johnson B., Chen W., Wong M.W., Gonzalez C., Pople J.A. *Gaussian 09*. Pittsburgh: Gaussian Inc. **2009**.

Polarity and Conformational Analysis of Tri(1-naphthyl)phosphine, Tri(2-naphthyl)phosphine, and Their Chalcogenides

A. A. Kuznetsova^a, D. V. Chachkov^b, N. A. Belogorlova^c, V. A. Kuimov^c, S. F. Malysheva^c, and Ya. A. Vereshchagina^{a, *}

^a Kazan Federal University, ul. Kremlevskaya, 18, Kazan, 420008 Russia
*e-mail: yavereshchagina@yahoo.com

^b Kazan Department of Joint Supercomputer Center of Russian Academy of Sciences – Branch of Federal State Institution “Scientific Research Institute for System Analysis of the RAS”, ul. Lobachevskogo, 2/31, Kazan, 420111 Russia

^c A.E. Favorsky Institute of Chemistry, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 Russia

Received March 16, 2021; revised March 27, 2021; accepted March 30, 2021

The polarities and the structures of tri(1-naphthyl)- and tri(2-naphthyl)phosphines and their chalcogenides were determined by the methods of dipole moments, IR spectroscopy and quantum chemistry DFT B3P-W91/6-311++G(df, p). In solution, a single conformer with *gauche, gauche, gauche*-orientation of substituents at the phosphorus atom is preferred for tri(1-naphthyl)phosphine; tri(2-naphthyl)phosphine and their chalcogenides exist as a conformational equilibrium of several forms with a *propeller* arrangement of substituents and *cis*- or *gauche*-orientation of the C_{sp2}–C_{sp2} bonds and the P=X group (X = LP, O, S, Se).

Keywords: tri(1-naphthyl)phosphine, tri(2-naphthyl)phosphine, phosphine chalcogenides, dipole moments, conformational analysis, IR spectroscopy, DFT calculations

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПЕРФТОРБЕНЗОЦИКЛОБУТЕНА С ИЗОМЕРНЫМИ ТЕТРАФТОРБЕНЗОЛАМИ В СРЕДЕ SbF_5

© 2021 г. Т. В. Меженкова^{a, *}, В. В. Комаров^{a, b}, В. М. Карпов^a, В. Р. Синяков^a,
Я. В. Зонов^a, В. И. Краснов^a

^a ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН»,
Россия, 630090 Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 9
*e-mail: mtv@nioch.nsc.ru

^b ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»,
Россия, 630090 Новосибирск, ул. Пирогова, 2

Поступила в редакцию 10.03.2021 г.

После доработки 21.03.2021 г.

Принята к публикации 23.03.2021 г.

При взаимодействии перфторбензоциклобутена (1 моль) с изомерными тетрафторбензолами (2 моль) в среде SbF_5 после обработки реакционных смесей HF образуются соответствующие 1,2-бис(тетрафторфенил)перфторбензоциклобутены, а после гидролиза реакционных смесей – (3,4,5,6-тетрафторбензол-1,2-диил)бис[(тетрафторфенил)метаноны]. Наряду с ними, в реакциях с 1,2,4,5- и 1,2,3,4-тетрафторбензолами получают 4,5,6,7-тетрафтор-1,3,3-трис(тетрафторфенил)-1,3-дигидро-2-бензофуран-1-олы, а при взаимодействии с 1,2,3,4-тетрафторбензолом образуется также {2-[бис(2,3,4,5-тетрафторфенил)-метил]-3,4,5,6-тетрафторфенил}(2,3,4,5-тетрафторфенил)метанон.

Ключевые слова: перфторбензоциклобутен, тетрафторбензол, катион, скелетные превращения, пятифтористая сурьма

DOI: 10.31857/S0514749221080048

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что в перфтор-1-фенил-1,2-диэтилбензоциклобутене, образующемся в реакции перфтор-1,2-диэтилбензоциклобутена с C_6F_5H в присутствии пятифтористой сурьмы, наряду с характерным для перфторалкилбензоциклобутенов катионоидным раскрытием четырехчленного цикла, происходит необычное расширение пентафторбензольного кольца до семичленного цикла [1, 2]. Направление катионоидных скелетных превращений продуктов арилирования перфтор-1,2-диэтилбензоциклобутена тетрафторбензолами зависит от строения тетрафторбензола. Так, взаимодействие с 1,2,4,5-тетрафторбензолом в среде SbF_5 приводит к образованию продуктов расширения тетрафторфенильного кольца до семичленного

цикла. В реакции с 1,2,3,5-тетрафторбензолом получают соединения, отвечающие раскрытию четырехчленного кольца, а при взаимодействии с 1,2,3,4-тетрафторбензолом, наряду с продуктом раскрытия четырехчленного кольца, образуется перфтор-9,10-диэтил-9,10-дигидроантрацен и его 9-гидроксипроизводное [3]. При взаимодействии перфторбензоциклобутена (**1**) с избытком пентафторбензола в SbF_5 и последующей обработке реакционной смеси водой получается перфтор-1,3,3-трифенил-1,3-дигидро-2-бензофуран-1-ол в результате скелетных превращений образующегося в реакции перфтор-1,1,2-трифенилбензоциклобутена, а также продукты гидролиза последнего [4]. С целью исследования взаимодействия перфторбензоциклобутена (**1**) с другими полифторбензолами в настоящей работе изучена

его реакция с тетрафторбензолами в присутствии SbF_5 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что при взаимодействии соединения **1** с 1,2,3,5-тетрафторбензолом (**2**) (соотношение соединений **1:2** = 1:1) в среде SbF_5 при 26°C с последующим гидролизом реакционной смеси образуется 1-(2,3,4,6-тетрафторфенил)перфторбензоциклобутен-1-ол (**3**). В отдельном эксперименте показано, что из соединения **1** и тетрафторбензола **2** в SbF_5 генерируется 7-(2,3,4,6-тетрафторфенил)-перфторбицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триен-7-ильный катион (**4**), гидролиз которого приводит к спирту **3** (схема 1).

Нагревание соединения **1** с тетрафторбензолом **2** (в соотношении 1:2) в SbF_5 при $50\text{--}55^\circ\text{C}$ с последующим гидролизом реакционной смеси приво-

дит к образованию (3,4,5,6-тетрафторбензол-1,2-диил)-бис[(2,3,4,6-тетрафторфенил)метанона] (**5**). Кроме того, обнаружено незначительное количество 4,5,6,7-тетрафтор-1,3-бис(2,3,4,6-тетрафторфенил)-2-бензофурана (**6**) (схема 1).

При обработке реакционной смеси, полученной в аналогичных условиях из соединений **1** и **2**, реагентом Ола (HF-Py), а затем водой образуется смесь 1-(2,3,4,6-тетрафторфенил)перфторбензоциклобутена (**7**) и 1,2-бис(2,3,4,6-тетрафторфенил)перфторбензоциклобутена (**8**) в виде смеси *цис, транс*-изомеров (схема 1).

В реакции соединения **1** с 1,2,4,5-тетрафторбензолом (**9**) (**1:9** = 1:1) в пятифтористой сурьме при 26°C с последующим гидролизом образующейся смеси получается 1-(2,3,5,6-тетрафторфенил)перфторбензоциклобутен-1-ол (**10**). В отдель-

Схема 1

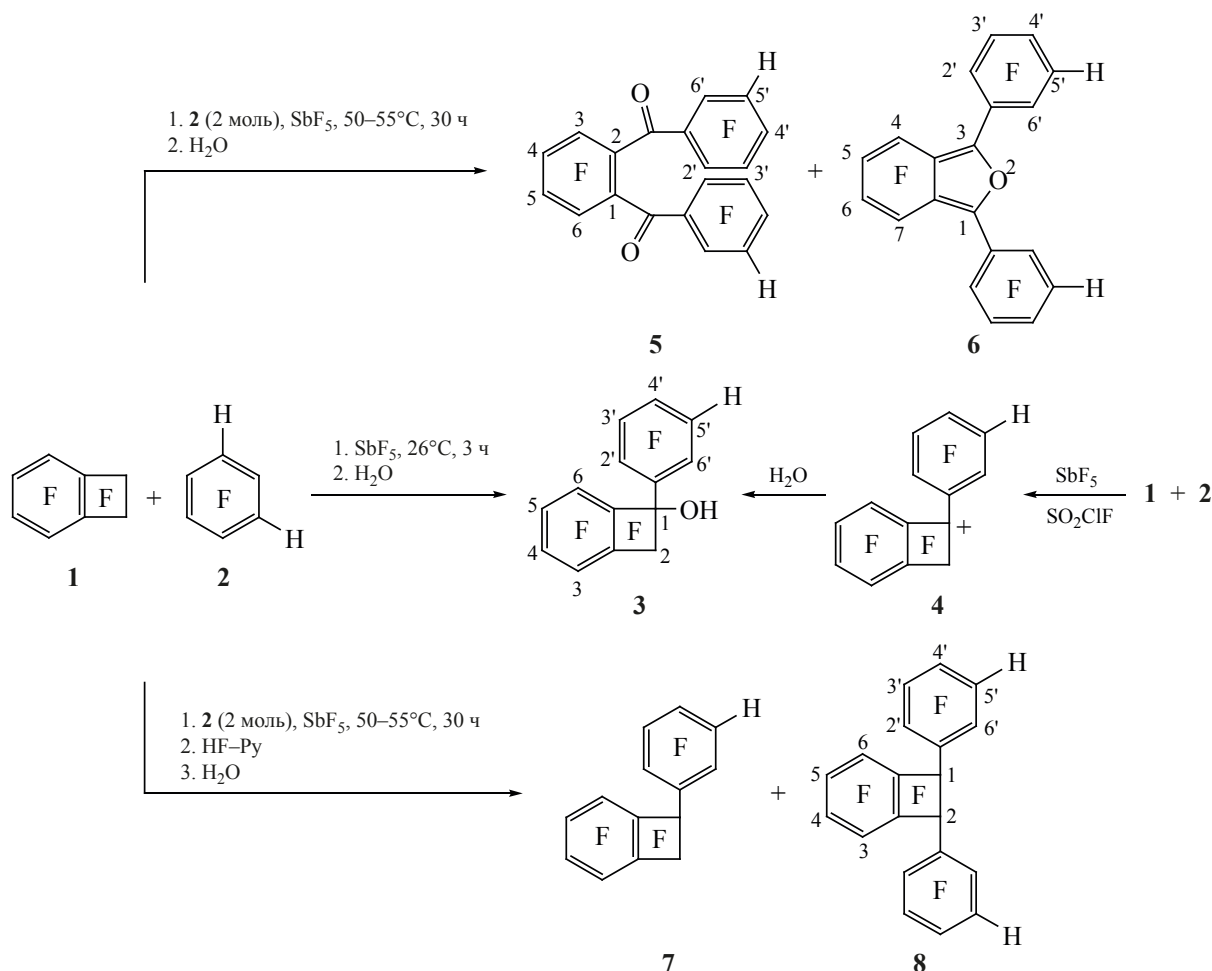
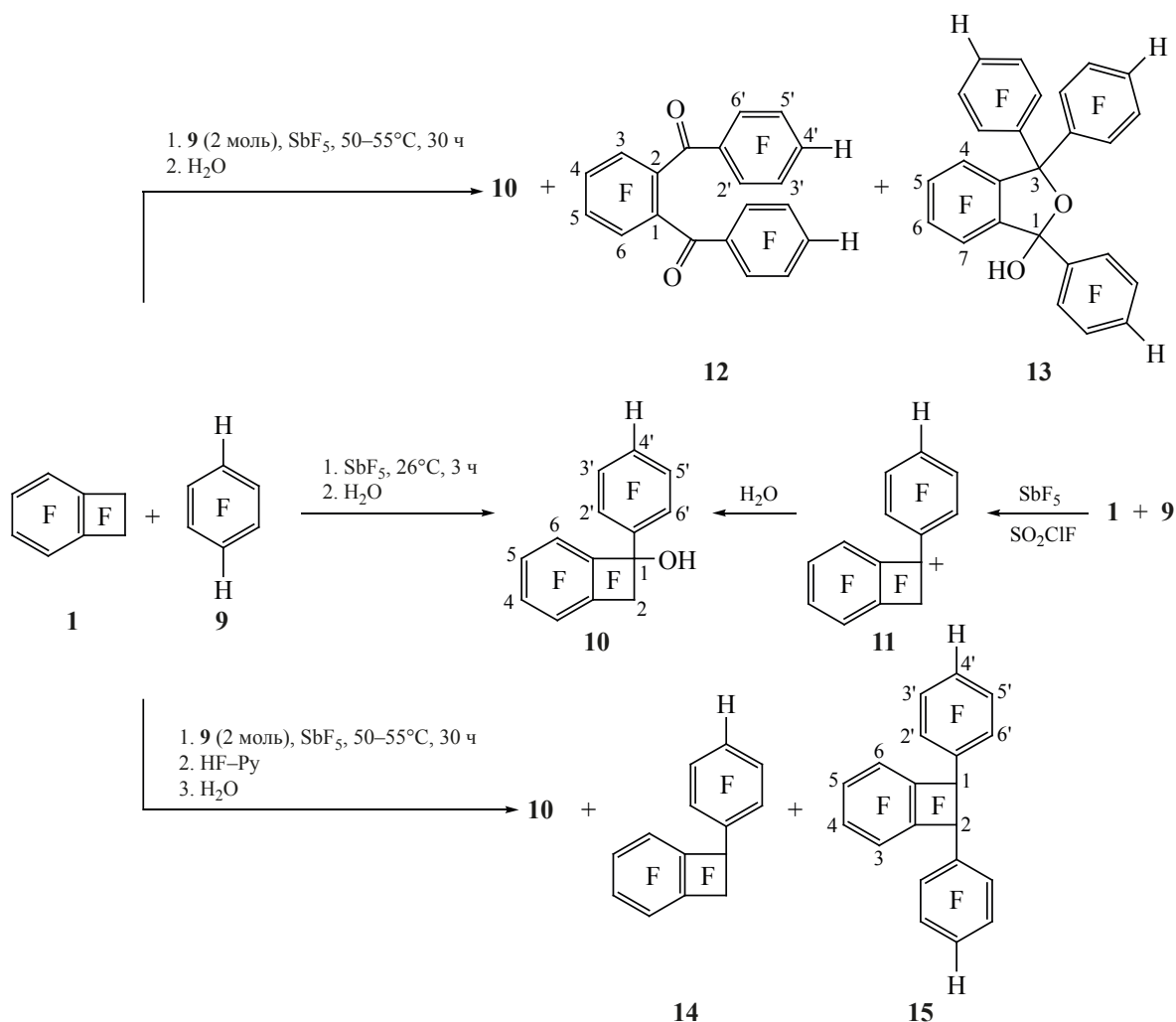


Схема 2



ном эксперименте показано, что из соединения **1** и тетрафторбензола **9** в SbF_5 генерируется 7-(2,3,5,6-тетрафторфенил)перфторбицикло[4.2.0]-окта-1,3,5-триен-7-ильный катион (**11**), гидролиз которого дает гидроксипроизводное **10** (схема 2).

Нагревание соединения **1** с двукратным количеством тетрафторбензола **9** в SbF_5 при 50–55°C с последующим гидролизом реакционной смеси приводит к образованию (3,4,5,6-тетрафторбензол-1,2-диил)бис[(2,3,5,6-тетрафторфенил)метанола] (**12**), наряду с 4,5,6,7-тетрафтор-1,3,3-трис-(2,3,5,6-тетрафторфенил)-1,3-дигидро-2-бензофуран-1-олом (**13**) и спиртом **10** (схема 2).

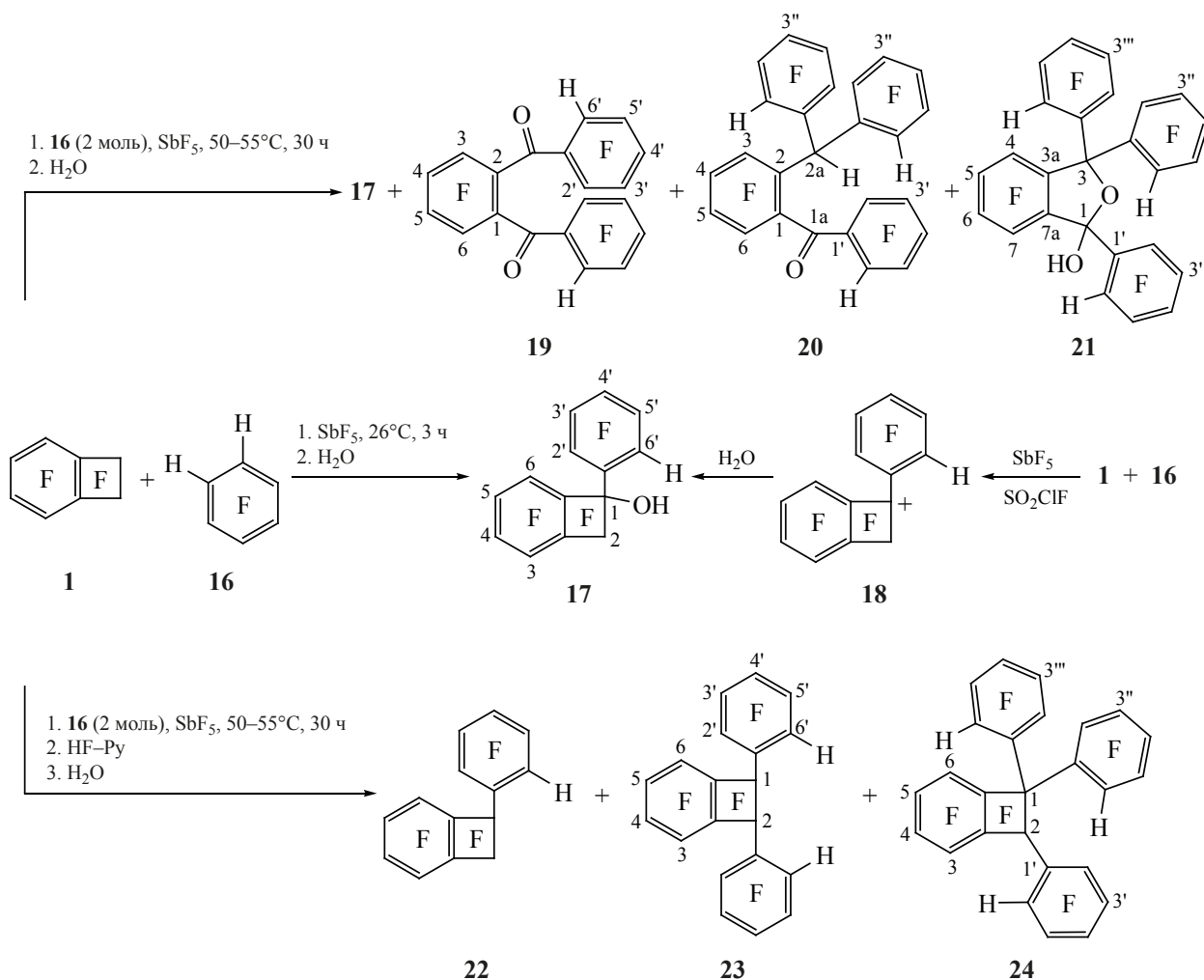
При обработке реакционной смеси, полученной в аналогичных условиях из соединений **1** и **9**, реагентом Ола, а затем водой образуются

1-(2,3,5,6-тетрафторфенил)перфторбензоциклобутен (**14**) и 1,2-бис(2,3,5,6-тетрафторфенил)перфторбензоциклобутен (**15**), а также спирт **10** (схема 2).

При взаимодействии соединения **1** с эквимольным количеством 1,2,3,4-тетрафторбензола (**16**) в среде SbF_5 при 26°C с последующим гидролизом реакционной смеси образуется 1-(2,3,4,5-тетрафторфенил)перфторбензоциклобутен-1-ол (**17**). В отдельном эксперименте показано, что из соединения **1** и тетрафторбензола **16** в SbF_5 генерируется 7-(2,3,4,5-тетрафторфенил)перфторбицикло[4.2.0]-окта-1,3,5-триен-7-ильный катион (**18**), гидролиз которого приводит к спирту **17** (схема 3).

Нагревание соединения **1** с тетрафторбензолом **16** (1:16 = 1:2) в SbF_5 при 50–55°C с после-

Схема 3



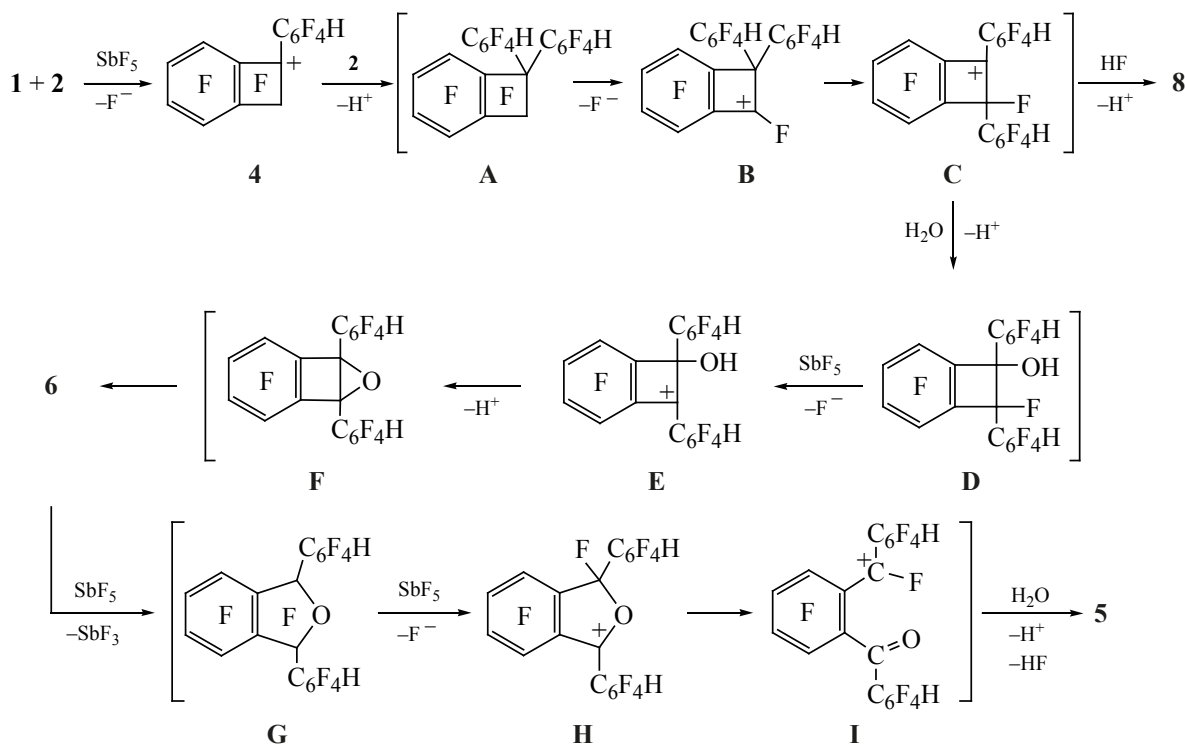
дующим гидролизом реакционной смеси приводит к образованию (3,4,5,6-тетрафторбензол-1,2-диил)бис[(2,3,4,5-тетрафторфенил)метаноно] (**19**), наряду с {2-[бис(2,3,4,5-тетрафторфенил)метил]-3,4,5,6-тетрафторфенил} (2,3,4,5-тетрафторфенил)метаноном (**20**) и 4,5,6,7-тетрафтор-1,3,3-трис(2,3,4,5-тетрафторфенил)-1,3-дигидро-2-бензофуран-1-олом (**21**) и спиртом **17** (схема 3).

При обработке реакционной смеси, полученной в аналогичных условиях из соединений **1** и **16**, реагентом Ола, а затем водой образуется смесь 1-(2,3,4,5-тетрафторфенил)перфторбензоциклобутена (**22**), 1,2-бис(2,3,4,5-тетрафторфенил)перфторбензоциклобутена (**23**) (смесь *цис, транс*-изомеров), наряду с 1,1,2-трис(2,3,4,5-тетрафторфенил)перфторбензоциклобутеном (**24**) (схема 3).

Прежде чем приступить к обсуждению путей образования соединений, представленных на схемах 1–3, следует отметить, что реакционные смеси, получающиеся при взаимодействии соединения **1** с двукратным количеством тетрафторбензолов **2**, **9**, **16** в среде SbF_5 , представляют собой полутвердую вязкую массу. По этой причине гидролиз происходит на границе раздела реакционной массы и воды, из-за чего в приграничном слое могут протекать дополнительные превращения с участием как компонентов реакционной смеси (SbF_5 , HF), так и H_2O . При этом возможны местные перегревы.

Протекание реакции соединения **1** с тетрафторбензолом **2** может быть представлено схемой 4. Образующийся вначале катион **4** при взаимодействии с тетрафторбензолом **2**, по-видимому, дает 1,1-диарилбензоциклобутен **A**. Затем из соедине-

Схема 4



ния **A** генерируется катион **B**, который в результате 1,2-сдвига тетрафторфенильной группы изомеризуется в катион **C**. При обработке реакционной смеси HF катион **C** превращается в соединение **8** (схема 4).

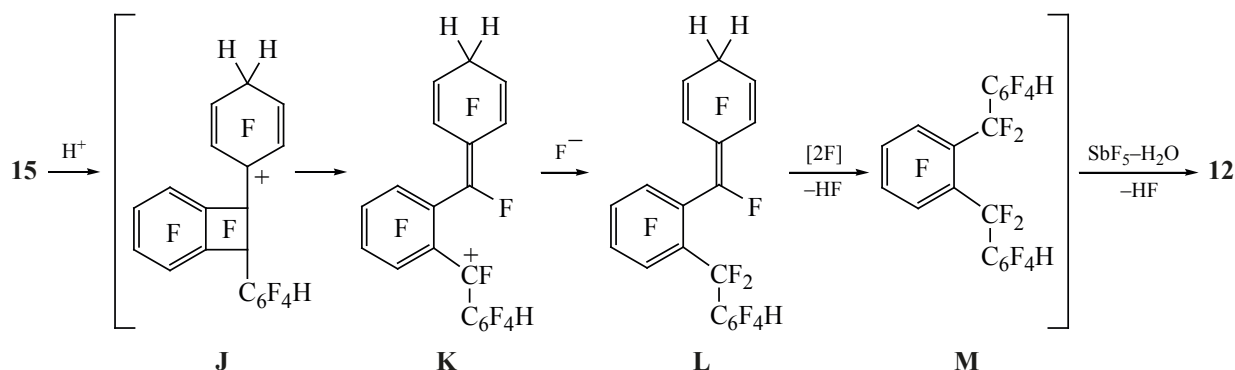
При обработке реакционной смеси водой катион **C**, по-видимому, сначала дает гидроксипроизводное **D**, а из него, в свою очередь, под действием SbF_5 получается катион **E**. Внутримолекулярная атака зарядовым центром атома кислорода в катионе **E** с последующим элиминированием протона приводит к эпоксиду **F**. Это соединение изомеризуется в 2-бензофуран **6**, из которого в результате фторирования образуется дигидро-2-бензофуран **G** и затем после отщепления аниона фтора – катион **H**. Раскрытие пятичленного цикла в последнем приводит сначала к катиону **I**, а после взаимодействия с водой – к diketону **5**. Подобная схема рассматривалась нами ранее для объяснения образования перфтор-1,2-дифенилбензоциклобутена и его превращения в перфтор[1,2-фениленбис(фенилметанон)] в реакции соединения **1** с избытком пентафторбензола в SbF_5 [4].

Образование diketонов **12** и **19** в реакциях соединения **1** с тетрафторбензолами **9** и **16** может

быть представлено аналогичной схемой. Кроме того, не исключен и другой путь превращения соединений **15** и **23** в diketоны **12** и **19** при обработке реакционных смесей водой. Можно полагать, что, например, в случае соединения **15** протонирование приводит к катиону **J**, который изомеризуется с раскрытием четырехчленного цикла в катион **K** (схема 5) аналогично тому, как это рассматривалось нами ранее для полифторалкилбензоциклобутенов и перфтор-1-(2-этилфенил)- и перфтор-1-(4-этилфенил)бензоциклобутенов [5, 6, 7]. Затем катион **K** присоединяет анион фтора с образованием соединения **L**. Фторирование последнего приводит к соединению **M** и затем, после гидролиза, к diketону **12**. Превращение диарилбензоциклобутена **23** в diketон **19** может быть представлено аналогичной схемой.

Дигидробензофуранол **13**, по-видимому, получается в результате подобных превращений триарилбензоциклобутена **N**, образующегося в реакции соединения **1** с тетрафторбензолом **9** (схема 6). Так, после протонирования соединения **N**, затем раскрытия четырехчленного цикла и присоединения аниона фтора получится соединение **O**. Фторирование последнего приведет к соединению

Схема 5



P и затем после гидролиза – к кетоспирту **Q**, который изомеризуется в дигидробензофуранол **13** (схема 6).

Превращение триарилбензоциклобутена **24** в дигидробензофуранол **21** может быть представлено аналогичной схемой. При этом соединение **R**, наряду с фторированием, по-видимому, может изомеризоваться в соединение **S**, при гидролизе которого получается кетон **20**. Превращение соединения **R** в изомер **S** протекает, вероятно, с участием HF через шестичленное переходное состояние **TS**. Ступенчатое протекание процесса за счет присоединения протона к соединению **R** и затем отщепления H^+ из узла CH_2 с образованием изомера **S** представляется менее вероятным. Действительно, в таком случае для реакции соединения **1** с тетрафторбензолом **9** также следовало бы ожидать присоединения протона к соединению **O** с последующим отщеплением H^+ из узла CH_2 , приводящего в конечном итоге к {2-[бис(2,3,5,6-тетрафторфенил)-метил]-3,4,5,6-тетрафторфенил}(2,3,5,6-тетрафторфенил)метанолу, который в реакционной смеси не обнаружен.

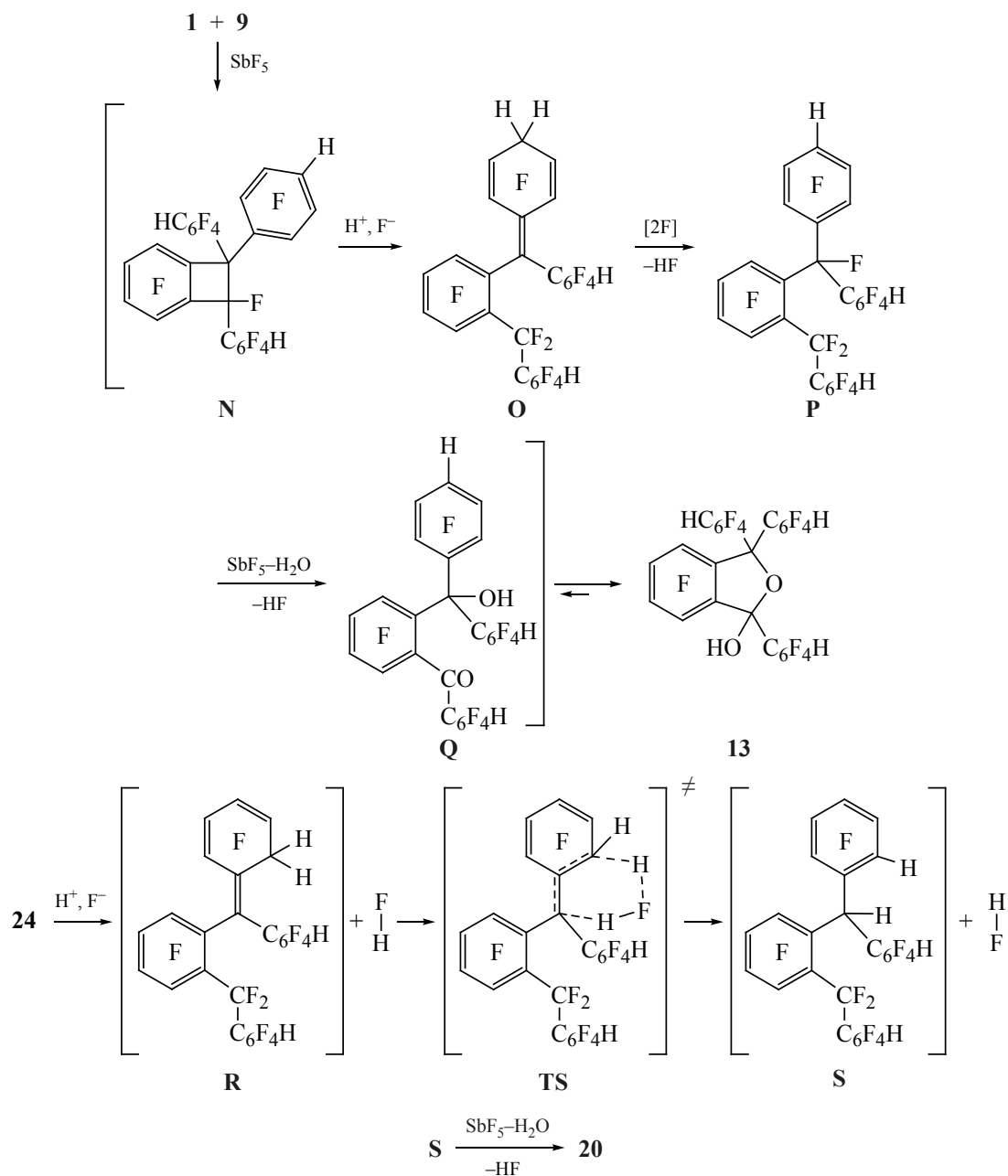
Состав и строение соединений установлены на основании данных элементного анализа, масс-спектрометрии высокого разрешения и спектроскопии ЯМР ^{19}F , а для соединений **20** и **21** – и методом ЯМР ^{13}C . Наличие сигнала атома углерода карбонильной группы в спектре ЯМР ^{13}C (183.6 м.д. в $CDCl_3$) соединения **20** подтверждает его строение и отвергает альтернативную структуру 4,5,6,7-тетрафтор-1,1,3-трис(2,3,4,5-тетрафторфенил)-1,3-дигидро-2-бензофурана. Строение соединения **6** установлено в результате сравнения его спектра ЯМР ^{19}F со спектром перфтор-1,3-ди-

фенил-2-бензофурана [8]. При анализе спектров ЯМР ^{19}F соединений **3**, **5**, **7**, **8**, **10**, **12–15**, **17**, **19**, **22** проводили сравнение со спектрами соответствующих перфторированных аналогов [4, 8]. *цис, транс*-Конфигурация 1,2-бис(тетрафторфенил)перфторбензоциклобутенам **8**, **15**, **23** приписана по аналогии с перфтор-1-метил-2-фенилбензоциклобутеном, в спектре ЯМР ^{19}F которого сигнал третичного атома фтора, находящегося в *цис*-положении по отношению к соседней пентафторфенильной группе, расположен в более слабом поле, чем в спектре изомера, в котором атом фтора находится в *транс*-положении по отношению к группе C_6F_5 [9].

Строение катионов **4**, **11**, **18** установлено на основании сравнительного анализа их спектров ЯМР ^{19}F со спектром перфтор-7-фенилбицикло[4.2.0]-окта-1,3,5-триен-7-ильного катиона (**25**) [10] и подтверждено структурой продуктов гидролиза – спиртов **3**, **10**, **17**. В спектрах катионов сигналы атомов фтора смещены в слабое поле по сравнению с аналогичными сигналами предшественников. Причем наибольшее смещение относительно предшественника ($\Delta\delta_F$) претерпевают сигналы атомов $F^{2,4,2',4',6'}$, находящиеся в *пара, орто*-положениях к катионному центру (см. рисунок).

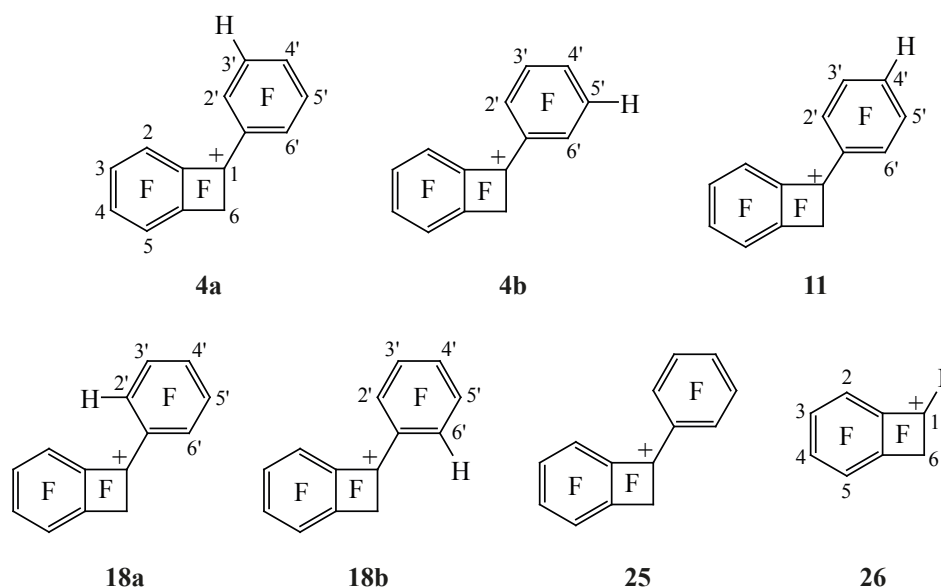
Значения констант спин-спиновой взаимодействия (КССВ) между ядрами фтора, находящимися в резонансных (зарядовых) положениях катионов, возрастают по сравнению со значениями аналогичных констант в предшественниках. Эти особенности спектров ионов **4**, **11**, **18**, **25**, являющихся катионами бензильного типа, согласуются с таковыми для полифторбензильных катионов, для которых величины $\Delta\delta_F$ и КССВ связывают с

Схема 6



участием атомов фтора в распределении заряда и в сопряжении [11]. При этом большая по величине константа $J_{2,2'}$ 140–165 Гц ($J_{2,6'} < 5$ Гц) свидетельствует о пространственной близости взаимодействующих ядер или, другими словами, о малом угле поворота групп C_6F_4H и C_6F_5 в катионах **4**, **11**, **18b**, **25**. Из-за затрудненного вращения тетрафторфенильной группы катион **4** существует в виде 2 ротамеров **4a, 4b** в равном соотношении, а катион **18** – ротамеров **18a, 18b** в соотношении 4:1, для

которых $\Delta\delta_{F-4}$ составляет 50.2 (**4a** и **4b**), 52.1 (**18a**) и 53.7 (**18b**) м.д.. Для катионов **25**, **11** и перфторбицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триен-7-ильного катиона (**26**) [12] $\Delta\delta_{F-4}$ составляет 55.5, 59.4 и 83.2 м.д. соответственно. Приведенные величины $\Delta\delta_{F-4}$ показывают, что степень участия групп C_6F_4H , C_6F_5 и атома F в положении 1 рассматриваемых катионов в распределении заряда уменьшается в ряду катионов **4a, b** > **18a** > **18b** > **25** > **11** > **26**.


 Нумерация атомов в катионах для описания спектров ЯМР ^{19}F

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

1,2,3,4-Тetraфторбензол (97%), 1,2,3,5-тетрафторбензол (97%), 1,2,4,5-тетрафторбензол (98%) получены из АО НПО «ПИМ-ИНВЕСТ», Москва. Перфторбензоцикlobутен (99%), т. кип. 117–118°C, получен по методике [13]. Пятифтористая сурьма и фтористый водород – промышленные продукты. Пятифтористую сурьму перед употреблением дважды перегоняли, т. кип. 143–143.5°C.

Спектры ЯМР ^{19}F растворов солей катионов в $\text{SbF}_5\text{--SO}_2\text{ClF}$ и спектры ЯМР ^{19}F и ^1H соединений в CDCl_3 записывали на приборе Bruker AV-300 (282.4 и 300 МГц), спектры ЯМР ^{13}C соединений **20**, **21** в CDCl_3 – на приборе Bruker AV 600 (150.9 МГц). Сдвиги приведены в слабое поле от C_6F_6 (^{19}F) и ТМС (^1H , ^{13}C), внутренний стандарт – C_6F_6 , SO_2ClF (262.8 м.д. от C_6F_6), CHCl_3 (7.24 м.д. от ТМС) и CDCl_3 (76.9 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. Состав реакционных смесей устанавливали на основании данных ЯМР ^{19}F и ГЖХ. Анализ методом ГЖХ проводили на хроматографе ЛХМ-72 (СССР) в режиме программирования температуры от 50 до 270°C, колонка 4000×4 мм, с фазой СКТФТ-50 на Chromosorb W (15:100), газ-носитель – гелий, скорость 60 мл/мин.

Взаимодействие перфторбензоцикlobутена

(1) с 1,2,3,5-тетрафторбензолом (2). а. Соединение **1** (0.92 г, 3.71 ммоль) растворяли в 4.03 г (18.59 ммоль) SbF_5 , добавляли 0.61 г (4.07 ммоль) соединения **2**, перемешивали, выдерживали при 26°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до 0°C, переносили в воду со льдом, экстрагировали CHCl_3 , органический слой сушили MgSO_4 , отгоняли CHCl_3 . Получали 1.31 г смеси, содержащей, по данным ГЖХ и ЯМР ^{19}F , 96% соединения **3** (выход 90.2%). Из этой смеси с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CH_2Cl_2) выделяли 1.05 г индивидуального соединения **3**.

1-(2,3,4,6-Тetraфторфенил)перфторбензоцикlobутен-1-ол (3). Вязкая жидкость. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.69 (1H, OH), 6.87 т.д (1H, H $^{5'}$, J 10.0, 6.0 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д.: –1.4 т.д.д (1F, F $^{3'}$), 16.0 д.д.д (1F, F 4), 18.7 д.д.д (1F, F 5), 26.2 д.д.д (1F, F 3), 27.8 м (1F, F $^{2'}$), 28.7 д.т.д.д (1F, F 6), 33.7 д.д.д.д (1F, F 4), 45.4 м (1F, F 6), 65.4 (1F, F 2) и 55.5 (1F, F 2); J_{AB} 198.0, J_{34} 20.0, J_{35} 7.0, J_{36} 24.0, J_{45} 18.0, J_{46} 8.0, J_{56} 19.0, $J_{62'}$ 20.0, $J_{66'}$ 20, $J_{2'3'}$ 21, $J_{2'4'}$ 8.0, $J_{3'4'}$ 21.0, $J_{3'5'}$ 6.0, $J_{3'6'}$ 11.0, $J_{4'5'}$ 10.0, $J_{4'6'}$ 3.5, $J_{5'6'}$ 10.0 Гц. Найдено, %: C 45.02; H 0.67; F 50.14. Масс-спектр, m/z : 375.9939 $[M]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_2\text{F}_{10}\text{O}$. Вычислено, %: C 44.70; H 0.54; F 50.51. M 375.9941.

б. К раствору соединения **1** (0.075 г, 0.30 ммоль) в SbF_5 (1.3 г, 6.0 ммоль), помещенному в ампулу

ЯМР, добавляли соединение **2** (0.045 г, 0.30 ммоль), перемешивали, выдерживали при 22°C 4 ч, затем добавляли SO₂ClF (0.27 г) при –10°C, записывали спектр ЯМР ¹⁹F при 20°C. Спектр содержал сигналы катиона **4** (конформеры **4a** и **4b** в соотношении 50:50) в отсутствие сигналов соединения **7**.

7-(2,3,4,6-Тетрафторфенил)перфторбицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триен-7-ильный катион (4), конформер 4a. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ (Δδ), м.д.: 10.9 (11.8) м (1F, F^{5'}), 34.0 (7.1) м (1F, F⁵), 34.7 (15.0) м (1F, F³), 64.1 (34.8) м (1F, F^{6'}), 65.1 (34.5) д.м (1F, F²), 69.3 (50.2) м (1F, F⁴), 83.9 (21.5) м (2F, F⁶), 91.4 (44.7) д.м (1F, F^{2'}), 98.7 (62.3) м (1F, F^{4'}); J_{22'} 163 Гц. **Конформер 4b.** Спектр ЯМР ¹⁹F, δ (Δδ), м.д.: 10.3 (11.2) м (1F, F^{3'}), 34.0 (7.1) м (1F, F⁵), 34.7 (15.0) м (1F, F³), 63.8 (34.5) д.м (1F, F²), 65.1 (34.5) д.м (1F, F²), 69.3 (50.2) м (1F, F⁴), 83.7 (21.3) м (2F, F⁶), 92.4 (45.7) м (1F, F^{6'}), 99.1 (62.7) м (1F, F^{4'}); J_{22'} 163.0 Гц.

Раствор выливали в воду со льдом, экстрагировали CHCl₃, экстракт сушили MgSO₄, растворитель отгоняли. Получили 0.08 г продукта, содержащего, по данным ГЖХ и ЯМР ¹⁹F, 84% соединения **3**.

в. Смесь 0.55 г (2.22 ммоль) соединения **1**, 0.67 г (4.47 ммоль) соединения **2** и 3.88 г (17.9 ммоль) SbF₅ нагревали в запаянной стеклянной ампуле при 50–55°C 30 ч, охлаждали до 0°C, переносили в воду со льдом (100 мл) при перемешивании, добавляли конц. HCl (10 мл), экстрагировали CHCl₃, органический слой сушили MgSO₄, отгоняли CHCl₃. Получали 1.12 г смеси, содержащей, по данным ГЖХ и ЯМР ¹⁹F, 92% соединения **5** (выход 92.5%) и 3% (выход 3%) соединения **6**. Из этой смеси с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CCl₄, затем CHCl₃) выделяли 0.02 г соединения **6** и 0.73 г соединения **5**.

(3,4,5,6-Тетрафторбензол-1,2-диил)бис-[(2,3,4,6-тетрафторфенил)метанон] (5). Т.пл. 106–107.3°C (гексан–CH₂Cl₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 6.87 т.д (H^{5'}, J 10.0, 6.0 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м.д.: –0.7 д.д.д.д (2F, F^{3'}), 14.9 м (2F, F^{4,5}), 23.8 м (2F, F^{3,6}), 29.6 д.д (2F, F^{2'}), 39.7 д.д.д.д (2F, F^{4'}), 48.0 д.д.д (2F, F⁶); J_{23'} 21.0, J_{24'} 11.0, J_{34'} 21.0, J_{35'} 6.0, J_{36'} 11.0, J_{45'} 10.0, J_{46'} 6.0, J_{56'} 10.0 Гц. Найдено, %: C 47.77; H 0.43. Масс-спектр, m/z: 501.9852 [M]⁺. C₂₀H₂F₁₂O₂. Вычислено, %: C 47.83; H 0.40. M 501.9858.

4,5,6,7-Тетрафтор-1,3-бис(2,3,4,6-тетрафторфенил)-2-бензофуран (6). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м.д.: –1.5 д.д.д.д (2F, F^{3'}), 5.1 м (2F, F^{5,6}), 11.4 м (2F, F^{4,7}), 30.7 м (2F, F^{2'}), 34.7 д.д.д.д (2F, F^{4'}), 48.0 м (2F, F^{6'}); J_{23'} 21.5, J_{24'} 8.0, J_{34'} 21.5, J_{35'} 6.0, J_{36'} 11.0, J_{45'} 10.0, J_{46'} 3.5 Гц. Масс-спектр, m/z: 485.9908 [M]⁺. C₂₀H₂F₁₂O. M 485.9909.

г. Смесь 0.49 г (1.98 ммоль) соединения **1**, 0.60 г (4.00 ммоль) соединения **2** и 3.46 г (15.96 ммоль) SbF₅ нагревали в запаянной стеклянной ампуле при 50–55°C 30 ч, охлаждали до 0°C, переносили в HF–Py (6 мл) при 0–20°C, перемешивали при 25°C 1 ч, охлаждали до 0°C, переносили в воду со льдом, экстрагировали CHCl₃, органический слой сушили MgSO₄, отгоняли CHCl₃ и остатки соединения **2**. Получали 0.87 г смеси, содержащей, по данным ГЖХ и ЯМР ¹⁹F, 33% соединения **7** (выход 38.4%) и 59% смеси *транс*- и *цис*-**8** (82:18, выход 51%). Из этой смеси с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – гексан) выделяли 0.17 г соединения **7**, 0.32 г соединения *транс*-**8** и 0.08 г соединения *цис*-**8**.

1-(2,3,4,6-Тетрафторфенил)перфторбензоциклобутен (7). Вязкая жидкость. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 6.91 т.д (H^{5'}, J 10.0, 6.0 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м.д.: –0.9 т.д.д (1F, F^{3'}), 19.1 д.д.д.д (1F, F^{4'}), 19.7 д.д.д (1F, F⁵), 26.9 д.д.д (1F, F³), 29.3 м (1F, F²), 30.6 д.т.д.д (1F, F⁶), 32.9 м (1F, F¹), 36.4 д.д.д.д.д (1F, F^{4'}), 46.7 м (1F, F^{6'}), 67.1 (1F, F_A²) и 57.7 (1F, F_B²); J_{AB} 200.0, J₁₄ 5.0, J_{14'} 5.0, J₃₄ 20.0, J₃₅ 8.0, J₃₆ 24.0, J₄₅ 18.0, J₄₆ 9.0, J₅₆ 19.0, J₆₂ 21.0, J_{66'} 21, J_{23'} 21.0, J_{24'} 9.0, J_{34'} 21.0, J_{35'} 6.0, J_{36'} 11.0, J_{45'} 10.0, J_{46'} 4.0, J_{56'} 10.0 Гц. Масс-спектр, m/z: 377.9899 [M]⁺. C₁₄HF₁₁. M 377.9897.

транс-1,2-Бис(2,3,4,6-тетрафторфенил)перфторбензоциклобутен (транс-8). Т.пл. 64–65°C после возгонки в вакууме (120°C, 1 мм рт.ст.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 6.87 м (H^{5'}). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м.д.: –1.2 м (2F, F^{3'}), 17.0 м (2F, F^{4,5}), 25.7 м (2F, F^{3,6}), 29.9 м (2F, F^{1,2}), 30.8 м (2F, F^{2'}), 34.9 м (2F, F^{4'}), 48.8 м (2F, F^{6'}). Найдено, %: C 47.15; H 0.58; F 52.39. Масс-спектр, m/z: 507.9932 [M]⁺. C₂₀H₂F₁₄. Вычислено, %: C 47.27; H 0.40; F 52.34. M 507.9928.

цис-1,2-Бис(2,3,4,6-тетрафторфенил)перфторбензоциклобутен (цис-8). Т.пл. 99–100°C

(гексан). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 6.69 м (H^5). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д.: -0.3 м (2F, $\text{F}^{3'}$), 16.9 м (2F, $\text{F}^{4,5}$), 24.1 м (2F, $\text{F}^{1,2}$), 25.6 м (2F, $\text{F}^{3,6}$), 31.0 м (2F, $\text{F}^{2'}$), 35.9 м (2F, F^4), 49.3 м (2F, F^6). Масс-спектр, m/z : 507.9926 [M] $^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_2\text{F}_{14}$. M 507.9928.

Взаимодействие перфторбензоциклобутена (1) с 1,2,4,5-тетрафторбензолом (9). а. Соединение **1** (1.01 г, 4.07 ммоль) растворяли в 4.40 г (20.30 ммоль) SbF_5 , добавляли 0.67 г (4.47 ммоль) соединения **9**, перемешивали, выдерживали при 26°C 3 ч. Смесь охлаждали до 0°C, переносили в воду со льдом, экстрагировали CHCl_3 , органический слой сушили MgSO_4 , отгоняли CHCl_3 . Получали 1.28 г смеси, содержащей, по данным ГЖХ и ЯМР ^{19}F , 96% соединения **10** (выход 80.3%). Из этой смеси с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CH_2Cl_2) выделяли 0.98 г индивидуального соединения **10**.

1-(2,3,5,6-Тetraфторфенил)перфторбензоциклобутен-1-ол (10). Вязкая жидкость. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.18 т.т (1H, H^4 , $J_{9,5}$, 7.5 Гц), 3.70 (1H, OH). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д.: 16.2 д.д.д (1F, F^4), 18.9 д.д.д (1F, F^5), 19.4 м (2F, $\text{F}^{2,6}$), 24.4 м (2F, $\text{F}^{3,5}$), 26.3 д.д.д (1F, F^3), 28.6 д.т.д.д (1F, F^6), 65.5 (1F, F_A^2) и 55.9 (1F, F_B^2); J_{AB} 198.0, J_{34} 20.0, J_{35} 7.0, J_{36} 24.0, J_{45} 18.0, J_{46} 8.0, J_{56} 19.0, $J_{62(6)}$ 20.0 Гц. Найдено, %: С 44.91; Н 0.60; F 50.44. Масс-спектр, m/z : 375.9944 [M] $^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_2\text{F}_{10}\text{O}$. Вычислено, %: С 44.70; Н 0.54; F 50.51. M 375.9941.

б. К раствору соединения **1** (0.08 г, 0.32 ммоль) в SbF_5 (1.41 г, 6.50 ммоль) добавляли соединение **9** (0.05 г, 0.33 ммоль), перемешивали, выдерживали при 22°C 3 ч, затем добавляли SO_2ClF (0.33 г) при -10°C, записывали спектр ЯМР ^{19}F при 20°C. Спектр содержал сигналы катиона **11** в отсутствие сигналов соединения **14**.

7-(2,3,5,6-Тetraфторфенил)перфторбицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триен-7-ильный катион (11). Спектр ЯМР ^{19}F , δ ($\Delta\delta$), м.д.: 35.2 (10.3) м (2F, $\text{F}^{3,5}$), 36.2 (9.2) м (1F, F^5), 36.4 (16.5) м (1F, F^3), 56.6 (35.7) д.м (1F, F^2), 57.9 (37.0) м (1F, F^6), 69.7 (38.9) д.м (1F, F^2), 78.8 (59.4) м (1F, F^4), 85.9 (23.1) м (2F, F^6); J_{22} , 160.0 Гц.

Раствор выливали в воду со льдом, экстрагировали CHCl_3 , экстракт сушили MgSO_4 , растворитель отгоняли. Получали 0.10 г продукта, содержа-

щего, по данным ГЖХ и ЯМР ^{19}F , 86% соединения **10**.

в. Смесь 0.60 г (2.42 ммоль) соединения **1**, 0.73 г (4.87 ммоль) соединения **9** и 4.22 г (19.46 ммоль) SbF_5 нагревали в запаянной стеклянной ампуле при 50–55°C 30 ч, охлаждали до 0°C, переносили в воду со льдом (100 мл) при перемешивании, добавляли конц. HCl (10 мл), экстрагировали CHCl_3 , органический слой сушили MgSO_4 , отгоняли CHCl_3 . Получали 1.27 г смеси, содержащей, по данным ГЖХ и ЯМР ^{19}F , соединения **10** (31%, выход 43%), **12** (15%, выход 15.7%) и **13** (33%, выход 26.6%). Из этой смеси с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CCl_4 , затем CHCl_3) выделяли 0.17 г соединения **12**, 0.08 г соединения **13** и 0.19 г соединения **10**.

(3,4,5,6-Тetraфторбензол-1,2-диил)бис-[(2,3,5,6-тетрафторфенил)метанон] (12). Т.пл. 134.8–136°C (после возгонки). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.28 т.т (H^4 J 9.0, 7.0 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д.: 15.9 м (2F, $\text{F}^{4,5}$), 20.7 м (4F, $\text{F}^{2,6}$), 24.4 м (2F, $\text{F}^{3,6}$), 25.3 м (4F, $\text{F}^{3,5}$). Найдено, %: С 47.83; Н 0.35; F 45.69. Масс-спектр, m/z : 501.9860 [M] $^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_2\text{F}_{12}\text{O}_2$. Вычислено, %: С 47.83; Н 0.40; F 45.40. M 501.9858.

4,5,6,7-Тetraфтор-1,3,3-трис(2,3,5,6-тетрафторфенил)-1,3-дигидро-2-бензофуран-1-ол (13). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.46 м (1H, OH), 7.06 м (1H), 7.15 м (2H). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д.: 11.1 м, 11.6 м (2F, $\text{F}^{5,6}$), 19.9 м, 20.7 м (2F, $\text{F}^{4,7}$), 20.1 м (2F), 21.0 м (2F), 21.9 м (2F), 24.2 м (2F), 24.3 м (2F), 24.7 м (2F). Масс-спектр, m/z : 651.9955 [M] $^+$. $\text{C}_{26}\text{H}_4\text{F}_{16}\text{O}_2$. M 651.9950.

г. Смесь 0.60 г (2.25 ммоль) соединения **1**, 0.68 г (4.51 ммоль) соединения **9** и 3.91 г (18.04 ммоль) SbF_5 нагревали в запаянной стеклянной ампуле при 50–55°C 30 ч, охлаждали до 0°C, переносили в $\text{HF}-\text{Pu}$ (6 мл) при 0–20°C, перемешивали при 25°C 1 ч, охлаждали до 0°C, переносили в воду со льдом, экстрагировали CHCl_3 , органический слой сушили MgSO_4 , отгоняли CHCl_3 и остатки соединения **9**. Получали 0.94 г смеси, содержащей, по данным ГЖХ и ЯМР ^{19}F , соединения **14** (58%, выход 64.1%), **10** (12%, выход 13.4%), **15** (11%, выход 9%). Из этой смеси с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – гексан, затем

CCl₄) выделяли 0.25 г соединения **14** и 0.04 г соединения *транс*-**15**.

1-(2,3,5,6-Тетрафторфенил)перфторбензоциклобутен (14). Вязкая жидкость. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 7.27 т.т (H⁴, J 9, 7.5 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м.д.: 19.4 д.д.д.д (1F, F⁴), 19.9 д.д.д (1F, F⁵), 20.9 м (2F, F^{2,6}), 24.9 м (2F, F^{3,5}), 27.0 д.д.д (1F, F³), 30.8 д.т.д.д (1F, F⁶), 32.0 м (1F, F¹), 67.3 (1F, F_A²) и 58.3 (1F, F_B²); J_{AB} 200.0, J₁₄ 5.0, J₃₄ 19.0, J₃₅ 7.5, J₃₆ 24.0, J₄₅ 18.0, J₄₆ 9.0, J₅₆ 19.0, J₆₂₍₆₎ 20.0 Гц. Масс-спектр, m/z: 377.9899 [M]⁺. C₁₄H₁₁F₁₁. M 377.9897.

транс-**1,2-бис(2,3,5,6-Тетрафторфенил)перфторбензоциклобутен (транс-15)**. Вязкая жидкость. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 7.25 м (H⁴). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м.д.: 17.5 м (2F, F^{4,5}), 22.2 м (4F, F^{2,6}), 24.5 м (4F, F^{3,5}), 26.0 м (2F, F^{3,6}), 29.7 м (2F, F^{1,2}). Масс-спектр, m/z: 507.9925 [M]⁺. C₂₀H₂F₁₄. M 507.9927.

Взаимодействие перфторбензоциклобутена (1) с 1,2,3,4-тетрафторбензолом (16). а. Соединение **1** (0.62 г, 2.50 ммоль) растворяли в 3.02 г (13.93 ммоль) SbF₅, добавляли 0.41 г (2.73 ммоль) соединения **16**, перемешивали, выдерживали при 27°C 3 ч. Смесь охлаждали до 0°C, переносили в воду со льдом, экстрагировали CHCl₃, органический слой сушили MgSO₄, отгоняли CHCl₃. Получали 0.77 г смеси, содержащей, по данным ГЖХ и ЯМР ¹⁹F, 95% соединения **17** (выход 77.8%). Из этой смеси с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CH₂Cl₂) выделяли 0.57 г индивидуального соединения **17**.

1-(2,3,4,5-Тетрафторфенил)перфторбензоциклобутен-1-ол (17). Вязкая жидкость. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.58 (1H, OH), 7.08 д.д.д.д (1H, H⁶, J 10.0, 8.0, 6.0, 3.0 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м.д.: 8.0 т.т (1F, F³), 9.4 д.д.д.д (1F, F⁴), 16.1 д.д.д (1F, F⁴), 19.3 д.д.д (1F, F⁵), 22.8 м (1F, F²), 24.0 д.д.д.д (1F, F⁵), 25.1 д.д.д (1F, F⁶), 27.8 д.д.д (1F, F³), 63.0 (1F, F_A²) и 57.2 (1F, F_B²); J_{AB} 199.0, J₃₄ 20.0, J₃₅ 8.0, J₃₆ 24.0, J₄₅ 18.0, J₄₆ 6.0, J₅₆ 20.0, J_{2'3'} 20.0, J_{2'4'} 5.0, J_{2'5'} 13.0, J_{2'6'} 6.0, J_{3'4'} 20.0, J_{3'5'} ~ J_{3'6'} ~ 3.0, J_{4'5'} 21.0, J_{4'6'} 8.0, J_{5'6'} 10.0 Гц. Найдено, %: C 44.46; H 0.62; F 50.54. Масс-спектр, m/z: 375.9937 [M]⁺. C₁₄H₂F₁₀O. Вычислено, %: C 44.70; H 0.54; F 50.51. M 375.9941.

б. К раствору соединения **1** (0.08 г, 0.32 ммоль) в SbF₅ (1.42 г, 6.55 ммоль) добавляли соединение

16 (0.05 г, 0.33 ммоль), перемешивали, выдерживали при 22°C 3 ч, затем добавляли SO₂ClF (0.33 г) при –10°C, записывали спектр ЯМР ¹⁹F при 20°C. Спектр содержал сигналы катиона **18** (конформеры **a** и **b** в соотношении 80:20) в отсутствие сигналов соединения **22**.

7-(2,3,4,5-Тетрафторфенил)перфторбицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триен-7-ильный катион (18). **Конформер 18a**. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ (Δδ), м.д.: 18.9 (9.6) м (1F, F⁵), 35.2 (14.4) м (1F, F³), 37.6 (12.4) м (1F, F³), 40.2 (11.4) м (1F, F⁵), 59.8 (32.5) м (1F, F²), 69.1 (43.1) м (1F, F⁶), 71.8 (62.5) м (1F, F⁴), 71.8 (52.1) м (1F, F⁴), 84.4 (22.3) м (2F, F⁶). **Конформер 18b**. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ (Δδ), м.д.: 19.3 (10.0) м (1F, F³), 35.2 (16.5) м (1F, F³), 36.5 (11.3) м (1F, F⁵), 38.5 (9.7) м (1F, F⁵), 65.4 (38.1) д.м (1F, F²), 67.9 (41.9) д.м (1F, F²), 70.6 (61.3) м (1F, F⁴), 73.4 (53.7) м (1F, F⁴), 83.3 (21.2) м (2F, F⁶); J_{22'} 139.0 Гц.

Раствор выливали в воду со льдом, экстрагировали CHCl₃, экстракт сушили MgSO₄, растворитель отгоняли. Получали 0.11 г продукта, содержащего, по данным ГЖХ и ЯМР ¹⁹F, 87% соединения **17**.

в. Смесь 0.53 г (2.14 ммоль) соединения **1**, 0.65 г (4.33 ммоль) соединения **16** и 3.71 г (17.11 ммоль) SbF₅ нагревали в запаянной стеклянной ампуле при 50–55°C 30 ч, охлаждали до 0°C, переносили в воду со льдом (100 мл) при перемешивании, добавляли конц. HCl (10 мл), экстрагировали CHCl₃, органический слой сушили MgSO₄, отгоняли CHCl₃. Получали 0.95 г смеси, содержащей, по данным ГЖХ и ЯМР ¹⁹F, соединения **17** (26%, выход 30.7%), **19** (34%, выход 30.1%), **20** (26%, выход 18.1%) и **21** (8%, выход 5.4%). Из этой смеси с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CCl₄, затем CHCl₃) выделяли 0.22 г соединения **20**, 0.16 г соединения **19**, 0.04 г соединения **21** и 0.19 г соединения **17**.

(3,4,5,6-Тетрафторбензол-1,2-диил)бис-[(2,3,4,5-тетрафторфенил)метанон] (19). Т.пл. 91.2–92.5°C (гексан–CH₂Cl₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 7.47 д.д.д.д (2H, H⁶, J 10.0, 8.0, 6.0, 3.0 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м.д.: 9.3 д.д.т (2F, F³), 14.4 м (2F, F^{4,5}), 17.8 т.д.д (2F, F⁴), 24.3 м (2F, F²), 24.4 м (2F, F^{3,6}), 25.8 д.д.д.д (2F, F⁵); J_{2'3'} 21.0, J_{2'4'} 9.0, J_{2'5'} 13.0, J_{2'6'} 6.0, J_{3'4'} 19.0, J_{3'5'} ~ J_{3'6'} ~ 3.0, J_{4'5'}

21.0, $J_{4'6'}$ 8.0, $J_{5'6'}$ 10.0 Гц. Найдено, %: С 47.93; Н 0.44; F 45.51. Масс-спектр, m/z : 501.9856 $[M]^+$. $C_{20}H_2F_{12}O_2$. Вычислено, %: С 47.83; Н 0.40; F 45.40. M 501.9858.

{2-[Бис(2,3,4,5-тетрафторфенил)метил]-3,4,5,6-тетрафторфенил}(2,3,4,5-тетрафторфенил)метанон (20). Т.пл. 131.5–133°C (гексан- CH_2Cl_2). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 5.96 с (1H, H^{2a}), 6.62 м (2H, H⁶), 7.42 д.д.д.д (1H, H^{6'}, J 10.0, 8.0, 6.0, 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 35.9 (C^{2a}), 112.0 д (C^{6'}, $^2J_{CF}$ 21.0 Гц), 112.2 д (2C, C⁶, $^2J_{CF}$ 21.0 Гц), 120.5 м (C^{1'}), 121.3 м (2C, C¹), 121.8 д (C¹ или C², $^2J_{CF}$ 11.0 Гц), 124.4 д (C¹ или C², $^2J_{CF}$ 16.0 Гц), 140–149 д.м (16C-F, $^1J_{CF}$ 248.0–267.0 Гц), 183.6 (C^{1a}). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д.: 7.7 д.д.д.д (2F, F⁴), 7.9 д.д.д (2F, F³), 9.8 д.д.д.д (1F, F³), 10.1 д.д.д.д (1F, F⁵), 13.5 д.д.д (1F, F⁴), 19.6 д.д.д.д (1F, F⁴), 22.1 м (2F, F²), 22.8 д.д.д (1F, F⁶), 24.5 д.д.д (2F, F⁵), 25.0 м (1F, F²), 26.4 д.д.д.д (1F, F⁵), 27.0 д.д.д (1F, F³); J_{34} 21.0, J_{35} 5.0, J_{36} 11.0, J_{45} 20.0, J_{46} 5.0, J_{56} 22.5, $J_{2'3'}$ 21.0, $J_{2'4'}$ 10.0, $J_{2'5'}$ 13.0, $J_{2'6'}$ 6.0, $J_{3'4'}$ 19.0, $J_{3'5'}$ 4.0, $J_{3'6'}$ 2.0, $J_{4'5'}$ 21.0, $J_{4'6'}$ 8.0, $J_{5'6'}$ 10.0, $J_{2''3''}$ 20.0, $J_{2''4''}$ 4.0, $J_{2''5''}$ 11.0, $J_{3''4''}$ 20.0, $J_{4''5''}$ 20.0, $J_{4''6''}$ 7.0, $J_{5''6''}$ 11.0 Гц. Масс-спектр, m/z : 635.9998 $[M]^+$. $C_{26}H_4F_{16}O$. M 636.0001.

4,5,6,7-Тетрафтор-1,3,3-трис(2,3,4,5-тетрафторфенил)-1,3-дигидро-2-бензофуран-1-ол (21). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.85 м (1H, OH), 6.88 м (1H), 7.02 м (1H), 7.28 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 88.0 (C³), 105.0 (C¹), 109.8 д, 110.0 д, 110.2 д (C^{6',6'',6'''}, $^2J_{CF}$ 22.0 Гц), 122.6 (C^{1',1''}), 123.9 д, 124.1 д (C^{3a,7a}, $^2J_{CF}$ 15.0 Гц), 124.8 (C^{1'}), 140–148 д.м (16C-F, $^1J_{CF}$ 250.0–260.0 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д.: 8.7 м, 9.0 м, 9.3 м (3F, F^{3',3'',3'''}), 9.8 м, 9.9 м, 10.5 м (3F, F^{4',4'',4'''}), 13.9 м, 14.1 м (2F, F^{5,6}), 20.7 м (1F, F⁷), 24.2 м (1F, F⁴), 24.4 м 24.8 м, 25.0 м (3F, F^{5',5'',5'''}), 22.3 м, 25.1 м, 26.1 м (3F, F^{2',2'',2'''}). Масс-спектр, m/z : 651.9947 $[M]^+$. $C_{26}H_4F_{16}O_2$. M 651.9950.

г. Смесь 0.52 г (2.10 ммоль) соединения **1**, 0.63 г (4.20 ммоль) соединения **16** и 3.66 г (16.88 ммоль) SbF_5 нагревали в запаянной стеклянной ампуле при 50–55°C 30 ч, охлаждали до 0°C, переносили в NF_3 - Ru (6 мл) при 0–20°C, перемешивали при 25°C в течение 1 ч, охлаждали до 0°C, переносили в воду со льдом, экстрагировали $CHCl_3$, органический слой сушили $MgSO_4$, отгоняли $CHCl_3$. Получали 1.06 г

смеси, содержащей, по данным ГЖХ и ЯМР ^{19}F , соединения **22** (17%, выход 22.7%), **23** (40%, выход 39.7%, *транс*- и *цис*-изомеры в соотношении 67:33 соответственно) и **24** (33%, выход 26.1%). Из этой смеси с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – гексан) выделяли 0.08 г соединения **22**, 0.09 г *транс*-изомера соединения **23**, 0.11 г смеси *транс*- и *цис*-изомеров соединения **23** (60:40), 0.03 г смеси *транс*- и *цис*-изомеров соединения **23** (45:55) и 0.07 г соединения **24**.

1-(2,3,4,5-Тетрафторфенил)перфторбензоциклобутен (22). Вязкая жидкость. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 7.07 м (1H, H⁶). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д.: 9.3 т.т (1F, F^{3'}), 12.2 д.д.т.д (1F, F^{4'}), 19.7 д.д.д.д (1F, F^{4'}), 20.8 д.д.д (1F, F⁵), 23.9 м (1F, F^{2'}), 25.2 д.д.д.д (1F, F⁵), 26.0 м (1F, F¹), 27.3 д.д.д (1F, F⁶), 28.8 д.д.д (1F, F³), 64.9 (1F, F_A²) и 59.2 (1F, F_B²); J_{AB} 200.0, J_{14} 4.0, $J_{14'}$ 3.0, J_{34} 20.0, J_{35} 8.0, J_{36} 24.0, J_{45} 18.0, J_{46} 8.0, J_{56} 20.0, $J_{2'3'}$ 20.0, $J_{2'4'}$ ~ $J_{4'6'}$ ~ 7.0, $J_{2'5'}$ 12.0, $J_{3'4'}$ 20.0, $J_{3'5'}$ ~ $J_{3'6'}$ ~ 3.0, $J_{4'5'}$ 21.0, $J_{5'6'}$ 10.0 Гц. Масс-спектр, m/z : 377.9902 $[M]^+$. $C_{14}HF_{11}$. M 377.9897.

1,2-Бис(2,3,4,5-тетрафторфенил)перфторбензоциклобутен (23), изомер транс-23. Т.пл. 106.1–107.1°C ($CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 7.13 м (2H, H⁶). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д.: 8.7 т (2F, F^{3'}), 11.5 т.т (2F, F⁴), 18.6 м (2F, F^{4,5}), 24.4 м (2F, F^{2'}), 24.9 д.д.д (2F, F⁵), 26.2 м (2F, F^{3,6}), 28.4 м (2F, F^{1,2}); $J_{2'3'}$ 20.0, $J_{2'4'}$ 7.0, $J_{2'5'}$ 14.0, $J_{3'4'}$ 20.0, $J_{4'5'}$ 20.0, $J_{4'6'}$ 7.0, $J_{5'6'}$ 10.0 Гц. Масс-спектр, m/z : 507.9930 $[M]^+$. $C_{20}H_2F_{14}$. M 507.9928. **Изомер цис-23**. Спектр ЯМР 1H (из спектра смеси *цис,транс*-изомеров), δ , м.д.: 7.13 м (2H, H⁶). Спектр ЯМР ^{19}F (из спектра смеси *цис,транс*-изомеров), δ , м.д.: 26.4 м (2F, F^{3,6}), 26.0 д.д.д (2F, F⁵), 24.9 м (2F, F²), 24.6 м (2F, F^{1,2}), 18.6 м (2F, F^{4,5}), 12.6 д.д.д.д (2F, F⁴), 9.4 д.д (2F, F^{3'}); $J_{2'3'}$ 20.0, $J_{2'4'}$ 7.0, $J_{2'5'}$ 13.0, $J_{3'4'}$ 20.0, $J_{4'5'}$ 21.0, $J_{4'6'}$ 7.0, $J_{5'6'}$ 10.0 Гц. Масс-спектр, m/z (смесь *транс*- и *цис*-изомеров): 507.9930 $[M]^+$. $C_{20}H_2F_{14}$. M 507.9928.

1,1,2-Трис(2,3,4,5-тетрафторфенил)перфторбензоциклобутен (24). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 6.79 м (1H), 7.13 м (1H), 7.30 м (1H). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д.: 8.8 м, 8.9 м (2F, F^{3',3'''}), 9.5 м (1F, F^{3'}), 9.4 м, 10.9 м (2F, F^{4',4'''}), 12.4 м (1F, F^{4'}), 14.5 м (1F, F⁴), 17.8 м (1F, F⁵), 23.7 м (1F, F²), 24.8 м (1F, F⁵), 26.0 м (2F, F^{5'',5'''}), 25.7 м, 27.7 м, 27.9 м, 28.4 м, 28.5 м (5F, F^{3,6,2',2''}). Масс-спектр, m/z : 637.9954 $[M]^+$. $C_{26}H_3F_{17}$. M 637.9958.

ВЫВОДЫ

При взаимодействии перфторбензоциклобутена с изомерными тетрафторбензолами в среде SbF_5 получаются перфторбензоциклобутены с одной, двумя и тремя тетрафторфенильными группами. В процессе обработки реакционных смесей водой происходят скелетные превращения бис- и трис(тетрафторфенил)перфторбензоциклобутенов с образованием кетонов и полифтор-2-бензофуранов. Направление скелетных превращений зависит от расположения атома водорода в тетрафторфенильной группе бензоциклобутена. Обсуждаются пути протекания реакций.

БЛАГОДАРНОСТИ

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Меженкова Татьяна Владимировна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9936-0900>

Комаров Владислав Владимирович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6079-3039>

Зонов Ярослав Викторович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0267-4976>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mezhenkova T.V., Sinyakov V.R., Karpov V.M., Platonov V.E., Rybalova T.V., Gatilov Yu.V. *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 64–67. doi 10.1016/j.jfluchem.2007.09.005
2. Меженкова Т.В., Синяков В.Р., Карпов В.М., Платонов В.Е. *ЖОрХ.* **2012**, *48*, 531–537. [Mezhenkova T.V., Sinyakov V.R., Karpov V.M., Platonov V.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 529–535.] doi 10.1134/S1070428012040112
3. Меженкова Т.В., Синяков В.Р., Карпов В.М., Зонов Я.В. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 422–429. [Mezhenkova T.V., Sinyakov V.R., Karpov V.M., Zonov Ya.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 434–440.] doi 10.1134/S1070428020030112
4. Меженкова Т.В., Синяков В.Р., Карпов В.М., Зонов Я.В., Гатиллов Ю.В., Платонов В.Е. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 546–553. [Mezhenkova T.V., Sinyakov V.R., Karpov V.M., Zonov Ya.V., Gatilov Yu.V., Platonov V.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 545–553.] doi 10.1134/S107042801804005X
5. Карпов В.М., Меженкова Т.В., Платонов В.Е. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* **1990**, 1114–1120. [Karpov V.M., Mezhenkova T.V., Platonov V.E. *Bull. Acad. Sci. USSR. Div. Chem. Sci.* **1990**, *39*, 1000–1004.]
6. Карпов В.М., Меженкова Т.В., Платонов В.Е. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* **1992**, 1419–1424. [Karpov V.M., Mezhenkova T.V., Platonov V.E. *Bull. Russ. Acad. Sci. Chem. Sci.* **1992**, *41*, 1110–1114.]
7. Karpov V.M., Mezhenkova T.V., Platonov V.E., Sinyakov V.R. *J. Fluor. Chem.* **2002**, *117*, 73–81. doi 10.1016/S0022-1139(02)00196-3
8. Sakamoto Y., Suzuki T. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8111–8116. doi 10.1021/acs.joc.7b01383
9. Синяков В.Р., Меженкова Т.В., Карпов В.М., Платонов В.Е., Рыбалова Т.В., Гатиллов Ю.В. *ЖОрХ.* **2003**, *39*, 886–891. [Sinyakov V.R., Mezhenkova T.V., Karpov V.M., Platonov V.E., Rybalova T.V., Gatilov Yu.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, *39*, 837–842.] doi 10.1023/B:RUJO.0000003162.41792.ad
10. Карпов В.М., Меженкова Т.В., Платонов В.Е., Синяков В.Р., Щеголева Л.Н. *ЖОрХ.* **2002**, *38*, 1210–1217. [Karpov V.M., Mezhenkova T.V., Platonov V.E., Sinyakov V.R., Shchegoleva L.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 1158–1165.] doi 10.1023/A:1020901526459
11. Pozdnyakovich Yu.V., Shteingarts V.D. *J. Fluorine Chem.* **1974**, *4*, 283–296. doi 10.1016/S0022-1139(00)80865-9
12. Береговая И.В., Карпов В.М., Меженкова Т.В., Платонов В.Е., Чуйков И.П. *ЖОрХ.* **2012**, *48*, 525–530. [Beregovaya I.V., Karpov V.M., Mezhenkova T.V., Platonov V.E., Chuikov I.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 523–528.] doi 10.1134/S1070428012040100
13. Платонов В.Е., Сенченко Т.В., Якобсон Г.Г. *ЖОрХ.* **1976**, *12*, 816–821. [Platonov V.E., Senchenko T.V., Yakobson G.G. *J. Org. Chem. USSR.* **1976**, *12*, 818–823.]

Interaction of Perfluorobenzocyclobutene with Isomeric Tetrafluorobenzenes in SbF_5 Medium

T. V. Mezhenkova^{a, *}, V. V. Komarov^{a, b}, V. M. Karpov^a, V. R. Sinyakov^a,
Ya. V. Zonov^a, and V. I. Krasnov^a

^a Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences,
prosp. Akademika Lavrent'eva, 9, Novosibirsk, 630090 Russia

*e-mail: mtv@nioch.nsc.ru

^b Novosibirsk State University, ul. Pirogova 2, Novosibirsk, 630090 Russia

Received March 10, 2021; revised March 21, 2021; accepted March 23, 2021

The reactions of perfluorobenzocyclobutene (1 mol) with isomeric tetrafluorobenzenes (2 mol) in SbF_5 medium and further treatment of the reaction mixtures with HF lead to 1,2-bis(tetrafluorophenyl)perfluorobenzocyclobutenes. When the reaction mixtures are treated with water (3,4,5,6-tetrafluorobenzene-1,2-diyl)bis[(tetrafluorophenyl)methanones] are obtained. Along with them, the reactions with 1,2,4,5- and 1,2,3,4-tetrafluorobenzenes give 4,5,6,7-tetrafluoro-1,3,3-tris(tetrafluorophenyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ols, and in the reaction with 1,2,3,4-tetrafluorobenzene, {2-[bis(2,3,4,5-tetrafluorophenyl)methyl]-3,4,5,6-tetrafluorophenyl}(2,3,4,5-tetrafluorophenyl)methanone is also formed.

Keywords: perfluorobenzocyclobutene, tetrafluorobenzene, cation, skeletal transformations, antimony pentafluoride

СТРОЕНИЕ И КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ 5,5-БИС(БРОММЕТИЛ)-2-(4-ДИМЕТИЛАМИНОФЕНИЛ)- 1,3-ДИОКСАНА

© 2021 г. Ш. Ю. Хажиев^a, М. А. Хусаинов^b, Р. А. Халиков^c, В. А. Катаев^c,
Т. В. Тюмкина^d, Е. С. Мещерякова^d, Л. М. Халилов^d, В. В. Кузнецов^{b, e, *}

^a ОАО АНК Башнефть, Россия, 450077 Уфа, ул. К. Маркса, 30

^b ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет»,
Россия, 450062 Уфа, ул. Космонавтов, 1

^c ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации», Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3

^d Институт нефтехимии и катализа РАН – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450075 Уфа, пр. Октября, 141

^e ФГБОУ ВО «Уфимский государственный авиационный технический университет»,
Россия, 450008 Уфа, ул. К. Маркса, 12

*e-mail: kuzmaggy@mail.ru

Поступила в редакцию 25.03.2021 г.

После доработки 10.04.2021 г.

Принята к публикации 12.04.2021 г.

С помощью спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и данных рентгеноструктурного анализа исследовано строение 5,5-бис(бромметил)-2-(4-диметиламинофенил)-1,3-диоксана – перспективного реагента тонкого органического синтеза и потенциального бактерицидного препарата. Его молекулы в кристаллическом состоянии и в растворе пребывают в конформации *кресло* с экваториальным ароматическим заместителем. В рамках DFT метода PBE/3ξ установлены маршрут конформационных превращений и значения потенциальных барьеров внутреннего вращения ароматической и N(CH₃)₂ групп для изолированной молекулы и раствора хлороформа (кластерная модель). Сделан вывод об относительно небольшом (до 4) числе молекул растворителя в ближайшей сольватной оболочке исследуемого 1,3-диоксана.

Ключевые слова: 1,3-диоксан, рентгеноструктурный анализ, ЯМР, конформер, кластерная модель, компьютерное моделирование

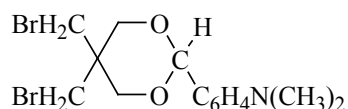
DOI: 10.31857/S051474922108005X

ВВЕДЕНИЕ

Замещенные 1,3-диоксаны относятся к классическим объектам конформационного анализа [1, 2], используются в качестве реагентов тонкого органического синтеза [3–8], а также для создания новых перспективных лекарственных соединений, в частности, галоген- и азотсодержащих аналогов [9, 10]. Помимо этого, 5,5-бис(галогенметил)-1,3-диоксаны содержат 2 дополнительных реакционных центра – атомы галогенов, способ-

ных вступать в реакции нуклеофильного замещения [11]. Показано [12–14], что молекулы формалей 5,5-бис(галогенметил)-1,3-диоксанов при комнатной температуре характеризуются быстрой в шкале времени ЯМР интерконверсией цикла. В случае 2-замещенных аналогов реализуется конформация *кресло* с экваториальным заместителем у атома C² кольца [15–17]. Совокупность структурных особенностей, химических свойств и состава (наличие в молекуле 1,3-диоксана атомов галогенов и азота) позволяет считать такие со-

Схема 1



1

единения перспективными для решения задач конформационного анализа и создания объектов с высокой биологической активностью. В этой связи настоящая работа посвящена изучению строения и конформационных превращений неопианного ранее 5,5-бис(бромметил)-2-(4-диметиламинофенил)-1,3-диоксана (**1**) (схема 1) с помощью метода ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , рентгеноструктурного анализа (РСА) и апробированного для соединений этого класса [2] DFT-метода PBE/3 ζ (программное обеспечение ПРИРОДА [18]), а также исследованию влияния числа молекул растворителя на относительные энергии минимумов и переходных состояний на поверхности потенциальной энергии (ППЭ) данного соединения (кластерная модель).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Образец диоксана **1** получен конденсацией 2,2-бис(бромметил)-1,3-пропандиола с *n*-диметиламинобензальдегидом (схема 2).

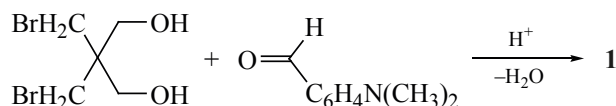
Было проведено рентгеноструктурное исследование кристаллов **1**. Кристаллографические данные приведены в экспериментальной части, а диоксан **1** зарегистрирован в Кембриджской базе структурных данных под № CCDC 2064773.

Установлено, что структура молекулы ацетала **1** отвечает конформации *кресло*. При этом молекулы исследуемого соединения формируют орторомбические кристаллы с пространственной группой P_{bca} (рис. 1). Для гетероатомной части гетероциклического кольца характерны ожидаемые длины связей C–O (1.418–1.425 Å) и значения валентных углов, близкие к 110–112°. Торсионные углы также отвечают значениям, наблюдаемым в конформации *кресло* (табл. 1) [2, 15–17]. Необходимо отметить характерное *гош*-расположение бромметильных

заместителей, соответствующее, согласно данным квантово-химических расчетов, минимуму энергии по сравнению с альтернативными конформациями связей углерод–галоген в замещающих группах у атома C^5 1,3-диоксанового цикла [19]. Помимо этого, ароматический заместитель при атоме C^2 кольца почти копланарен гетероатомной плоскости диоксана **1**, значение межплоскостного угла между фрагментом $\text{C}^{11}\text{--O}^4\text{--O}^2\text{--C}^{15}$ и ароматическим кольцом составляет 20.1(3)°. Заместитель $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ характеризуется планарной конфигурацией атома азота (сумма валентных углов составляет 360°) и ожидаемо копланарен ароматическому кольцу, торсионный угол $\text{C}^{16}\text{--N}^3\text{--C}^6\text{--C}^9$ составляет 2.2(13)°.

Результаты экспериментов ЯМР ^1H и ^{13}C (табл. 2) в растворе CDCl_3 по данным 1D и 2D спектроскопии с использованием режимов NOESY, COSYHH и HSQC свидетельствуют о пребывании молекул ацетала **1** при комнатной температуре в конформации *кресло*. На это указывает диастереотопный характер метиленовых протонов при магнитно эквивалентных углеродных атомах C^4 и C^6 гетероциклического кольца ($\Delta\delta$ 0.4 м.д.), проявляющихся в спектре ЯМР ^1H в виде 2 дублетов с геминальной константой 2J – 11.6 Гц. Метиленовые протоны бромметильных заместителей при атоме C^5 кольца магнитно неэквивалентны ($\Delta\delta$ 0.7 м.д.); при этом на основании NOESY эксперимента установлено, что сигнал протонов аксиальной CH_2Br группы проявляется в более слабом поле (табл. 2). Сигнал наиболее слабопольного углеродного атома гетероциклического кольца в спектре ЯМР ^{13}C принадлежит атому C^2 (102.3 м.д.); в спектре HSQC он коррелирует с сигналом протона Ha при 5.4 м.д.

Схема 2



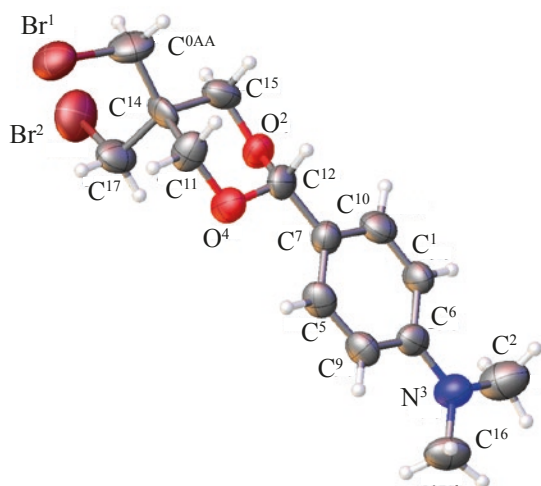


Рис. 1. Молекула соединения **1** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний ($p = 50\%$)

Полученные результаты подтверждаются данными конформационного анализа диоксана **1** в рамках расчетного приближения РВЕ/3 ζ .

На ППЭ этого соединения выявлены минимумы, отвечающие экваториальному и аксиальному конформерам *кресло*, *Ke* и *Ka*, и 2,5-*твист*-форме (2,5-*T*), из которых первый выступает главным, а также переходные состояния ПС-1 и ПС-2, соответствующие конформациям *полукресло* (схема 3). Расчетные значения длин связей, а также валентных и торсионных углов для конформера *Ke* близки значениям рентгеноструктурного эксперимента (табл. 1).

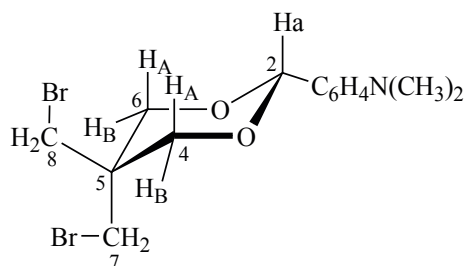
Относительные энергии всех форм, отвечающих стационарным точкам на ППЭ для изолированной молекулы диоксана **1**, а также для кластеров с растворителем, представлены в табл. 3.

Таблица 1. Избранные длины связей, валентные и торсионные углы в молекуле диоксана **1** (данные расчета приведены для изолированной молекулы в вакууме, конформер экваториального *кресла*, *Ke*, РВЕ/3 ζ)

Связь	Длина связи, Å		Валентный угол	φ, град		Торсионный угол	τ, град	
	расчет	эксперимент		расчет	эксперимент		расчет	эксперимент
Br ₂ -C ₁₇	1.987	1.954(9)	O ₂ -C ₁₂ -O ₄	110.3	110.0(7)	C ₁₂ -O ₄ -C ₁₁ -C ₁₄	58.7	57.4(9)
O ₂ -C ₁₂	1.428	1.418(9)	C ₁₂ -O ₄ -C ₁₁	110.9	111.9(6)	C ₁₂ -O ₂ -C ₁₅ -C ₁₄	-59.6	-58.8(9)
O ₂ -C ₁₅	1.428	1.425(10)	C ₁₂ -O ₂ -C ₁₅	110.9	110.2(6)	C ₁₁ -O ₄ -C ₁₂ -O ₂	-62.0	-63.7(8)
O ₄ -C ₁₂	1.433	1.418(9)	O ₄ -C ₁₁ -C ₁₄	111.9	110.2(6)	C ₁₅ -O ₂ -C ₁₂ -O ₄	62.5	62.9(8)
O ₄ -C ₁₁	1.428	1.425(9)	O ₂ -C ₁₅ -C ₁₄	111.6	112.5(7)	C ₁₁ -C ₁₄ -C ₁₅ -O ₂	52.8	51.4(9)
C ₇ -C ₁₂	1.500	1.497(11)	C ₁₁ -C ₁₄ -C ₁₅	105.7	107.7(8)	C ₁₅ -C ₁₄ -C ₁₁ -O ₄	-52.6	-49.9(8)
N ₃ -C ₆	1.389	1.372(10)	Br ₂ -C ₁₇ -C ₁₄	114.2	114.7(6)	C ₁₁ -C ₁₄ -C ₁₇ -Br ₂	61.4	62.5(9)
N ₃ -C ₂	1.456	1.438(10)	C ₂ -N ₃ -C ₁₆	117.1	118.8(8)	C ₁₆ -N ₃ -C ₆ -C ₉	13.1	2.2(13)

Основное отличие данных расчета экваториальной формы *кресло* диоксана **1** от результатов рентгеноструктурных измерений связано с конформацией ароматического заместителя. В кристаллическом состоянии, как отмечалось выше, он почти копланарен гетероатомной плоскости 1,3-диоксанового кольца; аналогичная картина наблюдается для 2-фенил- [16] и 2,2-дифенил-1,3-диоксанов с 5,5-дибромметильной группировкой [14]; в 5,5-бис(бромметил)-2-(4-метоксифенил)-1,3-диоксане ароматическая группа в кристалле, напротив, ориентирована перпендикулярно соответствующей гетероатомной плоскости [15]. Однако расчетные данные как для изолированной молекулы диоксана **1**, так и для кластеров с растворителем, указывают на преимущественно ортогональную ориентацию ароматического заместителя в форме *Ke* с невысоким барьером внутреннего вращения (табл. 3). Связанный с этим характер ППЭ аналогичен подробно описанному [16] для фенильной группы, а оптимизированная система **1**(*Ke*)@4 СНCl₃ представлена на рис. 2.

Для дополнительной оценки адекватности используемого расчетного приближения нами исследованы конформационные характеристики молекулы *N,N*-диметиланилина, выступающей структурным фрагментом диоксана **1**. Расчетное значение барьера вращения вокруг С-*N* связи (5.8 ккал/моль) соответствует экспериментальной величине, установленной методом спектроскопии ЯМР ¹Н (5.1±1.0 ккал/моль [20]); при этом минимуму энергии, как свидетельствуют данные газовой электронографии [1, 21], отвечает форма с ортогональной ориентацией неподеленной

Таблица 2. Данные спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C диоксана **1** (в CDCl_3)

Протон	ЯМР ^1H , δ , м.д. ^a	С атом	ЯМР ^{13}C , δ , м.д.
Ha	5.4	C ²	102.8
H _A	3.9–3.8 д (2J 11.6 Гц)	C ⁴ , C ⁶	71.9
H _B	4.3–4.2 д (2J 11.6 Гц)	C ⁵	37.4
CH ₂ Br (a)	4.0 с	C ⁷	36.3
CH ₂ Br (e)	3.3 с	C ⁸	34.7
(CH ₃) ₂ N	3.0	C _{аром}	113.2–151.3
C ₆ H ₄	6.7 д; 7.4 д (2J 8.7 Гц)	(CH ₃) ₂ N	40.6

^a с – синглет, д – дублет

электронной пары атома азота относительно плоскости бензольного кольца, а переходному состоянию – конформация с *n*-электронной парой, лежащей в плоскости ароматического цикла. Расчетные длины связей C_{аром}-N (1.393 Å) и N-CH₃ (1.455 Å) близки установленным методом газовой электронографии: 1.396(14) и 1.460(12) Å [21]. Следует также отметить слабо выраженную пирамидальность атома азота: согласно результатам расчета

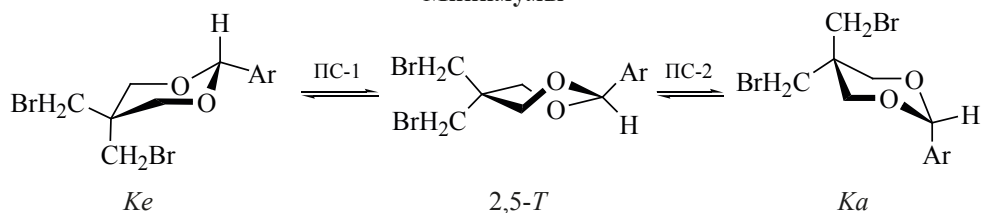
сумма соответствующих валентных углов составляет 354.5°, а торсионный угол C_{аром}-C_{аром}-N-C равен 13.7°.

Аналогичны – конформационные свойства этого заместителя и в диоксане **1** (табл. 3).

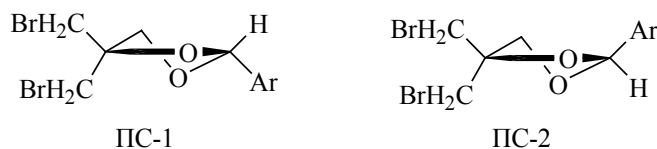
Ближайший минимум к форме *Ke* для изолированной молекулы диоксана **1** – конформер *Ka*, а для кластеров с растворителем – 2,5-*T*. При этом

Схема 3

Минимумы



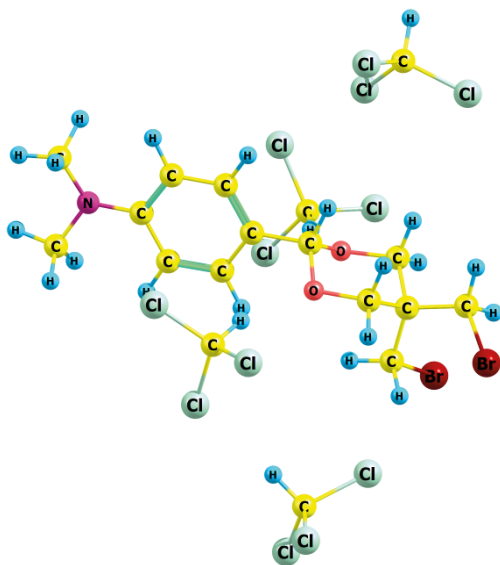
Переходные состояния



Ar = C₆H₄N(CH₃)₂.

Таблица 3. Энергетические параметры конформационных превращений молекул диоксана **1** и *N,N*-диметиланилина по данным РВЕ/3ζ

Соединение	ΔG_{298}^0 , (ΔG_{298}^\ddagger), ккал/моль ^a	ΔS_{298}^0 , (ΔS_{298}^\ddagger), кал/моль·К ^a
Изолированная молекула 1:		
<i>Ke</i> (<i>Ar</i> планарный)	0.65	-1.49
<i>Ka</i>	3.57	-3.57
2,5- <i>T</i>	4.09	0.46
ПС-1	(9.77)	(-1.62)
ПС-2	(11.10)	(-3.10)
Барьер вращения С–Ar (<i>Ke</i>)	(2.23)	(-8.42)
Барьер вращения С–Ar (<i>Ka</i>)	(6.00)	(-7.94)
Барьер вращения С–N(Me) ₂ (<i>Ke</i>)	(6.60)	(-5.58)
1@4 СНCl₃:		
<i>Ka</i>	4.83	-2.77
2,5- <i>T</i>	4.26	3.58
ПС-1	(9.12)	(1.35)
ПС-2	(14.60)	(1.31)
Барьер вращения С–Ar (<i>Ke</i>)	(2.51)	(-2.68)
Барьер вращения С–N(Me) ₂ (<i>Ke</i>)	(7.20)	(-5.56)
1@8 СНCl₃:		
<i>Ka</i>	5.87	-7.60
2,5- <i>T</i>	5.26	-4.35
ПС-1	(10.81)	(-5.39)
ПС-2	(14.64)	(-10.23)
Барьер вращения С–Ar (<i>Ke</i>)	(3.34)	(-5.68)
Барьер вращения С–N(Me) ₂ (<i>Ke</i>)	(7.94)	(-5.87)
<i>N,N</i>-Диметиланилин	(5.81)	(-5.64)

^a В случае диоксана **1** – относительно формы *Ke***Рис. 2.** Кластер: диоксан **1**(*Ke*)@4CHCl₃

различия в энергии с формой *Ke* возрастают с увеличением числа молекул растворителя в кластере; параллельно растет и главный потенциальный барьер конформационных превращений диоксана **1** (ПС-2), а также барьеры внутреннего вращения ароматического кольца и N(CH₃)₂ группы (табл. 3). Ранее нами было показано, что вероятное число молекул растворителя в кластере с молекулами насыщенных гетероциклов – 1,3-диоксанов [14, 22], тетрагидро-1,3-оксазинов [23] и 1,3,2-диоксаборинанов [24] – в обычных условиях не должно превышать 10. В данном случае экспериментальные значения барьеров интерконверсии замещенных 1,3-диоксанов (ΔG_{298}^\ddagger 8–11 ккал/моль [1]) и внутреннего вращения N(CH₃)₂ группы в *N,N*-диметиланилиновом фрагменте (5–6 ккал/моль [20]) дают основание при сопоставлении с резуль-

татами расчета предположить, что число молекул хлороформа в ближайшей сольватной оболочке диоксана **1** не должно превышать 4.

Следует также отметить отсутствие на ППЭ промежуточного минимума – 1,4-*твист* – характерного для равновесия молекул незамещенного, а также 2-, 4-, 5-, 2,5- и 4,4-замещенных 1,3-диоксанов [2].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР получены на спектрометре Bruker Avance 400 (ФРГ) с рабочими частотами 400.13 (^1H) и 100.62 (^{13}C) МГц (раствор в CDCl_3); внутренний стандарт – сигнал растворителя.

РСА проведен на автоматическом четырехкружном дифрактометре XCalibur Eos (США) (графитовый монохроматор, MoK_α -излучение, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, ω -сканирование, $2\theta_{\text{max}} = 62^\circ$). Сбор и обработка данных произведены с помощью программы CrysAlis^{Pro} Oxford Diffraction Ltd., версия 1.171.36.20. Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода локализованы в разностном синтезе Фурье и уточнены изотропно. Расчеты выполняли по программе SHELX97 [25]. Кристаллографические данные и детали рентгеноструктурного эксперимента: T 293(2) К; кристаллическая система – орторомбическая; пространственная группа P_{bca} ; параметры ячейки a 12.941(2) \AA , b 9.9881(17) \AA , c 23.858(6) \AA ; β 90 град, V 3083.7(10) \AA^3 , Z 8; $\rho_{\text{выч}}$ 1.694 мг/мм^3 , μ 5.255 мм^{-1} , $F(000)$ 1568.0; область сканирования по θ 4.644–58.694 град; область индекса отражений $-16 \leq h \leq 17$, $-11 \leq k \leq 13$, $-12 \leq l \leq 29$; независимых отражений 3601 (R_{int} 0.1255), GOOF 0.932; для отражений с $I_{\text{hkl}} > 2\sigma(I)$ R_1 0.0272, wR_2 0.1451; для всех отражений R_1 0.2321, wR_2 0.2123; $\Delta\rho_{\text{min}}/\rho_{\text{max}}$ 0.53/–0.64 e\AA^{-3} .

Первоначальную оптимизацию геометрии конформера *кресло* ацеталя **1** осуществляли в рамках программного обеспечения HyperChem 8.0 (метод AM1) [26], и далее – с помощью метода РВЕ/3 ζ (ПРИРОДА [18]). Моделирование интерконверсии цикла и внутреннего вращения ароматического и диметиламинового заместителей проводили методом сканирования соответствующих торсионных

углов. Значения потенциальных барьеров установлены с помощью процедуры поиска переходных состояний в рамках программного обеспечения ПРИРОДА. Принадлежность стационарных точек ППЭ к переходному состоянию подтверждали наличием одной мнимой частоты в соответствующем гессиане, а к минимуму – отсутствием мнимых частот. Модельные кластеры формировали последовательным добавлением молекул растворителя в окрестность исследуемого 1,3-диоксана с помощью программных средств HyperChem, после чего полученную систему оптимизировали в рамках РВЕ/3 ζ .

5,5-бис(Бромметил)-2(4-диметиламинофенил)-1,3-диоксан (1). Эквимолярную смесь (0.02 моль, 5.24 г) 2,2-бис(бромметил)-1,3-пропандиола (Sigma-Aldrich) и 2.38 г *n*-диметиламинобензальдегида в 50 мл бензола в присутствии 0.1 г *n*-толуолсульфокислоты (ПТСК) кипятили с обратным холодильником до прекращения выделения воды в ловушке Дина-Старка, промывали 5% раствором гидрокарбоната натрия (10 мл), затем водой (2 \times 10 мл), растворитель отгоняли, а остаток дважды перекристаллизовывали из 95% EtOH. Выход 4.88 г (62%). т.пл. 145.5–146.5 $^\circ\text{C}$.

ВЫВОДЫ

Методами рентгеноструктурного анализа и спектроскопии ЯМР установлено, что молекулы 5,5-бис(бромметил)-2-(4-диметиламинофенил)-1,3-диоксана пребывают в конформации *кресло* с экваториальным заместителем у атома C^2 кольца. Маршрут конформационных превращений в растворе хлороформа, выявленный с помощью DFT приближения РВЕ/3 ξ (кластерная модель), включает помимо экваториального *кресла* (главный минимум на поверхности потенциальной энергии) локальные минимумы 2,5-*твист*-формы и аксиального *кресла*, а также переходные состояния, отвечающие формам *полукресла*. Показано, что число молекул растворителя в ближайшей сольватной оболочке исследуемого 1,3-диоксана не превышает четырех.

БЛАГОДАРНОСТИ

Структурные исследования диоксана **1** проведены в Центре коллективного пользования «Агидель» при Институте нефтехимии и катализа РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Хажиев Шамиль Юрьевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1040-8475>

Хусаинов Марат Абзалович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4498-2598>

Халиков Рустам Ахтямьянович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2926-3309>

Катаев Валерий Алексеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8351-0601>

Тюмкина Татьяна Викторовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8127-9135>

Мещерякова Екатерина Сергеевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9401-8153>

Халилов Леонард Мухибович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2095-9097>

Кузнецов Валерий Владимирович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3021-761X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Внутреннее вращение молекул*. Ред. В.Дж. Орвилл-Томас. М.: Мир, **1977**.
2. Кузнецов В.В. *ЖОрХ*. **2014**, *50*, 1247–1265. [Kuznetsov V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1227–1246.] doi 10.1134/S1070428014090012
3. Рахманкулов Д.Л., Караханов Р.А., Злотский С.С., Кантор Е.А., Имашев У.Б., Сыркин А.М. *Итоги науки и техники. Технология органических веществ*. М.: ВИНТИ, **1979**, *5*, 6–248.
4. Кузнецов В.В. *ХТС*. **2006**, 643–654. [Kuznetsov V.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2006**, *42*, 559–569.] doi 10.1007/s10593-006-0127-x
5. Кузнецов В.В. *Изв. АН. Сер. хим.* **2005**, 1499–1507. [Kuznetsov V.V. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2005**, *54*, 1543–1551.] doi 10.1007/s11172-006-0001-0
6. Janssens J., Risseuw M.D.P., Eycken J.V., Calenbergh S.V. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 6405–6431. doi 10.1002/ejoc.201801245
7. Cooksey J., Gunn A., Philip J. Kocienski P.J., Kuhl A., Uppal S., Christopher J.A., Bell R. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1719–1731. doi 10.1039/B400242C
8. Sinz C.J., Rychnovsky S.D. *Top. Curr. Chem.* **2001**, *216*, 50–93. doi 10.1007/3-540-44726-1_2
9. Franchini S., Sorbi C., Linciano P., Camevale G., Tait A., Ronsisvalle S., Buccioni M., Del Bello F., Cilia A., Pironal L., Denora N., Iacobazzi R.M., Brasili L. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *176*, 310–325. doi 10.1016/j.ejmech.2019.05.024
10. Тугарова А.В., Казакова А.Н., Камнев А.А., Злотский С.С. *ЖОХ*. **2014**, *84*, 1652–1655. [Tugarova A.V., Kazakova A.N., Kamnev A.A., Zlotskij S.S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2014**, *84*, 1930–1933.] doi 10.1134/S1070363214100119
11. Курмаева Е.С., Чалова О.Б., Чистоедова Г.И., Лапука Л.Ф., Киладзе Т.К., Кантор Е.А., Рахманкулов Д.Л. *ЖОрХ*. **1985**, *21*, 131–135.
12. Бочкор С.А., Лапука Л.Ф., Курмаева Е.С., Чалова О.Б., Злотский С.С., Рахманкулов Д.Л. *ХТС*. **1987**, 607–608. [Bochkor S.A., Lapuka L.F., Kurmaeva E.S., Chalova O.B., Zlotskii S.S., Rakhmankulov D.L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1987**, *23*, 500–502.] doi 10.1007/BF00476374
13. Хажиев Ш.Ю., Хусаинов М.А., Кантор Е.А. *ЖОХ*. **2011**, *81*, 155–156. [Khazhiev Sh.Yu., Khusainov M.A., Kantor E.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2011**, *81*, 153–154.] doi 10.1134/S1070363211010282
14. Хажиев Ш.Ю., Хусаинов М.А., Халиков Р.А., Катаев В.А., Тюмкина Т.В., Мещерякова Е.С., Халилов Л.М., Кузнецов В.В. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 9–15. [Khazhiev Sh.Yu., Khusainov M.A., Khalikov R.A., Kataev V.A., Tyumkina T.V., Meshcheryakova E.S., Khalilov L.M., Kuznetsov V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1–6.] doi 10.1134/S1070428020010017
15. Хажиев Ш.Ю., Хусаинов М.А., Халиков Р.А., Тюмкина Т.В., Мещерякова Е.С., Халилов Л.М., Кузнецов В.В. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 1069–1072. [Khazhiev Sh.Yu., Khusainov M.A., Khalikov R.A., Tyumkina T.V., Meshcheryakova E.S., Khalilov L.M., Kuznetsov V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1076–1079.] doi 10.1134/S1070428018070175
16. Хажиев Ш.Ю., Хусаинов М.А., Халиков Р.А., Тюмкина Т.В., Мещерякова Е.С., Халилов Л.М., Кузнецов В.В. *ЖОХ*. **2018**, *88*, 369–374. [Khazhiev Sh.Yu., Khusainov M.A., Khalikov R.A., Tyumkina T.V., Meshcheryakova E.S., Khalilov L.M., Kuznetsov V.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, *88*, 397–402.] doi 10.1134/S1070363218030040
17. Хажиев Ш.Ю., Хусаинов М.А., Халиков Р.А., Тюмкина Т.В., Мещерякова Е.С., Халилов Л.М., Кузнецов В.В. *ЖОХ*. **2019**, *89*, 197–201. [Khazhiev Sh.Yu., Khusainov M.A., Khalikov R.A., Tyumkina T.V., Meshcheryakova E.S., Khalilov L.M., Kuznetsov V.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, *89*, 199–203.] doi 10.1134/S0044460X19020057

18. Лайков Д.Н., Устынюк Ю.А. *Изв. РАН. Сер. хим.* **2005**, 804–810. [Laikov D.N., Ustynyuk Yu.A. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2005**, 54, 820–826.] doi 10.1007/s11172-005-0329-x
19. Хажиев Ш.Ю., Хусаинов М.А., Кантор Е.А. *ЖОрХ.* **2011**, 47, 454–456. [Khazhiev Sh.Yu., Khusainov M.A., Kantor E.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, 47, 450–452.] doi 10.1134/S1070428011030225
20. Mackenzie R.K., MacNicol D.D. *J. Chem. Soc. D.* **1970**, 1299–1300. doi 10.1039/C29700001299
21. Новиков В.П., Самдал С., Вилков Л.В. *ЖОХ.* **2004**, 74, 1348–1354. [Novikov V.P., Samdal S., Vil'kov L.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2004**, 74, 1247–1253.] doi 10.1007/s11176-005-0146-9
22. Раскильдина Г.З., Спирихин Л.В., Злотский С.С., Кузнецов В.В. *ЖОрХ.* **2019**, 55, 601–607. [Raskildina G.Z., Spirikhin L.V., Zlotskij S.S., Kuznetsov V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 502–507.] doi 10.1134/S1070428019040146
23. Кузнецов В.В. *ЖСХ.* **2018**, 59, 1425–1430. [Kuznetsov V.V. *Russ. J. Struct. Chem.* **2018**, 59, 1374–1380.] doi 10.1134/S0022476618060173
24. Валиахметова О.Ю., Кузнецов В.В. *ЖОрХ.* **2021**, 57, 29–34. [Valiakhmetova O.Yu., Kuznetsov V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, 57, 20–24.] doi 10.1134/S1070428021010036
25. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A.* **2008**, 64, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930
26. HyperChem 8.0. <http://www.hyper.com>

Structure and Conformational Analysis of 5,5-Bis(bromomethyl)-2(4-dimethylaminophenyl)-1,3-dioxane

Sh. Yu. Khazhiev^a, M. A. Khusainov^b, R. A. Khalikov^c, V. A. Kataev^c,
T. V. Tyumkina^d, E. S. Mesheryakova^d, L. M. Khalilov^d, and V. V. Kuznetsov^{b, e, *}

^a OAO ANK Bashneft, ul. K. Marksa, 30, Ufa, 450077 Russia

^b Ufa State Petroleum Technological University, ul. Kosmonavtov, 1, Ufa, 450062 Russia

^c Bashkirian State Medical University, ul. Lenina, 3, Ufa, 450008 Russia

^d Institute of Petrochemistry and Catalysis of Russian academy of Science, pr. Oktyabrya, 141, Ufa, 450075 Russia

^e Ufa State Aviation Technical University, ul. K. Marksa, 12, Ufa, 450008 Russia

*e-mail: kuzmaggy@mail.ru

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

The structure of 5,5-bis(bromomethyl)-2(4-dimethylaminophenyl)-1,3-dioxane - a promising reagent for fine organic synthesis and a potential bactericidal compound - was investigated using NMR ¹H, ¹³C and X-ray data. Molecules of this compound in crystalline phase and in solution have a *chair* form with equatorial orientation of aromatic substituent. The rout of conformational transformations and the potential barriers of internal rotation of aromatic and N(CH₃)₂ groups for isolated molecule and chloroform solution (cluster model) were established by the computer simulation using DFT approach PBE/3ξ. A conclusion was made about relatively small (up to four) number of solvent molecules in the nearest solvation shell of the investigated 1,3-dioxane.

Keywords: 1,3-dioxane, X-ray analysis, NMR, conformer, cluster model, computer simulation

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 2- И 4-(АРИЛМЕТИЛИДЕНАМИНО)ФЕНОЛОВ С МЕТИЛ-1-БРОМЦИКЛОГЕКСАНКАРБОКСИЛАТОМ И ЦИНКОМ

© 2021 г. Е. А. Никифорова*, Д. В. Байбародских, Д. П. Зверев,
М. В. Дмитриев, Н. Ф. Кириллов

ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»,
Россия, 614990 Пермь, ул. Букирева, 15
*e-mail: vikro@ya.ru

Поступила в редакцию 22.03.2021 г.

После доработки 29.03.2021 г.

Принята к публикации 31.03.2021 г.

2-(и 4)-(Арилметилиденамино)фенолы взаимодействуют с реактивом Реформатского, полученным из метилового эфира 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты и цинка, с образованием 3-арил-2-[2-(или 4-)гидроксифенил]-2-азаспиро[3.5]нонан-1-онов. Образование последних происходит посредством внутримолекулярной циклизации первоначальных продуктов присоединения цинкорганического реагента в результате нуклеофильной атаки атома азота на карбонильный атом углерода сложноэфирной группы. Структура продуктов установлена методом рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: реакция Реформатского, 1-бромциклоалканкарбоксилаты, 1-бромциклогексанкарбоксилат, спирогетероциклы, азетидин-2-оны, β -лактамы, основания Шиффа, аминофенол

DOI: 10.31857/S0514749221080061

ВВЕДЕНИЕ

Реактивы Реформатского взаимодействуют с основаниями Шиффа с образованием азетидинов [1, 2], которые обладают биологической активностью [3]. Карбоциклические реактивы Реформатского в тех же условиях образуют спироазетидиноны [4, 5]. Спиروазетидиноны, в том числе содержащие гидроксифенильный заместитель, также проявляют различные виды биологической активности [6, 7].

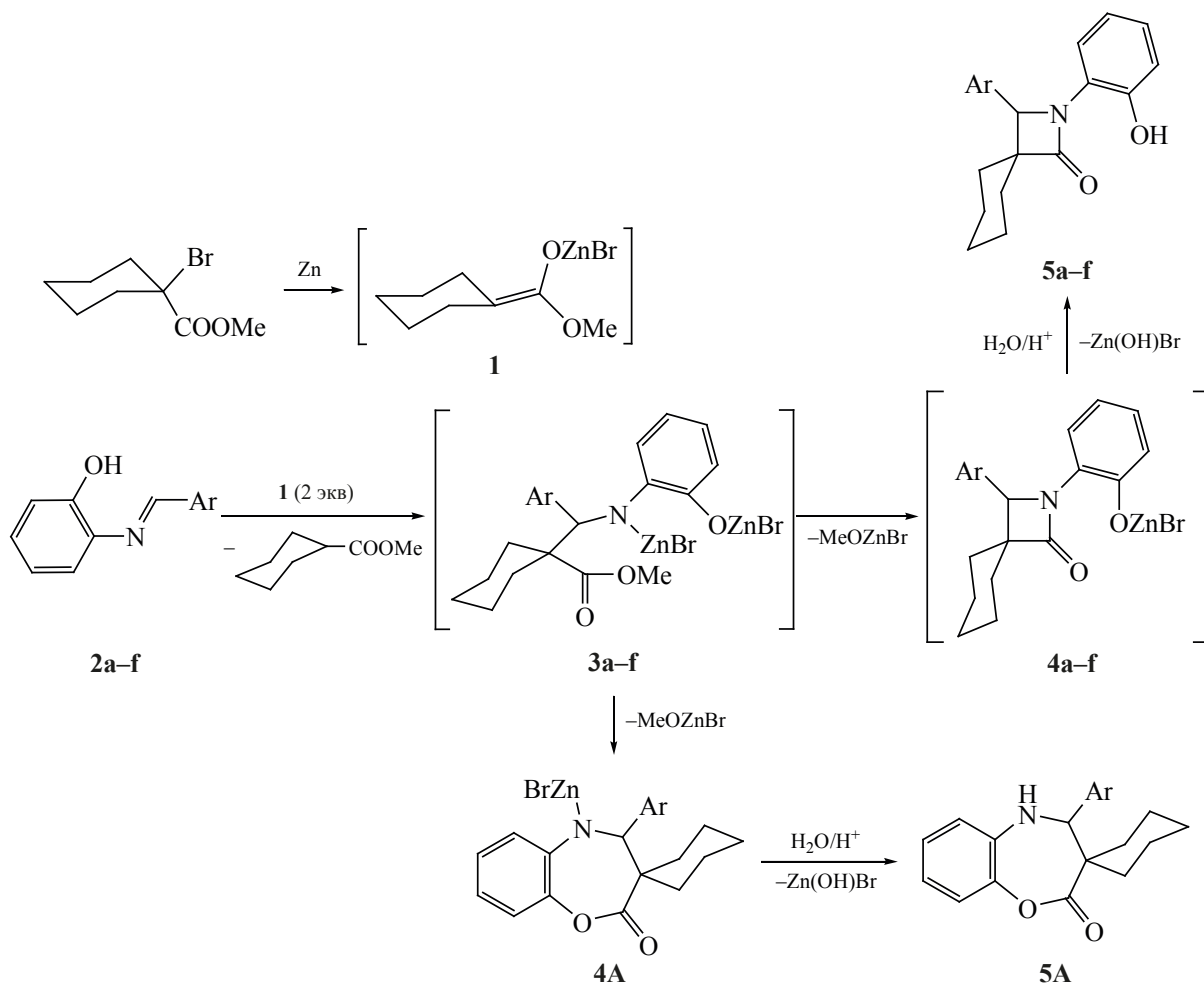
С целью получения новых потенциально биологически активных соединений нами было изучено взаимодействие реактива Реформатского **1**, полученного из метилового эфира 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты и цинка, с основаниями Шиффа **2** и **6** на основе *o*- и *n*-аминофенолов, соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали наши исследования, реактив Реформатского **1** присоединяется к двойной углерод-азотной связи 2-(арилметилиденамино)фенолов **2a–f** с образованием промежуточных соединений **3a–f**, которые в ходе реакции вследствие нуклеофильной атаки атома азота на карбонильный атом углерода сложноэфирной группы самопроизвольно циклизуются с выделением бромцианметилата и образованием промежуточных соединений **4a–f**, дающих после гидролиза спируазетидиноны с 2-гидроксифенильными фрагментами, а именно 3-арил-2-(2-гидроксифенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-оны **5a–f** (схема 1).

Циклизация за счет атаки фенолятного атома кислорода на карбонильный атом углерода сложноэфирной группы с образованием гетероцикли-

Схема 1



ческих продуктов **4A** и далее **5A** представляется маловероятной из-за большей нуклеофильности атома азота по сравнению с фенолятным атомом кислорода. Продукты, образующиеся посредством такой циклизации, не обнаружены.

Образование в результате реакции продуктов **5** подтверждено данными ИК и ЯМР 1H спектроскопии. В ИК спектрах синтезированных соединений присутствуют полосы поглощения в области $1710-1694\text{ см}^{-1}$, принадлежащие карбонильным группам азетидионовых циклов, а также в области $3391-3155\text{ см}^{-1}$, принадлежащие гидроксильным группам. Несколько более низкая частота полос поглощения лактамных карбонильных групп по сравнению с таковой для ранее описанных близких по структуре соединений [4, 5] связана с

наличием внутримолекулярной водородной связи между атомом водорода фенольной гидроксильной группы и атомом кислорода карбонильной группы. В спектрах ЯМР 1H наиболее характерны – синглеты протонов азетидионовых циклов в области $4.76-4.86$ м.д. и протонов гидроксильных групп в области $9.87-10.08$ м.д.

Для окончательного установления структуры синтезированных соединений было проведено рентгеноструктурное исследование соединения **5a**, которое подтвердило наши выводы относительно структуры данного соединения (рис. 1).

Соединение **5a** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе ромбической сингонии. Циклогексановый цикл на-

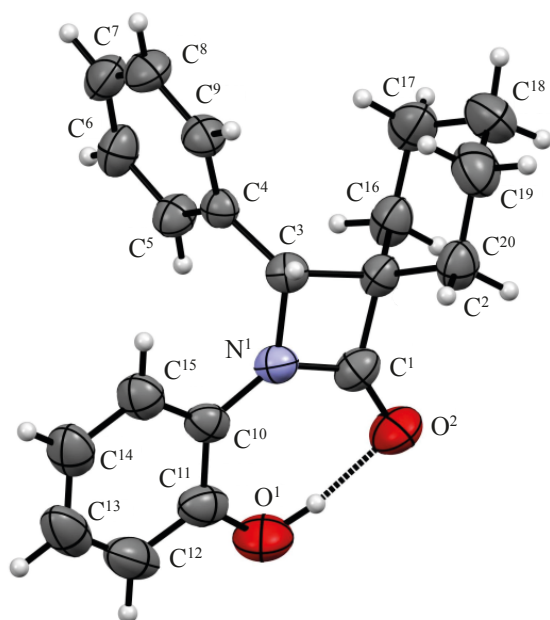


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **5a** по данным рентгеноструктурного анализа (РСА) в тепловых эллипсоидах 50% вероятности

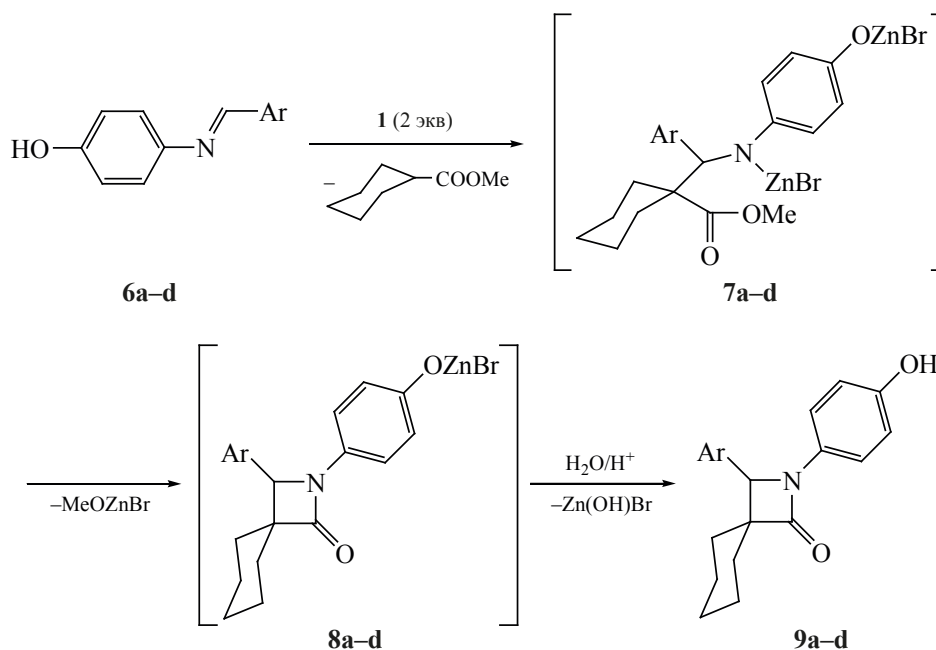
ходится в характерной конформации *кресло*, азетидиновый цикл – плоский в пределах 0.02 Å. Гидроксифенильный заместитель развернут под углом 8.9° к азетидиновому циклу, что позволяет ему участвовать в образовании прочной внутримо-

лекулярной водородной связи (ВВС) $O^1-H^1 \cdots O^2$ с параметрами O^1-H^1 0.96(3), $H^1 \cdots O^2$ 1.67(3), $O^1 \cdots O^2$ 2.621(2) Å, угол $O^1H^1O^2$ 170(3)°. Значимые укороченные межмолекулярные контакты в кристалле не наблюдаются.

Подобным же образом при взаимодействии реактивов Реформатского с 4-(арилметиленамино)фенолами **6a–d** через интермедиаты **7–8** идет образование спироазетидинов с 4-гидроксифенильными фрагментами, а именно 3-арил-2-(4-гидроксифенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-онов **9a–d** (схема 2).

В ИК спектрах полученных продуктов **9** имеются полосы поглощения в области 1711–1699 cm^{-1} , которые соответствуют карбонильной группе β-лактамного фрагмента, и полосы поглощения гидроксильной группы в области 3394–3182 cm^{-1} . В спектрах ЯМР 1H присутствуют синглеты с химическими сдвигами 4.66–4.70 м.д., которые принадлежат протонам групп CH, и широкие синглеты в области 5.25–5.76 м.д., принадлежащие протонам групп OH. Частота поглощения лактамных карбонильных групп в ИК спектрах и форма сигналов, соответствующих протонам фенольных гидроксильных групп, в спектрах ЯМР

Схема 2



6a–d, **7a–d**, **8a–d**, **9a–d**, Ar = 4-FC₆H₄ (**a**), 3-ClC₆H₄ (**b**), 4-BrC₆H₄ (**c**), 3,4-(CH₃)₂C₆H₃ (**d**).

^1H объясняются существованием между данными группами в соединениях **9** межмолекулярных водородных связей.

Было проведено рентгеноструктурное исследование соединения **9a**, структура представлена на рис. 2.

Соединение **9a** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии. Геометрия молекул соединений **9a** и **5a** весьма близка. В соединении **9a** азетидиноновый цикл – плоский в пределах 0.01 Å, циклогексанный цикл находится в конформации *кресло*, как и в соединении **5a**. *n*-Гидроксифенильный заместитель развернут под несколько большим углом (12.7°) к азетидиноновому циклу. Расположение гидроксильной группы в *para*-положении не позволяет ей участвовать в образовании ВВС с карбонильной группой. При этом в кристалле возникают межмолекулярные водородные связи $\text{O}^2\text{---H}^2\cdots\text{O}^1$ [$x, 1.5-y, -0.5+z$] с карбонильными группами соседних молекул: $\text{O}^2\text{---H}^2$ 0.93(4), $\text{H}^2\cdots\text{O}^1$ 1.86(4), $\text{O}^1\cdots\text{O}^2$ 2.768(3) Å, угол $\text{O}^2\text{H}^2\text{O}^1$ 163(3)°.

Исследована анальгетическая активность соединения **5a** и установлено, что оно проявляет активность, превышающую таковую для препарата сравнения метамизола натрия.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления измерены на приборе MP-70 фирмы Mettler Toledo (Швейцария). ИК спектры синтезированных соединений сняты в вазелиновом масле на Фурье-спектрометре Spectrum Two фирмы PerkinElmer (США). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C сняты на спектрометре Bruker Avance III HD 400 (Швейцария) [рабочая частота 400 (^1H) и 100 (^{13}C) МГц] в CDCl_3 , внутренний стандарт – ГМДС. Элементный анализ выполнен на анализаторе vario MICRO cube (Германия).

РСА соединений **5a** и **9a** выполнен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby (Agilent, США) с CCD-детектором по стандартной методике (MoK_α -излучение, 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [8]. Структуры расшифрованы с помощью программы SHELXS [9] и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 в анизотропном

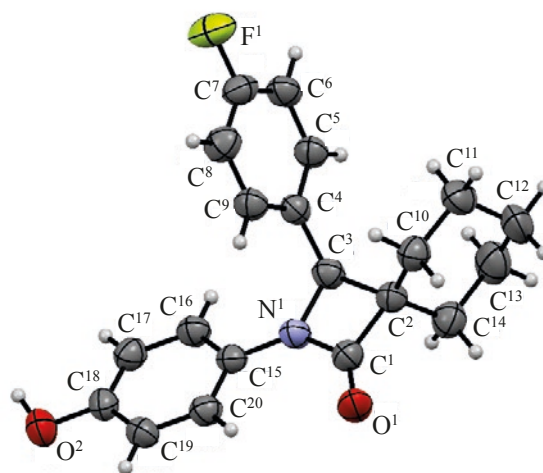


Рис. 2. Общий вид молекулы соединения **9a** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50% вероятности

приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [10] с графическим интерфейсом OLEX2 [11]. Атомы водорода групп OH уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использована модель *наездника*.

Соединение **5a**: сингония кристалла ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_2$, M 307.38) ромбическая, пространственная группа $Pbca$, a 10.352(2) Å, b 16.529(4) Å, c 19.005(6) Å, V 3251.8(14) Å³, Z 8, $d_{\text{выч}}$ 1.256 г/см³, μ 0.081 мм⁻¹. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0533 [для 2534 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.1401 (для всех 3862 независимых отражений), S 1.022.

Соединение **9a**: сингония кристалла ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$, M 325.37) моноклинная, пространственная группа $P2_1/c$, a 9.965(4) Å, b 9.651(3) Å, c 17.833(7) Å, β 105.01(4)°, V 1656.5(11) Å³, Z 4, $d_{\text{выч}}$ 1.305 г/см³, μ 0.091 мм⁻¹. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0635 [для 2104 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.1946 (для всех 3885 независимых отражений), S 1.061.

Результаты РСА зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номерами CCDC 2091032 (**5a**), 2091036 (**9a**) и могут быть запрошены по адресу: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif

Исходный метиловый эфир 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты синтезировали последовательным взаимодействием циклогексанкар-

боновой кислоты с тионилхлоридом, бромом и метанолом по ранее описанным методикам [12]. 2-(4-)(Арилметилендиамино)фенолы **2** и **6** получали взаимодействием *o*- или *p*-аминофенолов, соответственно, с ароматическими альдегидами по известной методике [13]. Все исходные соединения были синтезированы из коммерчески доступных реагентов (Acros Organics, Alfa Aesar, Sigma Aldrich, ВЕКТОН).

3-Арил-2-(2-гидроксифенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-оны 5a–f и **3-арил-2-(4-гидроксифенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-оны 9a–d** (общая методика). Смесь 3 г измельченного в мелкую стружку цинка, каталитического количества сулемы, 20 мл безводного толуола, 2 мл ГМФТА, 2.65 г (12 ммоль) метилового эфира 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты и 5 ммоль основания Шиффа (**2** или **6**) кипятили 4 ч, охлаждали, гидролизовали 5%-ной уксусной кислотой, органический слой отделяли, из водного слоя продукты реакции дважды экстрагировали этилацетатом. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия растворители отгоняли и продукт перекристаллизовывали из этилацетата.

2-(2-Гидроксифенил)-3-фенил-2-азаспиро[3.5]нонан-1-он (5a). Выход 1.21 г (79%), т.пл. 167–168°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3391 (ОН), 1699 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.10–2.12 м [10H, (CH₂)₅], 4.86 с (1H, CH), 6.43–7.38 м (9H_{аром}), 9.98 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.18, 23.45, 25.27, 27.79, 33.68, 56.74 (C_{циклогексан}), 66.58 (CH); 118.14, 119.12, 119.64, 125.57, 126.53, 127.30, 128.57, 128.85, 134.27, 148.11 (C_{аром}), 172.97 (CO). Найдено, %: C 78.02; H 6.95; N 4.64. C₂₀H₂₁NO₂. Вычислено, %: C 78.15; H 6.89; N 4.56.

2-(2-Гидроксифенил)-3-(4-фторфенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-он (5b). Выход 1.04 г (64%), т.пл. 127–128°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3381 (ОН), 1698 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.08–2.12 м [10H, (CH₂)₅], 4.85 с (1H, CH), 6.42 д (1H, 2-НОС₆H₄, *J* 8.4 Гц), 6.59–6.66 м (1H, 2-НОС₆H₄), 7.00–7.02 м (2H, 2-НОС₆H₄), 7.05 т (2H, 4-FC₆H₄, *J* 8.4 Гц), 7.23 д.д (2H, 4-FC₆H₄, *J* 8.4, 5.2 Гц), 9.92 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.16, 23.39, 25.18, 27.75, 33.54, 56.75 (C_{циклогексан}), 65.84 (CH), 115.83, 116.05, 118.01, 119.17, 119.67, 125.32, 126.63, 128.88, 128.97, 130.00, 130.03, 148.11,

161.59, 164.05 (C_{аром}), 172.79 (CO). Найдено, %: C 73.98; H 6.27; N 4.36. C₂₀H₂₀FNO₂. Вычислено, %: C 73.83; H 6.20; N 4.30.

2-(2-Гидроксифенил)-3-(3-хлорфенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-он (5c). Выход 1.35 г (79%), т.пл. 149–150°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3195 (ОН), 1705 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.14–2.14 м [10H, (CH₂)₅], 4.80 с (1H, CH), 6.41 д (1H, 2-НОС₆H₄, *J* 8.8 Гц), 6.61–6.66 м (1H_{аром}), 7.00–7.03 м (2H_{аром}), 7.11 д (1H_{аром}, *J* 6.8 Гц), 7.24–7.27 м (1H_{аром}), 7.30–7.33 м (2H_{аром}), 9.88 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.28, 23.43, 25.20, 27.89, 33.67, 57.00 (C_{циклогексан}); 65.87 (CH); 117.88, 119.28, 119.77, 125.32, 126.74, 127.39, 128.89, 130.21, 135.02, 136.63, 148.05 (C_{аром}); 172.68 (CO). Найдено, %: C 70.43; H 5.78; N 4.05. C₂₀H₂₀ClNO₂. Вычислено, %: C 70.27; H 5.90; N 4.10.

3-(3-Бромфенил)-2-(2-гидроксифенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-он (5d). Выход 1.43 г (74%), т.пл. 168–170°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3155 (ОН), 1707 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.14–2.12 м [10H, (CH₂)₅], 4.79 с (1H, CH), 6.41 д (1H, 2-НОС₆H₄, *J* 8.4 Гц), 6.60–6.66 м (1H, 2-НОС₆H₄), 6.99–7.05 м (2H, 2-НОС₆H₄), 7.15 д, 7.22 т, 7.40 с, 7.46 д (4H, 3-BrC₆H₄, *J* 7.6 Гц), 9.87 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.30, 23.44, 25.21, 27.93, 33.68, 57.03 (C_{циклогексан}), 65.81 (CH), 117.88, 119.29, 119.78, 123.09, 125.31, 125.76, 126.76, 130.31, 130.47, 131.85, 136.89, 148.05 (C_{аром}), 172.68 (CO). Найдено, %: C 62.28; H 5.28; Br 20.47; N 3.70. C₂₀H₂₀BrNO₂. Вычислено, %: C 62.19; H 5.22; Br 20.69; N 3.63.

2-(2-Гидроксифенил)-3-(4-диметиламинофенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-он (5e). Выход 1.03 г (59%), т.пл. 131–132°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3379 (ОН), 1710 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.08–2.08 м [10H, (CH₂)₅], 2.95 с (6H, Me₂N), 4.78 с (1H, CH), 6.49 д (1H, 2-НОС₆H₄, *J* 8.4 Гц), 6.57–6.64 м (1H, 2-НОС₆H₄), 6.97–7.01 м (2H, 2-НОС₆H₄), 6.70 д, 7.10 д (4H, 4-Me₂NC₆H₄, *J* 8.8 Гц), 10.08 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.19, 23.42, 25.30, 27.68, 33.51, 56.56 (C_{циклогексан}), 40.56 (Me), 66.54 (CH), 112.56, 118.37, 118.86, 119.57, 125.72, 126.26, 128.20, 148.13, 150.35 (C_{аром}), 173.27 (CO). Найдено, %: C 75.52; H 7.41; N 8.06. C₂₂H₂₆N₂O₂. Вычислено, %: C 75.40; H 7.48; N 7.99.

3-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-2-(2-гидрокси-фенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-он (5f). Выход 1.41 г (80%), т.пл. 171–172°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3390 (ОН), 1694 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.13–2.09 м [10H, (CH₂)₅], 4.76 с (1H, CH), 5.95 д.д (2H, OCH₂O, J 5.6, 1.6 Гц), 6.47 д, 6.70 с, 6.72 д [3H, 3,4-(OCH₂O)C₆H₃, J 8.0 Гц], 6.62–6.66 м (1H, 2-НОС₆H₄), 6.73 д.д (1H, 2-НОС₆H₄, J 8.0, 1.6 Гц), 6.98–7.03 м (2H, 2-НОС₆H₄), 9.94 с (1H, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.25, 23.40, 25.26, 27.63, 33.57, 56.76 (С_{циклогексан}), 66.40 (CH), 101.47 (OCH₂O), 107.45, 108.63, 118.10, 119.08, 119.63, 120.93, 125.49, 126.52, 128.00, 147.96, 148.10, 148.27 (С_{аром}), 172.95 (CO). Найдено, %: С 71.63; Н 5.94; N 4.07. С₂₁H₂₁NO₄. Вычислено, %: С 71.78; Н 6.02; N 3.99.

2-(4-Гидроксифенил)-3-(4-фторфенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-он (9a). Выход 1.06 г (65%), т.пл. 214–215°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3312 (ОН), 1707 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.00–2.09 м [10H, (CH₂)₅], 4.70 с (1H, CH), 5.66 уш.с (1H, ОН), 6.73 д, 7.16 д (4H, 4-НОС₆H₄, J 8.8 Гц), 7.04 т (2H, 4-FC₆H₄, J 8.4 Гц), 7.22 д.д (2H, 4-FC₆H₄, J 8.4, 5.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.30, 23.64, 25.37, 27.73, 33.57, 59.93 (С_{циклогексан}), 66.12 (CH), 115.67, 115.88, 115.97, 118.79, 128.93, 129.01, 131.34, 131.37, 131.55, 152.07, 161.49, 163.94 (С_{аром}), 170.93 (CO). Найдено, %: С 73.67; Н 6.29; N 4.41. С₂₀H₂₀FNO₂. Вычислено, %: С 73.83; Н 6.20; N 4.30.

2-(4-Гидроксифенил)-3-(3-хлорфенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-он (9b). Выход 1.20 г (70%), т.пл. 173–174°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3333 (ОН), 1711 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.00–2.10 м [10H, (CH₂)₅], 4.68 с (1H, CH), 5.25 уш.с (1H, ОН), 6.76 д, 7.14 д (4H, 4-НОС₆H₄, J 8.8 Гц), 7.14 д, 7.26 д, 7.27 т, 7.29 с (4H, 3-ClC₆H₄, J 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.29, 23.59, 25.26, 27.68, 33.54, 60.00 (С_{циклогексан}), 66.17 (CH), 116.11, 118.82, 125.47, 127.44, 128.53, 130.02, 130.93, 134.81, 137.81, 152.71 (С_{аром}), 171.05 (CO). Найдено, %: С 70.41; Н 5.77; N 3.98. С₂₀H₂₀ClNO₂. Вычислено, %: С 70.27; Н 5.90; N 4.10.

3-(4-Бромфенил)-2-(4-гидроксифенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-он (9c). Выход 1.04 г (54%), т.пл. 174–175°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3394 (ОН), 1711 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.98–2.09 м [10H,

(CH₂)₅], 4.68 с (1H, CH), 5.66 уш.с (1H, ОН), 6.75 д, 7.13 д (4H, 4-НОС₆H₄, J 9.0 Гц), 7.12 д, 7.48 д (4H, 4-BrC₆H₄, J 8.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.27, 23.60, 25.27, 27.65, 33.50, 59.89 (С_{циклогексан}), 66.21 (CH), 116.08, 118.82, 122.23, 129.04, 130.99, 131.93, 134.64, 152.62 (С_{аром}), 171.06 (CO). Найдено, %: С 62.05; Н 5.11; Br 20.33; N 3.56. С₂₀H₂₀BrNO₂. Вычислено, %: С 62.19; Н 5.22; Br 20.69; N 3.63.

2-(4-Гидроксифенил)-3-(3,4-диметокси-фенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-он (9d). Выход 1.01 г (55%), т.пл. 171–172°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3182 (ОН), 1699 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.00–2.05 м [10H, (CH₂)₅], 3.77 с (3H, MeO), 3.85 с (3H, MeO), 4.66 с (1H, CH), 5.76 уш.с (1H, ОН), 6.72 с, 6.81 д, 6.84 д [3H, 3,4-(MeO)₂C₆H₃, J 8.4 Гц], 6.73 д, 7.16 д (4H, 4-НОС₆H₄, J 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.30, 23.61, 25.32, 27.54, 33.47, 59.65 (С_{циклогексан}), 56.03 (MeO), 56.18 (MeO), 66.72 (CH), 110.61, 111.51, 115.93, 118.88, 120.07, 127.94, 131.11, 149.05, 149.22, 152.72 (С_{аром}), 171.51 (CO). Найдено, %: С 71.78; Н 6.77; N 3.78. С₂₂H₂₅NO₄. Вычислено, %: С 71.91; Н 6.86; N 3.81.

ВЫВОДЫ

Взаимодействие оснований Шиффа на основе *o*- и *p*-аминофенолов с реактивом Реформатского, полученным из метилового эфира 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты и цинка, происходит с образованием спироазетидин-2-онов, содержащих гидроксифенильные заместители. Структура продуктов исследована методом РСА. Проведено исследование анальгетической активности соединения **5a** и установлено, что оно проявляет анальгетическую активность, превосходящую активность препарата сравнения.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Правительства Пермского края.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Никифорова Елена Александровна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0871-9154>

Байбародских Даниил Владимирович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9228-7496>

Зверев Дмитрий Павлович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6060-7678>

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

Кириллов Николай Федорович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6149-6829>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gilman H., Speeter M. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 2255–2256. doi 10.1021/ja01251a503
2. Dardoize F., Moreau J.-L., Gaudemar M. *C. R. Acad. Sci., Ser. C.* **1969**, *268*, 2228–2230.
3. Mehta P.D., Sengar N.P.S., Pathak A.K. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5541–5560. doi 10.1016/j.ejmech.2010.09.035
4. Кириллов Н.Ф., Щепин В.В. *ЖОХ.* **2005**, *75*, 629–631. [Kirillov N.F., Shchepin V.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, *75*, 590–592.] doi 10.1007/s11176-005-0277-z
5. Щепин В.В., Мелехин В.С., Кириллов Н.Ф. *ЖОрХ.* **2007**, *43*, 1637–1639. [Shchepin V.V., Melekhin V.S., Kirillov N.F. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 1632–1634.] doi 10.1134/S1070428007110085
6. Bari S.S., Bhalla A. *Heterocyclic Scaffolds I. Topics in Heterocyclic Chemistry*, Berlin, Heidelberg: Springer. **2010**, *22*, 49–99. doi 10.1007/7081_2009_8
7. Singh G.S., D'hooghe M., De Kimpe N. *Tetrahedron.* **2011**, *67*, 1989–2012. doi 10.1016/j.tet.2011.01.013
8. *CrysAlisPro*, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171.NET).
9. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A.* **2008**, *64*, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930
10. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
11. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726
12. *Beilst.* 4 Aufl. Bd. 9, 9.
13. Tauer E., Grellmann K.H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4252–4258. doi 10.1021/jo00334a029

Reaction of 2- and 4-(Arylmethylimino)phenols with Methyl 1-Bromocyclohexanecarboxylate and Zinc

E. A. Nikiforova*, D. V. Baibarodskikh, D. P. Zverev, M. V. Dmitriev, and N. F. Kirillov

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

**e-mail: vikro@ya.ru*

Received March 22, 2021; revised March 29, 2021; accepted March 31, 2021

2- and 4-(Arylmethylideneamino)phenols react with Reformatsky reagent, obtained from methyl ester of 1-bromocyclohexanecarboxylic acid and zinc, to form 3-aryl-2-(2-(or 4-)hydroxyphenyl)-2-azaspiro[3.5]nonane-1-ones. The formation of the latter occurs through the intramolecular cyclization of products of the initial addition of the organozinc reagent as a result of the nucleophilic attack of the nitrogen atom on the carbonyl carbon atom of the ester group. Structures of the products were confirmed by X-ray diffraction.

Keywords: Reformatsky reaction, 1-bromocycloalkancarboxylates, 1-bromocyclohexanecarboxylate, spiroheterocycles, azetidin-2-ones, β -lactams, Schiff bases, aminophenol

N-ЗАМЕЩЕННЫЕ S-АЛКИЛТИОКАРБАМАТЫ В СИНТЕЗЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АДАМАНТАНОВОГО РЯДА

© 2021 г. Ю. Н. Климочкин, Е. А. Ивлева*

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

Поступила в редакцию 23.03.2021 г.
После доработки 31.03.2021 г.
Принята к публикации 02.04.2021 г.

Синтезирован ряд новых несимметричных мочевины, уретанов и других производных каркасного строения на основе реакций получаемого *in situ* термоллизом тиокарбаматов 1-адамантилизоцианата с азотсодержащими нуклеофилами и спиртами.

Ключевые слова: изоцианаты, уретаны, мочевины, тиокарбаматы, термоллиз, биологическая активность

DOI: 10.31857/S0514749221080073

ВВЕДЕНИЕ

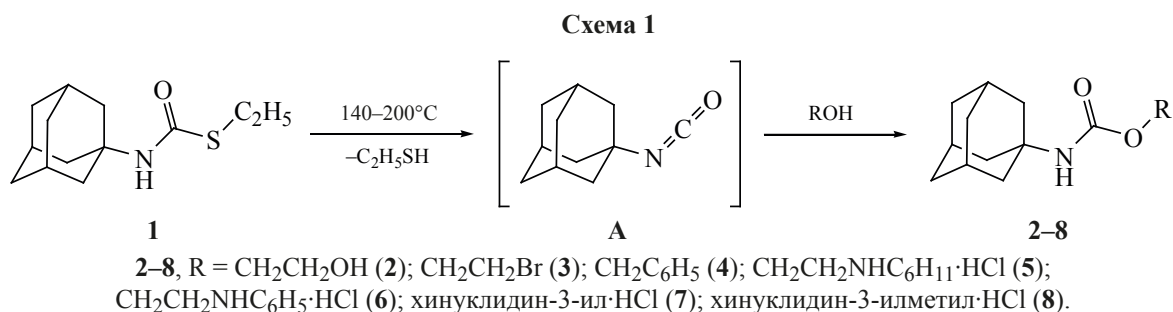
Изоцианаты – стратегически важные субстраты при получении амидов [1–3], полиуретанов [4–6], уретанов [7] и мочевины, в том числе обладающие биологической активностью [8–11]. Адамантансодержащие изоцианаты – исходные субстраты в синтезе несимметричных мочевины, выступающие в качестве эффективных ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы человека [12–15] *Human sEH*, играющая важную роль в метаболизме эпоксицианированных жирных кислот. Уретаны, полученные из 1-адамантилизоцианата, могут выступать потенциальными ингибиторами ацетил- и бутирилхолинэстеразы [16] и обладать противомикробной активностью [17]. Имеются сведения о возможной противотуберкулезной активности уретанов [18] и несимметричных мочевины [19–22], содержащих адамтановый фрагмент.

Практическая ценность соединений, полученных из 1-адамантилизоцианата, заключается в применении их в супрамолекулярной химии [23] и в качестве катализаторов в энантиоселективных процессах. Например, S-6,7-дигидро-5H-

пиррол[1,2-*a*]имидазол-7-иладамантил-1-карбамат проявил высокую эффективность в синтезе ремдесивира – одного из противовирусных препаратов, применяемых для лечения COVID-19 [24].

Изоцианаты часто получают фосгенированием аминов либо перегруппировкой Курциуса из ацилазидов [25]. Большинство способов получения 1-адамантилизоцианата включает вышеназванную обработку гидрохлорида 1-аминоадамантана фосгеном [26, 27] или трифосгеном [28] и реализацию перегруппировки Курциуса [29], в том числе с предварительным получением 1-адамантоилазида из 1-адамантанкарбоновой кислоты [13, 30] или ее хлорангидрида [31–35]. Альтернативные методы синтеза 1-адамантилизоцианата включают расщепление 1,3-дегидроадамантана в серной кислоте в присутствии цианата натрия [36], взаимодействие 1-бромадамантана с серебряной солью нитроцианамиды [37] и термоллиз 2-(1-адамантил)-5-метил-1,3-оксотииолана [38].

Несмотря на важность использования изоцианатов в органическом синтезе, этот класс соединений обладает несколькими существенными недостатками: высокой токсичностью и гидролитиче-



ской лабильностью. Для преодоления этих ограничений предлагаются различные методы и подходы к синтезу уретанов, мочевины и других соединений, которые объединяет генерирование изоцианатов *in situ* и последующее их взаимодействие с нуклеофильным агентом. В качестве прекурсоров изоцианатов выступают *N*-алкоксифенилкарбаматы [39], гидроксамовые кислоты [40, 41], амиды [42, 43], 1,1'-(1,2-фенилен)бисмочевины [44], Cbz-амины [45]. Примеры генерирования 1-адамантилизоцианата *in situ* в литературе нами не найдены.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе мы предлагаем метод синтеза широкого ряда несимметричных мочевины, уретанов и других производных, включающий генерирование 1-адамантилизоцианата *in situ*. Поскольку *S*-алкилтиокарбаматы можно рассматривать как продукты присоединения меркаптанов к изоцианатам [46–48], то *N*-адамантилированные *S*-алкилтиокарбаматы могут выступать в качестве синтетического эквивалента 1-адамантилизоцианата [49]. Это связано с наличием объемного каркасного фрагмента при атоме азота в структуре *S*-алкил-(1-адамантил)тиокарбаматов, приводящего к снижению термической устойчивости тиоуретанов.

В качестве основного исходного субстрата был выбран *S*-этил-(1-адамантил)тиокарбамат (**1**), легко доступный по реакции 1-адамантанола или

его нитрата с этилтиоцианатом в серной кислоте [50–52]. *S*-Метил(1-адамантил)тиокарбамат также превращается в 1-адамантилизоцианат, однако, в отличие от тиокарбамата **1**, его термолиз требует более жестких условий. Нуклеофилами выступали спирты и азотсодержащие соединения алифатического, ароматического и гетероциклического строения.

Продукты реакции соединения **1** со спиртами – *N*-(1-адамантил)уретаны (схема 1). Реакции проводили в избытке нуклеофильного агента в отсутствие растворителя. В ходе реакции происходило образование промежуточного 1-адамантилизоцианата (**A**), сопровождающееся выделением этилмеркаптана. Образование 1-адамантилизоцианата также подтверждается наличием соответствующего пика в условиях хроматографического анализа исходного тиокарбамата **1** при температуре испарителя 250°C. Выходы продуктов **2-8** составили 44–75%. Продукты реакции соединения **1** с аминспиртами выделяли в виде гидрохлоридов **5-8**.

В спектрах ЯМР ¹H *N*-(1-адамантил)карбаматов **2-8** протоны NH-групп проявляются в виде синглетов в области 4.6–6.9 м.д. В спектрах ЯМР ¹³C сигнал четвертичного атома углерода уретанового фрагмента проявляется при 156–160 м.д.

Взаимодействием тиокарбамата **1** с аминами синтезированы замещенные *N*-адамантилмочевины

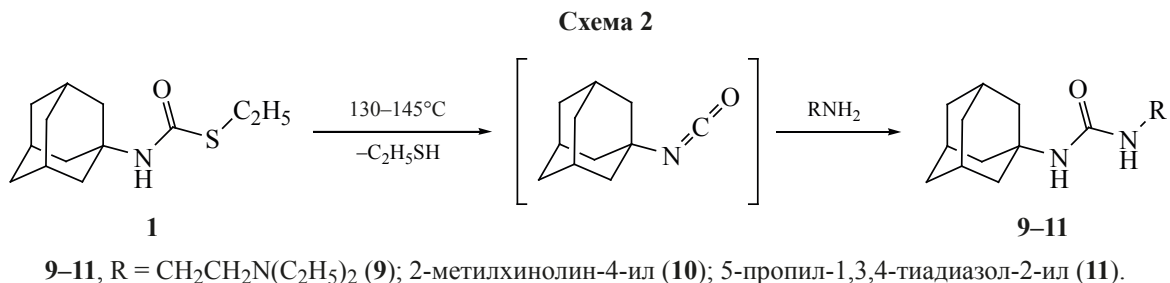
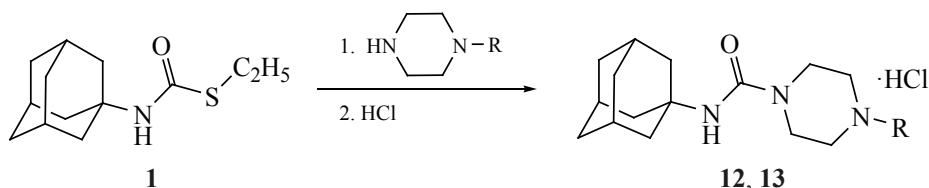
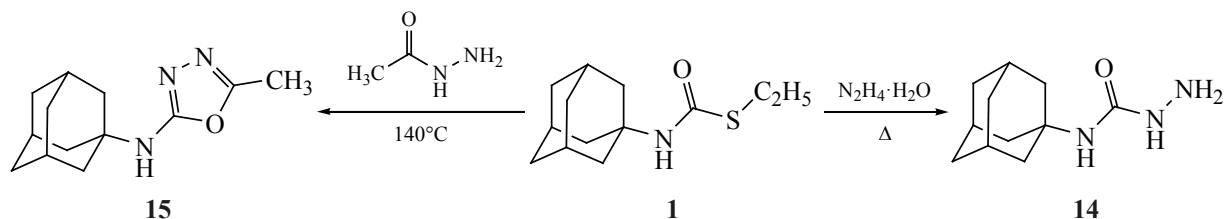


Схема 3



12, 13, R = CH₃ (**12**), 4-НОС₆Н₄ (**13**).

Схема 4



9–13 (схема 2, 3). Продукты **12** и **13** выделены в виде гидрохлоридов. Реакции проводили в отсутствие растворителя при нагревании в избытке амина (для продуктов **9, 12, 13**) или сплавлением (в случае продуктов **10, 11**).

В спектрах ЯМР ¹H мочевины **9–13** атомы водорода NH группы, связанной с адамантильным радикалом, проявляются в виде синглета в области 6.6–7.2 м.д. В спектре ЯМР ¹³C сигнал четвертичного атома углерода C=O группы проявляется в области 159–161 м.д.

При нагревании тиокарбамата **1** в избытке гидразин гидрата был выделен 4-(1-адамантил)семикарбазид (**14**). В реакции с ацетилгидразином промежуточный ацилсемикарбазид претерпевает спонтанную циклизацию, и образуется 2-(1-адамантил)амино-5-метил-1,3,4-оксадиазол (**15**) (схема 4).

В спектре ЯМР ¹H 1,3,4-оксадиазола **15** протоны метильной группы проявляются при 2.51 м.д. в виде синглета. Атом водорода NH-группы проявляется при 5.62 м.д. в виде синглета. В спектре

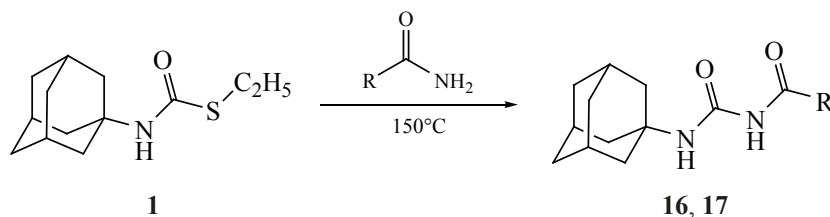
ЯМР ¹³C отсутствует сигнал четвертичного атома углерода в области 160 м.д.

В реакции тиокарбамата **1** с первичными аминами образуются N-адамантил-N'-ацилмочевины **16, 17** (схема 5). Строение синтезированных продуктов подтверждали данными спектров ЯМР. В спектре ЯМР ¹H атомы водорода NH-групп проявляются в виде синглетов в области 7.0–9.0 м.д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры регистрировали на спектрометре Shimadzu IR Affinity-1 (Япония) в таблетках КВг. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре JEOL NMR-ECX400 (Япония) (400, 100 МГц, соответственно) с использованием остаточного сигнала дейтерированного растворителя в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги сигналов определены по шкале δ, м.д. Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе SRS OptiMelt MPA 100 (Германия), не корректировались. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе EuroVector 3000 EA (Италия) с

Схема 5



R = H (**16**), CH₃ (**17**).

использованием в качестве стандарта L-цистина.

N-(1-Адамантил)-S-этилтиокарбамат (1) получен по методике [50].

2-Гидроксиэтил(1-адамантил)карбамат (2). Смесь 2 г (0.0084 моль) тиокарбамата **1** и 5 мл (0.09 моль) этиленгликоля нагревали при кипении в течение 1 ч. Горячую реакционную смесь выливали в воду. Продукт выпадал в виде масла коричневого цвета, которое постепенно застывало. Продукт отделяли декантацией и перекристаллизовывали. Выход 1.16 г (58%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 76–78°C (бензол–гептан) (77–78°C [49]). $C_{13}H_{21}NO_3$.

2-Бромэтил(1-адамантил)карбамат (3). Смесь 2 г (0.0084 моль) тиокарбамата **1** и 5 мл (0.07 моль) 2-бромэтанола нагревали при 140°C в течение 1 ч. Избыток 2-бромэтанола удаляли в вакууме. Остаток очищали вакуумной перегонкой, собирая фракцию при 155–157°C (9 мм рт.ст.). Выход 1.54 г (61%). Бесцветное масло, n_D^{20} 1.5650 [49]. $C_{13}H_{20}BrNO_2$.

Бензил(1-адамантил)карбамат (4). Смесь 2 г (0.0084 моль) тиокарбамата **1** и 3 мл (0.029 моль) бензилового спирта нагревали в течение 1 ч при 170°C. Избыток бензилового спирта отгоняли в вакууме. Остаток перегоняли при 203–205°C (2 мм рт.ст.) и кристаллизовали из пентана. Выход 1.31 г (55%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 29–31°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3340, 1710, 1505, 1285, 1050, 735, 695. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.65–2.00 м (15H, CH_{Ad}), 4.97 с (2H, CH_2), 5.89 с (1H, NH), 7.34–7.39 м (5H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 28.6 (CH), 38.2 (CH_2), 41.6 (CH_2), 50.2 ($C_{четв}$), 68.6 (CH_2), 127.3 (CH), 128.4 (CH), 129.6 (CH), 136.4 ($C_{четв}$), 159.3 ($C_{четв}$). Найдено, %: C 75.65; H 8.21; N 4.83. $C_{18}H_{23}NO_2$. Вычислено, %: C 75.76; H 8.12; N 4.91.

2-({(1-Адамантил)карбамоил}окси)этил-циклогексанаммония хлорид (5). Смесь 3 г (0.0126 моль) тиокарбамата **1** и 5 г (0.035 моль) 2-(циклогексиламино)этанола нагревали при 200°C в течение 2 ч и выливали в воду. Продукт экстрагировали бензолом (3×40 мл), объединенные органические фракции промывали 5%-ным NaOH, водой (3×100 мл), сушили и насыщали

газообразным HCl. Раствор упаривали на 2/3 от объема и охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали. Выход 3.35 г (75%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 207–209°C (бензол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3305, 1725, 1520, 1225, 1075. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.25–2.20 м (25H, CH_{Ad} , CH), 3.26–3.28 м (2H, CH_2), 3.60–3.68 м (1H, CH), 4.18–4.23 м (2H, CH_2), 6.88 с (1H, NH), 9.17 с (2H, NH_2^+). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 25.9 (CH_2), 26.3 (CH_2), 28.5 (CH), 30.4 (CH_2), 39.2 (CH_2), 39.7 (CH_2), 46.5 (CH_2), 50.4 ($C_{четв}$), 56.2 (CH), 66.4 (CH_2), 157.8 ($C_{четв}$). Найдено, %: C 63.85; H 9.43; N 7.74. $C_{19}H_{33}ClN_2O_2$. Вычислено, %: C 63.94; H 9.32; N 7.85.

2-({(1-Адамантил)карбамоил}окси)этил-бензоламмония хлорид (6). Смесь 2.4 г (0.01 моль) тиокарбамата **1** и 1.4 мл (0.01 моль) 2-(фениламино)этанола нагревали при температуре 200°C в течение 2 ч и выливали в воду. Продукт экстрагировали бензолом (3×30 мл), объединенные органические фракции промывали 5%-ным NaOH, водой (3×100 мл), сушили и насыщали газообразным HCl. Раствор упаривали на 2/3 от объема и охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали. Выход 1.96 г (56%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 162–165°C (бензол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3345, 2600, 2430, 1700, 1600, 1520, 1285, 1020. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.59–1.99 м (15H, CH_{Ad}), 3.40–3.44 м (2H, CH_2), 4.11 т (2H, CH_2 , J 7.3 Гц), 6.77 с (1H, NH), 7.20–7.59 м (5H_{аром}), 9.82 с (2H, NH_2^+). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 28.4 (CH), 38.8 (CH_2), 39.6 (CH_2), 42.6 (CH_2), 50.3 ($C_{четв}$), 66.3 (CH_2), 121.4 (CH), 123.4 (CH), 127.8 (CH), 139.8 ($C_{четв}$), 158.0 ($C_{четв}$). Найдено, %: C 64.94; H 7.67; N 8.09. $C_{19}H_{27}ClN_2O_2$. Вычислено, %: C 65.04; H 7.76; N 7.98.

4-({(1-Адамантил)карбамоил}окси)хинуклидиния хлорид (7). Смесь 1.5 г (0.0063 моль) тиокарбамата **1** и 2 г (0.0157 моль) хинуклидин-3-ола нагревали при температуре 200°C в течение 2 ч и выливали в воду. Продукт экстрагировали бензолом (3×30 мл), объединенные органические фракции промывали 5%-ным NaOH, водой (3×100 мл), сушили и насыщали газообразным HCl. Раствор упаривали, остаток очищали перекристаллизацией из ацетонитрила. Выход 0.94 г (44%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 291–293°C (разл.). ИК спектр, ν ,

см⁻¹: 3250, 2550, 2440, 1715, 1535, 1035. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.60–2.07 м (1H, CH_{Ad}, CH), 2.23–2.26 м (1H, CH), 3.02–3.06 м (1H, CH), 3.18–3.26 м (4H, CH₂), 3.61–3.66 м (1H, CH), 4.79–4.83 м (1H, CH), 6.82 с (1H, NH), 10.46 с (1H, NH⁺). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 24.3 (CH₂), 27.7 (CH₂), 28.1 (CH), 28.4 (CH), 39.9 (CH₂), 42.6 (CH₂), 46.1 (CH₂), 50.7 (C_{четв}), 53.6 (CH₂), 76.4 (CH), 157.0 (C_{четв}). Найдено, %: C 63.34; H 8.67; N 8.13. C₁₈H₂₉ClN₂O₂. Вычислено, %: C 63.42; H 8.58; N 8.22.

4-((1-Адамантил)карбамоил)окси}метил)-хиноклидиния хлорид (8). Смесь 1.5 г (0.0063 моль) тиокарбамата **1** и 2 г (0.014 моль) 3-гидроксиметилхиноклидина [53] нагревали при температуре 200°C в течение 2 ч и выливали в воду. Продукт экстрагировали бензолом (3×30 мл), объединенные органические фракции промывали 5%-ным NaOH, водой (3×100 мл), сушили и насыщали газообразным HCl. Раствор упаривали, остаток очищали перекристаллизацией из ацетонитрила. Выход 1.44 г (65%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 151–153°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3260, 2500, 2410, 1710, 1530, 1225, 1070. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.52–2.19 м (21H, CH_{Ad}, CH), 2.78–3.02 м (6H, CH₂), 3.95 д (2H, CH, *J* 6.9 Гц), 4.60 с (1H, NH), 9.20 с (1H, NH⁺). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 27.7 (CH₂), 28.4 (CH), 28.5 (CH₂), 30.2 (CH), 36.4 (CH), 38.7 (CH₂), 39.9 (CH₂), 48.4 (CH₂), 49.9 (CH₂), 50.6 (C_{четв}), 65.8 (CH₂), 156.8 (C_{четв}). Найдено, %: C 64.32; H 8.87; N 7.74. C₁₉H₃₁ClN₂O₂. Вычислено, %: C 64.30; H 8.80; N 7.89.

1-(1-Адамантил)-3-[2-(диэтиламино)этил]-мочевина (9). Смесь 1.5 г (0.0063 моль) тиокарбамата **1** и 3 мл (0.021 моль) 2-диэтиламиноэтиламина нагревали при кипении в течение 2 ч и выливали в воду. Продукт экстрагировали хлороформом (3×50 мл), промывали 5%-ным NaOH, водой (3×100 мл). Объединенные органические фракции сушили, растворитель упаривали. Остаток очищали перекристаллизацией из бензола. Выход 1.25 г (68%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 105–107°C (разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3435, 3340, 1655, 1630, 1560. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.05 т (3H, CH₃, *J* 7.3 Гц), 1.67–2.02 м (15H, CH_{Ad}), 2.12–2.25 м (6H, CH₂), 2.71–2.79 м (2H,

CH₂), 6.97 с (1H, NH), 8.75 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 12.2 (CH₃), 29.5 (CH), 36.2 (CH₂), 39.5 (CH₂), 42.9 (CH₂), 47.7 (CH₂), 50.9 (C_{четв}), 55.3 (CH₂), 159.8 (C_{четв}). Найдено, %: C 69.19; H 10.78; N 14.50. C₁₇H₃₁N₃O. Вычислено, %: C 69.62; H 10.58; N 14.33.

1-(1-Адамантил)-3-(2-метилхинолин-4-ил)-мочевина (10). Смесь 1.5 г (0.0063 моль) тиокарбамата **1** и 1.5 г (0.0087 моль) 4-амино-2-метилхинолина сплавляли при температуре 130°C в течение 1 ч. О прохождении реакции свидетельствовало затвердевание реакционной смеси. В реакционную колбу добавляли воду, содержимое перемешивали до формирования осадка. Осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали. Выход 1.45 г (69%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 155–160°C (толуол). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3410, 1705, 1630, 1610, 1550, 1275, 1220, 740. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.65–2.12 м (15H, CH_{Ad}), 2.54 с (3H, CH₃), 6.63 с (1H, NH), 7.47–8.23 м (5H_{аром}), 8.71 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 24.2 (CH₃), 29.6 (CH), 36.6 (CH₂), 43.9 (CH₂), 50.4 (C_{четв}), 112.4 (CH), 119.6 (C_{четв}), 120.3 (CH), 126.4 (CH), 128.3 (CH), 130.1 (CH), 134.9 (C_{четв}), 149.3 (C_{четв}), 160.3 (C_{четв}). Найдено, %: C 75.06; H 7.40; N 12.70. C₂₁H₂₅N₃O. Вычислено, %: C 75.22; H 7.46; N 12.54.

1-(1-Адамантил)-3-(5-пропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)мочевина (11). Смесь 1.5 г (0.0063 моль) тиокарбамата **1** и 0.9 г (0.0063 моль) 2-амино-5-пропил-1,3,4-тиадиазола сплавляли при температуре 140°C в течение 2 ч. О прохождении реакции свидетельствовало затвердевание реакционной смеси. В реакционную колбу добавляли воду, содержимое перемешивали до формирования осадка. Осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали. Выход 2.00 г (74%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 195–198°C (бензол-гексан). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3490, 3310, 1720, 1690, 1600, 1530. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 0.94 т (3H, CH₃, *J* 7.5 Гц), 1.63–2.21 м (17H, CH_{Ad}, CH₂), 2.78 т (2H, CH₂, *J* 7.2 Гц), 6.95 с (1H, NH), 9.14 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 13.8 (CH₃), 19.3 (CH₂), 29.6 (CH), 30.8 (CH₂), 36.4 (CH₂), 42.8 (CH₂), 50.9 (C_{четв}), 148.5 (C_{четв}), 160.4 (C_{четв}), 168.7 (C_{четв}). Найдено, %: C 60.10; H

7.50; N 17.33. $C_{16}H_{24}N_4OS$. Вычислено, %: C 59.97; H 7.55; N 17.48.

***N*-[(1-Адамантил)карбамоил]-1-метилпиперазиния хлорид (12).** Смесь 1.5 г (0.0063 моль) тиокарбамата **1** и 3 мл (0.027 моль) *N*-метилпиперазина нагревали при кипении в течение 3 ч и выливали в воду. Продукт экстрагировали хлороформом (3×30 мл), объединенные органические фракции промывали 5%-ным NaOH, водой (3×100 мл), сушили и насыщали газообразным HCl. Выпавший осадок отфильтровывали. Выход 1.43 г (73%). Белый порошок, т.пл. 217–220°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3505, 2510, 1640, 1538, 1283. Спектр ЯМР 1H (DMCO- d_6), δ , м.д.: 1.60–1.99 м (15H, CH_{Ad}), 2.64 с (3H, CH_3), 3.29–3.50 м (4H, CH_2), 3.86–4.00 м (4H, CH_2), 6.74 с (1H, NH), 8.86 с (1H, NH^+). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO- d_6), δ , м.д.: 29.7 (CH), 36.9 (CH_2), 41.1 (CH_2), 41.4 (CH_3), 44.2 (CH_2), 49.1 (CH_2), 51.6 ($C_{четв}$), 159.3 ($C_{четв}$). Найдено, %: C 61.30; H 8.80; N 13.20. $C_{16}H_{28}ClN_3O$. Вычислено, %: C 61.15; H 8.92; N 13.39.

4-[(1-Адамантил)карбамоил]-1-(4-гидроксифенил)пиперазиния хлорид (13). Смесь 1 г (0.0042 моль) тиокарбамата **1** и 2 г (0.011 моль) *N*-(4-гидроксифенил)пиперазина сплавляли при температуре 150°C в течение 1 ч и выливали в воду. О прохождении реакции свидетельствовало затвердевание реакционной смеси. В реакционную колбу добавляли воду, продукт экстрагировали хлороформом (3×30 мл), объединенные органические фракции промывали 5%-ным NaOH, водой (3×100 мл), сушили и насыщали газообразным HCl. Выпавший осадок отфильтровывали и очищали перекристаллизацией. Выход 1.22 г (75%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 252–255°C (метанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3400, 1618, 1540, 1150, 1000. Спектр ЯМР 1H (DMCO- d_6), δ , м.д.: 1.58–2.03 м (15H, CH_{Ad}), 3.34–3.52 м (4H, CH_2), 3.86–4.04 м (4H, CH_2), 7.12 с (1H, NH), 7.26 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.41 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 8.94 с (1H, NH^+). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO- d_6), δ , м.д.: 29.7 (CH), 36.9 (CH_2), 38.9 (CH_2), 42.3 (CH_2), 44.1 (CH_2), 51.6 ($C_{четв}$), 120.4 (CH), 125.8 (CH), 141.7 ($C_{четв}$), 158.6 ($C_{четв}$), 159.5 ($C_{четв}$). Найдено, %: C 64.22; H 7.81; N 10.59. $C_{21}H_{30}ClN_3O_2$. Вычислено, %: C 64.35; H 7.72; N 10.72.

4-(1-Адамантил)семикарбазид (14). Смесь 1.5 г (0.0063 моль) тиокарбамата **1** и 5 мл гидра-

зин гидрата нагревали при кипении в течение 1.5 ч и выливали в воду. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из 2-пропанола. Выход 1.14 г (87%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 268–270°C [54]. $C_{11}H_{19}N_3O$.

(1-Адамантил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-амин (15). Смесь 1.5 г (0.0063 моль) тиокарбамата **1** и 2 г (0.027 моль) ацетилгидразина нагревали при 140°C в течение 1.5 ч и выливали в воду. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из 2-пропанола. Выход 0.61 г (42%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 275–278°C (2-пропанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3330, 1617, 1540. Спектр ЯМР 1H (DMCO- d_6), δ , м.д.: 1.55–2.03 м (15H, CH_{Ad}), 2.51 с (3H, CH_3), 5.62 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO- d_6), δ , м.д.: 11.1 (CH_3), 29.1 (CH), 35.8 (CH_2), 40.7 (CH_2), 52.9 ($C_{четв}$), 150.2 ($C_{четв}$), 164.9 ($C_{четв}$). Найдено, %: C 67.00; H 8.30; N 17.86. $C_{13}H_{19}N_3O$. Вычислено, %: C 66.92; H 8.21; N 18.01.

[(1-Адамантил)карбамоил]формамид (16). Смесь 1.5 г (0.0063 моль) тиокарбамата **1** и 5 мл (0.126 моль) формамида нагревали при 150°C в течение 1.5 ч и выливали в воду. Продукт экстрагировали хлороформом (3×30 мл), объединенные органические фракции промывали 5%-ным NaOH, водой (3×100 мл), сушили и упаривали. Остаток очищали перекристаллизацией. Выход 1.18 г (85%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 134–136°C (гептан–бензол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3180, 1680, 1545, 1310, 790. Спектр ЯМР 1H (DMCO- d_6), δ , м.д.: 1.65–2.17 м (15H, CH_{Ad}), 7.34 с (1H, NH), 7.87 с (1H, NH), 8.19 с (1H, CONH), 8.22 с (1H, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO- d_6), δ , м.д.: 29.6 (CH), 37.0 (CH_2), 43.4 (CH_2), 50.8 ($C_{четв}$), 160.3 ($C_{четв}$), 167.4 ($C_{четв}$). Найдено, %: C 64.93; H 8.24; N 12.70. $C_{12}H_{18}N_2O_2$. Вычислено, %: C 64.84; H 8.16; N 12.60.

[(1-Адамантил)карбамоил]ацетамид (17). Смесь 1 г (0.0042 моль) тиокарбамата **1** и 3 г (0.051 моль) ацетамида сплавляли при температуре 150°C в течение 2 ч и выливали в воду. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили и очищали перекристаллизацией из бензола. Выход 1.03 г (70%), т.пл. 168–172°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3280, 1690, 1625, 1550, 1290. Спектр ЯМР 1H (DMCO- d_6), δ , м.д.: 1.60–2.10 м (15H, CH_{Ad}), 1.99 с

(3H, CH₃), 8.33 с (1H, NH), 9.29 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 24.3 (CH₃), 29.6 (CH), 35.9 (CH₂), 43.0 (CH₂), 51.2 (C_{четв}), 160.8 (C_{четв}), 169.8 (C_{четв}). Найдено, %: С 66.00; Н 8.60; N 11.93. С₁₃Н₂₀Н₂О₂. Вычислено, %: С 66.07; Н 8.53; N 11.85.

ВЫВОДЫ

Предложен новый метод получения несимметричных мочевины, уретанов и других производных, заключающийся в первоначальном термоллизе *N*-(1-адамантил)-*S*-этилтиокарбамата с образованием 1-адамантилизоцианата *in situ* и его последующем взаимодействии со спиртами и азотсодержащими нуклеофилами. Полученные соединения содержат привилегированные фармакофорные фрагменты и могут быть рассмотрены в качестве перспективных структур для изучения биологической активности.

БЛАГОДАРНОСТИ

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

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Климочкин Юрий Николаевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7335-4040>

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Schafer G., Matthey C., Bode J. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9173–9175. doi 10.1002/anie.201204481
- Williams J.D., Kerr W.J., Leach S.G., Lindsay D.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12126–12130. doi 10.1002/anie.201807393
- Pace V., de la Vega-Hernández K., Urban E., Langer T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2750–2753. doi 10.1021/acs.orglett.6b01226
- Golling F.E., Pires R., Hecking A., Weikard J., Richter F., Danielmeier K., Dijkstra D. *Polymer Int.* **2019**, *68*, 848–855. doi 10.1002/pi.5665
- Jurrat M., Pointer-Gleadhill B.J., Ball L.T., Chapman A., Adriaenssens L. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 8136–8141. doi 10.1021/jacs.0c03520
- Jia M., Hadjichristidis N., Gnanou Y., Feng X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 1593–1598. doi 10.1002/anie.202011902
- Ghosh A. K., Brindisi M. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 2895–2940. doi 10.1021/jm501371s
- Akgul O., Singh S., Andring J.T., McKenna R., Selli S., Carta F., Angeli A., Supuran C.T. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *212*, 113035. doi 10.1016/j.ejmech.2020.113035
- Fedorova V.A., Kadyrova R.A., Slita A.V., Muryleva A.A., Petrova P.R., Kovalskaya A.V., Lobov A.N., Zileeva Z.R., Tsypyshev D.O., Borisevich S.S., Tsypysheva I.P., Vakhitova J.V., Zarubaev V.V. *Nat. Prod. Res.* **2019**, 1–9. doi 10.1080/14786419.2019.1696791
- Lukin A., Kramer J., Hartmann M., Weizel L., Hernandez-Olmos V., Falahati K., Burghardt I., Kalinchenkova N., Bagnyukova D., Zhurilo N., Rautio J., Forsberg M., Ihalainen J., Auriola S., Leppänen J., Konstantinov I., Pogoryelov D., Proschak E., Dar'ın D., Krasavin M. *Bioorg. Chem.* **2018**, *80*, 655–667. doi 10.1016/j.bioorg.2018.07.014
- Kodani S.D., Bhakta S., Hwang S.H., Pakhomova S., Newcomer M.E., Morisseau C., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 762–768. doi 10.1016/j.bmcl.2018.01.003
- Kim I.-H., Morisseau C., Watanabe T., Hammock B.D. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2110–2122. doi 10.1021/jm030514j
- Бурмистров В.В., Данилов Д.В., Дьяченко В.С., Рассказова Е.В., Бутов Г.М. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 672–678. [Burmistrov V.V., Danilov D.V., D'yachenko V.S., Rasskazova E.V., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 735–740.] doi 10.1134/S1070428020050024
- Burmistrov V., Morisseau C., D'yachenko V., Karlov D., Butov G. M., Hammock B. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 126908. doi 10.1016/j.bmcl.2019.126908
- Burmistrov V., Morisseau C., Danilov D., Harris T.R., Dalinger I., Vatsadze I., Shkineva T., Butov G.M., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 5514–5519. doi 10.1016/j.bmcl.2015.10.066
- Kratky M., Štepankova Š., Vorcakova K., Vinšova J. *Bioorg. Chem.* **2018**, *80*, 668–673. doi 10.1016/j.bioorg.2018.07.017

17. Krátký M., Vinšová J. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 1322–1330. doi 10.1016/j.bmc.2016.02.004
18. Krátký M., Jandourek O., Baranyai Z., Novotna E., Stolaríkova J., Bosze S., Vinsova J. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *181*, 111578. doi 10.1016/j.ejmech.2019.111578
19. North E.J., Scherman M.S., Bruhn D.F., Scarborough J.S., Maddox M.M., Jone V., Grzegorzewicz A., Yang L., Hess T., Morisseau C., Jackson M., McNeil M.R., Lee R.E. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 2587–2599. doi 10.1016/j.bmc.2013.02.028
20. Scherman M.S., North E.J., Jones V., Hess T.N., Grzegorzewicz A.E., Kasagamic T., Kim I.-H., Merzlikin O., Lenaerts A.J., Lee R.E., Jackson M., Morisseau C., McNeil M.R. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3255–3262. doi 10.1016/j.bmc.2012.03.058
21. Brown J.R., North E.J., Hurdle J.G., Morisseau C., Scarborough J.S., Sun D., Korduláková J., Scherman M.S., Jones V., Grzegorzewicz A., Crew R.M., Jackson M., McNeil M.R., Lee R.E. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5585–5595. doi 10.1016/j.bmc.2011.07.034
22. Alsayed S.S. R., Lun S., Payne A., Bishai W.R., Gunosewoyo H. *Bioorg. Chem.* **2021**, *106*, 104486. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104486
23. Isenbugel K., Ritter H., Branscheid R., Kolb U. *Macromol. Rapid Commun.* **2010**, *31*, 2121–2126. doi 10.1002/marc.201000597
24. Wang M., Zhang Lu, Huo X., Zhang Z., Yuan Q., Li P., Chen J., Zou Y., Wu Z., Zhang W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 20814–20819. doi 10.1002/anie.202011527
25. Ozaki S. *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 457–496. doi 10.1021/cr60279a002
26. Skelly P.D., Ray Jr. W.J., Timberlake J.W. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 267–268. doi 10.1021/jo00202a021
27. Серкова И.В., Прошина А.Н., Устинова А.К., Леднева Б.Л., Фомина-Агеева Е.В., Ашба А.М., Безуглов В.В., Бачурин С.О. *Докл. АН* **2018**, *478*, 168–171. [Serkova I.V., Proshina A.N., Ustinova A.K., Ledneva B.V., Fomina-Ageeva E.V., Ashba A.M., Bezuglov V.V., Bachurin S.O. *Doklady Chem.* **2018**, *478*, 9–11.] doi 10.1134/S0012500818010044
28. Palomero O.E., Jones R.A. *Organometallics.* **2019**, *38*, 2689–2698. doi 10.1021/acs.organomet.9b00336
29. Fortman G.C., Captain B., Hoff C.D. *Organometallics.* **2009**, *28*, 3587–3590. doi 10.1021/om900004k
30. Blazek V., Bregovic N., Mlinaric-Majerski K., Basaric N. *Tetrahedron.* **2011**, *67*, 3846–3857. doi 10.1016/j.tet.2011.03.096
31. Farooq O., Wang Q., Wu A.-H., Olah G.A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4282–4283. doi 10.1021/jo00301a014
32. Butov G.M., Burmistrov V., Saad K.R. *Modern Org. Chem. Res.* **2017**, *2*, 124–129. doi 10.22606/modr.2017.23005
33. Burmistrov V., Morisseau C., Harris T.R., Butov G., Hammock B.D. *Bioorg. Chem.* **2018**, *76*, 510–527. doi 10.1016/j.bioorg.2017.12.024
34. Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Питушкин Д.А. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 667–671. [Butov G.M., Burmistrov V.V., Pitushkin D.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 673–678.] doi 10.1134/S1070428017050050
35. Davis M., Dahl J., Carlson R. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 1153–1158. doi 10.1080/00397910701865926
36. Бутов Г.М., Мохов В.М., Бурмистров В.В., Саад К.Р., Питушкин Д.А. *ЖОрХ.* **2014**, *50*, 1293–1295. [Butov G.M., Mokhov V.M., Burmistrov V.V., Saad K.R., Pitushkin D.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1276–1278.] doi 10.1134/S1070428014090073
37. Boyer J.H., Manimaran T., Wolford L.T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1988**, 2137–2140. doi 10.1039/P19880002137
38. Ширяев А.К., Крыслов И.Ю. *ЖОрХ.* **2002**, *38*, 1433–1434. [Shiryayev A.K., Krysllov I.Yu. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 1382–1383.] doi 10.1023/A:1021636704131
39. Derasp J.S., Barbera E.A., Seguin N.R., Brzezinski D.D., Beauchemin A.M. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7403–7407. doi 10.1021/acs.orglett.0c02782
40. Dube P., Nathel N.F.F., Vetelino M., Couturier M., Aboussafy C.L., Pichette S., Jorgensen M.L., Hardink M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5622–5625. doi 10.1021/ol9023387
41. Yadav A.K., Srivastava V.P., Yadav L.D.S. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 24498–24503. doi 10.1039/c4ra03805c
42. Yoshimura A., Luedtke M.W., Zhdankin V.V. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2087–2091. doi 10.1021/jo300007c
43. Bruffaerts J., von Wolff N., Diskin-Posner Y., Ben-David Y., Milstein D. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 16486–16493. doi 10.1021/jacs.9b08942
44. Saha D., Taily I.M., Naik S., Banerjee P. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 631–634. doi 10.1039/D0CC07125K
45. Kimab H.-K., Lee A. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7345–7353. doi 10.1039/C6OB01290F
46. Gilbert A.K., Zhao Y., Otteson C.E., Pluth M.D. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14469–14475. doi 10.1021/acs.joc.9b01873
47. Torrico-Vallejos S., Erben M.F., Hey-Hawkins E., Della Védova C.O. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5352–5354. doi 10.1016/j.tetlet.2011.08.027
48. Abdelazeem A.H., Alqahtani A.M., Omar H.A., Bukhari S.N.A., Gouda A.M. *J. Mol. Struct.* **2020**, *1219*, 128567. doi 10.1016/j.molstruc.2020.128567

49. Климочкин Ю.Н., Моисеев И.К., Владыко Г.В., Коробченко Л.В., Бореко Е.И. *Хим.-фарм. ж.* **1991**, 25, 46–49. [Klimochkin Yu.N., Moiseev I.K., Vladyko G.V., Korobchenko L.V., Boreko E.I. *Pharm. Chem. J.* **1991**, 25, 485–488.] doi 10.1007/BF00772005
50. Климочкин Ю.Н., Моисеев И.К. *ЖОрХ.* **1987**, 23, 2026.
51. Климочкин Ю.Н., Моисеев И.К., Абрамов О.В., Владыко Г.В., Коробченко Л.В., Бореко Е.И. *Хим.-фарм. ж.* **1991**, 25, 49–51. [Klimochkin Yu.N., Moiseev I.K., Abramov O.V., Vladyko G.V., Korobchenko L.V., Boreko E.I. *Pharm. Chem. J.* **1991**, 25, 489–492.] doi 10.1007/BF00772006
52. Климочкин Ю.Н., Ивлева Е.А., Ширяев В.А. *ЖОрХ.* **2021**, 57, 373–383.
53. Койков Л.Н., Лисица Е.А., Алексеева Н.А., Турчин К.Ф., Филипенко Т.Я. *ХГС.* **1992**, 28, 1509–1512. [Koikov L.N., Lisitsa E.A., Alekseeva N.A., Turchin K.F., Filipenko T.Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1992**, 28, 1289–1292.] doi 10.1007/BF00532080
54. Oliver J.E., Stokes J.B. *J. Med. Chem.* **1970**, 13, 779–780. doi 10.1021/jm00298a060

N-Substituted S-Alkylthiocarbamates in the Synthesis of Nitrogen-containing Functional Derivatives of the Adamantane Series

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

Samara State Technical University, ul. Molodogvardeiskaya, 244, Samara, 443100 Russia

*e-mail: ivleva.ea@samgtu.ru

Received March 23, 2021; revised March 31, 2021; accepted April 2, 2021

A number of new asymmetric ureas, urethanes and other derivatives of the framework structure have been synthesized by reactions of 1-adamantyl isocyanate, which obtained in situ by thermolysis of thiocarbamates with nitrogen-containing nucleophiles and alcohols.

Keywords: isocyanates, urethanes, ureas, thiocarbamates, thermolysis, biological activity

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ БЕНЗ-ЗАМЕЩЕННЫХ 4-[2-МЕТИЛ-4-(МЕТИЛТИО)ХИНОЛИН-3-ИЛ]БУТАН-2-ОНОВ

© 2021 г. И. Л. Алексанян*, Л. П. Амбарцумян

Ереванский государственный университет, Армения, 375025 Ереван, ул. Алека Манукяна, 1

*e-mail: ialeksanyan@ysu.am

Поступила в редакцию 10.04.2021 г.

После доработки 20.04.2021 г.

Принята к публикации 22.04.2021 г.

Осуществлен синтез новых гетарилхинолинов, содержащих тиазолидиновые и дигидротиазольные кольца, на основе замещенных в бензольном кольце 2-{4-[2-метил-4-(метилтио)хинолин-3-ил]бутан-2-илиден}гидразинокарботиоамидов. Изучено также взаимодействие последнего и его меркаптоаналога с солянокислым фенилгидразином. В результате реакции в одном случае получают замещенные в бензольном кольце 2-метил-3-[(2-метил-1*H*-индол-3-ил)метил]-4-(метилтио)хинолины, а во втором случае – 4-[2-метил-4-(этилтио)хинолин-3-ил]бутан-2-оны. Последние также получены взаимодействием 4-(4-меркапто-2-метилхинолин-3-ил)бутан-2-онов с этиловым спиртом в присутствии серной кислоты.

Ключевые слова: хинолин, тиазолидин, дигидротиазол, гидразинокарботиоамид, карбогидразид, метилйодид, бромацетофенон, этиловый эфир бромуксусной кислоты, солянокислый фенилгидразин, тиосемикарбазид, метилтиохинолин

DOI: 10.31857/S0514749221080085

ВВЕДЕНИЕ

За последнее десятилетие гетероциклические соединения серы и азота привлекают все большее внимание, так как входят в состав лекарственных препаратов и алкалоидов [1–3]. Среди таких сероазотсодержащих гетероциклов производные хинолина представляют собой важный класс соединений, обладающих разнообразными видами биологической активности. Эти соединения обладают противомаларийными [4, 5], противоопухолевыми [6, 7], антибактериальными [8, 9], антигельминтными [10], противовирусными [11, 12], противогрибковыми [9], противовоспалительными [13], анальгетическими, кардиотоническими свойствами, улучшают репродуктивную функцию и др. [14].

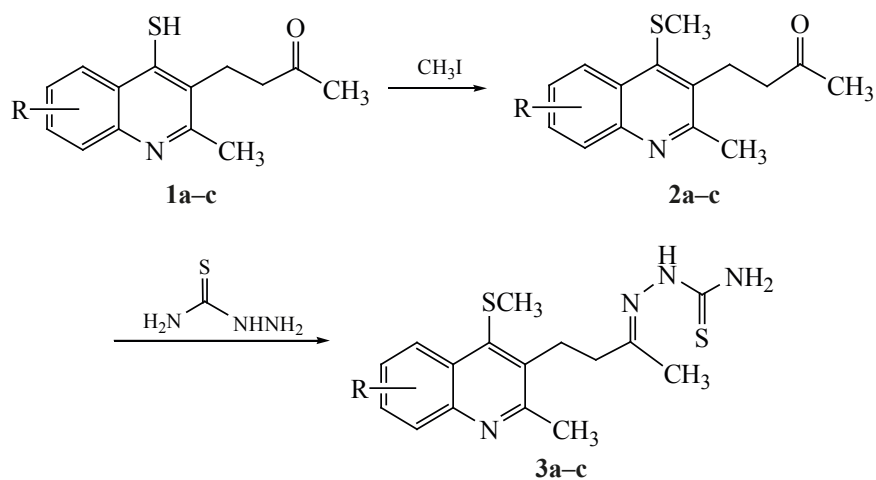
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Принимая во внимание высокий фармакологический потенциал соединений, состоящих из 2 ге-

тероциклических фрагментов, один из которых – хинолин [14], в настоящей работе синтезированы новые производные тиазолидиновых, дигидротиазолиновых и индолилзамещенных хинолинов на базе замещенных в бензольном кольце 2-{4-[2-метил-4-(метилтио)хинолин-3-ил]бутан-2-илиден}-гидразинокарботиоамидов **3a–c**. Для синтеза основных исходных соединений проведена реакция 4-(4-меркапто-2-метилхинолин-3-ил)бутан-2-онов **1a–c** с метилйодидом при перемешивании в течение 1 дня при комнатной температуре в этаноле в присутствии этилата натрия в соотношении 1:1.2, которая приводит к получению замещенных в бензольном кольце 4-[2-метил-4-(метилтио)хинолин-3-ил]бутан-2-онов **2a–c**.

Взаимодействие полученных бутанонов **2a–c** с тиосемикарбазидом при кипячении в среде этанола в соотношении 1:1 почти с количественным выходом приводит к получению соответствующих

Схема 1



R = H (**a**), 6-CH₃ (**b**), 6-Br (**c**).

тиосемикарбазонов **3a-c** в виде *син*- и *анти*-изомеров в соотношении 1:3 (схема 1).

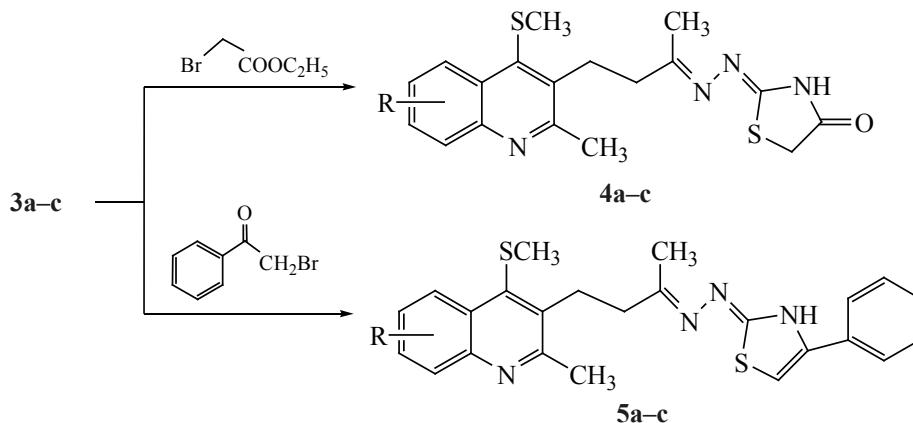
Соединения **3a-c** конденсируются с этиловым эфиром монобромуксусной кислоты и бромацетофеноном в присутствии ацетата натрия при кипячении в среде этанола с замыканием 4-тиазолидинового и 2-фенилтиазолидинового циклов и образованием хинолилзамещенных тиазолидинонов **4a-c** и тиазолидинонов **5a-c** (схема 2).

С учетом функциональных возможностей полученных 4-[2-метил-4-(метилтио)хинолин-3-ил]-бутан-2-онов и с целью получения новых индолилхинолинов изучена реакция бутанонов с солянокислым фенилгидразином в присутствии серной кислоты в этаноле. Установлено, что в результате

реакции образуются замещенные в бензольном кольце 2-метил-3-[(2-метил-1H-индол-3-ил)метил]-4-(метилтио)хинолины **6a-c** (схема 3).

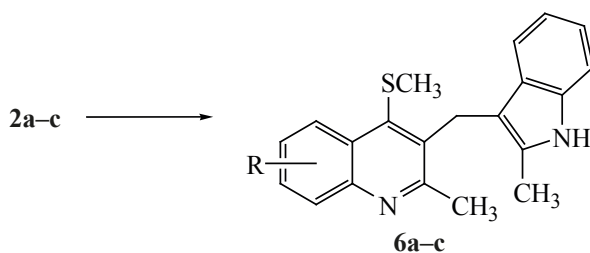
Описанная реакция изучена также в ряду меркаптоаналогов **1a-c** исходных бутанонов. Интересно, что в этом случае индолилхинолины не образуются. Реакция протекает по этилированию меркаптогруппы и приводит к образованию соответствующих этилтиопроизводных **7a-c**, которые, по всей вероятности, не подвергаются дальнейшей индолизации. Чтобы доказать, что происходит только алкилирование меркаптогруппы, нами была проведена реакция меркаптобутанонов **1a-c** с этанолом в присутствии серной кислоты. Как и ожидалось, реакция приводит к получению одних

Схема 2



R = H (**a**), 6-CH₃ (**b**), 6-Br (**c**).

Схема 3



R = H (a), 6-CH₃ (b), 6-Br (c).

и тех же 4-[2-метил-4-(этилтио)хинолин-3-ил]бутан-2-онов **7a-c** (схема 4).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H регистрировали на приборе Varian Mercury-300 (Германия) в ДМСО-*d*₆-CCl₄ (1:3). Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках ALUGRAM® XtraSIL G UV254 (Германия) (проявитель – пары йода). Все реакции были проведены в свежеперегнанных растворителях, а реактивы приобретены через Мерск КГаА (Дармштадт, Германия) и/или филиалы.

Замещенные в бензольном кольце 4-[2-метил-4-(метилтио)хинолин-3-ил]бутан-2-оны 2a-c (общая методика). К алкоголяту натрия, полученному из 0.23 г (10 ммоль) натрия и 40 мл абсолютного этилового спирта, прибавляли 10 ммоль соединения **1a-c** [15] и перемешивали 0.5 ч, затем прибавляли 0.76 мл (1.7 г, 12 ммоль) йодистого метила и при комнатной температуре перемешивали 1 сут, затем нагревали 15 мин. После охлаждения прибавляли воду, полученные осадки отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси этанол–вода.

4-[2-Метил-4-(метилтио)хинолин-3-ил]бутан-2-он (2a). Получен из 2.45 г соединения **1a**. Выход 2.30 г (89%), т.пл. 92–93°C, *R*_f 0.67 (этанол–

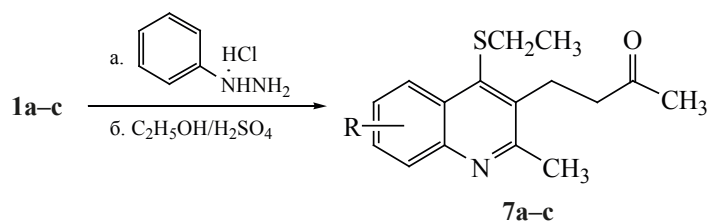
толуол, 1:3). Найдено, %: С 69.70; Н 6.48; N 5.26; S 12.20. C₁₅H₁₇NOS. Вычислено, %: С 69.50; Н 6.56; N 5.40; S 12.36.

4-[2,6-Диметил-4-(метилтио)хинолин-3-ил]бутан-2-он (2b). Получен из 2.59 г соединения **1b**. Выход 2.32 г (85%), т.пл. 117–118°C, *R*_f 0.66 (этанол–толуол, 1:3). Найдено, %: С 70.48; Н 6.73; N 5.11; S 11.54. C₁₆H₁₉NOS. Вычислено, %: С 70.33; Н 6.96; N 5.13; S 11.72.

4-[6-Бром-2-метил-4-(метилтио)хинолин-3-ил]бутан-2-он (2c). Получен из 3.24 г соединения **1c**. Выход 3.04 г (90%), т.пл. 115–116°C, *R*_f 0.61 (этанол–толуол, 1:3). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.04 с (3H, O=C–CH₃), 2.45 с (3H, N=C–CH₃), 2.51 м (2H, CH₂), 2.70 с (3H, SCH₃), 3.36–3.42 м (2H, CH₂), 7.78–7.82 м (2H_{аром}), 7.74 д (1H_{аром}, *J* 2.2 Гц). Найдено, %: С 53.41; Н 4.61; N 4.02; S 9.52; Br 23.48. C₁₅H₁₆NBrOS. Вычислено, %: С 53.25; Н 4.73; N 4.14; S 9.47; Br 23.67.

Замещенные в бензольном кольце 2-{4-[2-метил-4-(метилтио)хинолин-3-ил]бутан-2-илиден}гидразинокарботиоамиды 3a-c получали аналогично методике [16]. Смесь 5 ммоль соединения **2a-c**, 20 мл этанола и 0.455 г (5 ммоль) тиосемикарбазида кипятили 3 ч при перемешивании. После охлаждения полученный осадок отфильтровывали и промывали этанолом.

Схема 4



R = H (a), 6-CH₃ (b), 6-Br (c).

2-{4-[2-Метил-4-(метилтио)хинолин-3-ил]-бутан-2-илиден}гидразинокарботиоамид (3a). Получен из 1.30 г соединения **2a**. Выход 1.49 г (90%), т.пл. 186–187°C, R_f 0.60 (этанол–толуол, 1:3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (смесь двух *син*- и *анти*-изомеров, 1:3): 2.03 и 2.08 с (2.25H и 0.75H, CH_3), 2.40–2.47 м (2H, CH_2), 2.49 и 2.54 с (2.25H и 0.75H, CH_3), 2.68 с (3H, S- CH_3), 2.72–2.81 и 2.87–2.96 м (0.5H и 1.5H, CH_2), 7.07–7.18 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.26–7.40 м (3H, $2\text{H}_{\text{аром}}$ и NH_2), 7.61–7.72 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.83 м (1H, NH_2), 11.60 и 12.15 с (0.75H и 0.25H, NH). Найдено, %: C 57.71; H 5.87; N 16.68; S 19.42. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: C 57.83; H 6.02; N 16.87; S 19.28.

2-{4-[2,6-Диметил-4-(метилтио)хинолин-3-ил]бутан-2-илиден}гидразинокарботиоамид (3b). Получен из 1.37 г соединения **2b**. Выход 1.61 г (93%), т.пл. 223–224°C, R_f 0.59 (этанол–толуол, 1:3). Найдено, %: C 57.71; H 5.87; N 16.68; S 19.42. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: C 58.96; H 6.36; N 16.18; S 18.50.

2-{4-[6-Бром-2-метил-4-(метилтио)хинолин-3-ил]бутан-2-илиден}гидразинокарботиоамид (3c). Получен из 1.69 г соединения **2c**. Выход 1.80 г (88%), т.пл. 226–227°C, R_f 0.58 (этанол–толуол, 1:3). Найдено, %: C 57.71; H 5.87; N 16.68; Br 22.16; S 19.42. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{BrS}_2$. Вычислено, %: C 46.72; H 4.62; N 13.62; Br 19.46; S 15.57.

Замещенные в бензольном кольце 2-{4-[2-метил-4-(метилтио)хинолин-3-ил]бутан-2-илиден}гидразино}тиазолидин-4-оны 4a–c получали аналогично методике [16]. Смесь 1 ммоль соединения **3a–c**, 10 мл абсолютного этанола, 0.246 г (3 ммоль) безводного ацетата натрия и 0.22 г (0.15 мл, 1.3 моль) этилового эфира бромуксусной кислоты кипятили 4–5 ч при перемешивании. После охлаждения полученные осадки отфильтровывали, промывали этанолом и сушили.

2-{4-[2-Метил-4-(метилтио)хинолин-3-ил]-бутан-2-илиден}гидразино}тиазолидин-4-он (4a). Получен из 0.33 г соединения **3a**. Выход 0.34 г (91%), т.пл. 188–189°C, R_f 0.59 (этанол–толуол, 1:3). Найдено, %: C 58.18; H 5.51; N 15.23; S 17.38. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}_2$. Вычислено, %: C 58.06; H 5.38; N 15.05; S 17.20.

2-{4-[2,6-Диметил-4-(метилтио)хинолин-3-ил]бутан-2-илиден}гидразино}тиазолидин-

4-он (4b). Получен из 0.35 г соединения **3b**. Выход 0.38 г (98%), т.пл. 247–248°C, R_f 0.57 (этанол–толуол, 1:3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.06 с (3H, CH_3), 2.40 с (3H, CH_3), 2.51 с (3H, CH_3), 2.54–2.67 м (2H, CH_2), 2.73 с (3H, S CH_3), 3.31–3.45 м (2H, CH_2), 3.69 с (2H, S CH_2), 7.53 д.д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.5, 1.9 Гц), 7.82 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц), 8.14 с ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 11.57 с (1H, NH). Найдено, %: C 59.17; H 5.89; N 14.69; S 16.72. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS}_2$. Вычислено, %: C 59.06; H 5.70; N 14.51; S 16.58.

2-{4-[6-Бром-2-метил-4-(метилтио)хинолин-3-ил]бутан-2-илиден}гидразино}тиазолидин-4-он (4c). Получен из 0.411 г соединения **3c**. Выход 0.42 г (94%), т.пл. 261–262°C, R_f 0.58 (этанол–толуол, 1:3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.08 с (3H, CH_3), 2.40 с (3H, CH_3), 2.50 д.т (2H, CH_2 , J 3.7, 1.8 Гц), 2.69–2.79 м (5H, CH_2CH_3), 3.65 с (2H, S CH_2), 7.79–7.86 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 8.50 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 2.1 Гц), 11.52 с (1H, NH). Найдено, %: C 47.76; H 4.37; N 12.29; S 14.02. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{OS}_2\text{Br}$. Вычислено, %: C 47.89; H 4.21; N 12.42; S 14.19.

Замещенные в бензольном кольце 2-{4-[2-метил-4-(метилтио)хинолин-3-ил]бутан-2-илиден}гидразино}-4-фенил-2,3-дигидротиазолы 5a–c получали аналогично методике [16]. Смесь 1 ммоль соединения **3a–c**, 10 мл абсолютного этанола, 0.246 г (3 ммоль) безводного ацетата натрия и 0.199 г (1 ммоль) бромацетофенона кипятили 6–7 ч при перемешивании. После охлаждения полученные осадки отфильтровывали, промывали этанолом и сушили.

2-{4-[2-Метил-4-(метилтио)хинолин-3-ил]-бутан-2-илиден}гидразино}-4-фенил-2,3-дигидротиазол (5a). Получен из 0.33 г соединения **3a**. Выход 0.38 г (89%), т.пл. 91–92°C, R_f 0.65 (этанол–ксилол, 1:3). Найдено, %: C 66.84; H 5.36; N 12.79; S 14.98. $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: C 66.67; H 5.56; N 12.96; S 14.81.

2-{4-[2,6-Диметил-4-(метилтио)хинолин-3-ил]бутан-2-илиден}гидразино}-4-фенил-2,3-дигидротиазол (5b). Получен из 0.35 г соединения **3b**. Выход 0.43 г (97%), т.пл. 86–87°C, R_f 0.64 (этанол–ксилол, 1:3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.05 с (3H, CH_3), 2.45 с (3H, CH_3), 2.54 с (3H, CH_3), 2.61–2.69 м (2H, CH_2), 2.80 с (2H, S CH_3), 3.40–3.48 м (2H, CH_2), 7.40 с (1H, =CHS), 7.47 т.т ($1\text{H}_{\text{аром}}$,

para-C₆H₅ *J* 7.3, 2.1 Гц), 7.51–7.54 м (2H_{аром}, *meta*-C₆H₅), 7.80–7.87 м (2H_{аром}, *ortho*-C₆H₅), 7.89 д.д. (1H_{аром}, *J* 8.8, 2.2 Гц), 7.96 д (1H_{аром}, *J* 8.8 Гц), 8.50 д (1H_{аром}, *J* 2.2 Гц), 11.78 уш.с (1H, NH), 7.15–7.24 м (3H_{аром}), 7.29–7.36 м (2H_{аром}), 7.40 и 7.47 уш.с (0.75H и 0.25H_{аром}), 7.76–7.82 м (2H_{аром}), 10.46 и 11.29 уш.с (0.75H и 0.25H, OH), 11.46 и 12.05 уш.с (0.75H и 0.25H, NH). Найдено, %: С 67.15; Н 5.97; N 12.29; S 14.12. C₂₅H₂₆N₄S₂. Вычислено, %: С 67.26; Н 5.83; N 12.56; S 14.35.

2-[[4-[6-Бром-2-метил-4-(метилтио)хиолин-3-ил]бутан-2-илиден]гидразино]-4-фенил-2,3-дигидрогиазол (5с). Получен из 0.411 г соединения **3с**. Выход 0.47 г (92%), т.пл. 95–96°C, *R*_f 0.69 (этанол–ксилол, 1:3). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.04 с (3H, CH₃), 2.42 с (3H, CH₃), 2.51–2.58 м (2H, CH₂), 2.75 с (2H, SCH₃), 3.36–3.42 м (2H, CH₂), 7.22 с (1H, =CHS), 7.28 т.т. (1H_{аром}, *para*-C₆H₅, *J* 7.3, 2.1 Гц), 7.36–7.42 м (2H_{аром}, *meta*-C₆H₅), 7.81–7.88 м (2H_{аром}, *ortho*-C₆H₅), 7.84 д.д. (1H_{аром}, *J* 8.8, 2.2 Гц), 7.90 д (1H_{аром}, *J* 8.8 Гц), 8.52 д (1H_{аром}, *J* 2.2 Гц), 10.78 уш.с (1H, NH), Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 16.8 (CH₃), 19.6 (CH₃), 24.0 (CH₃), 28.3 (CH₂), 38.0 (CH₂), 103.4 (CH), 119.9, 125.4 (2, CH), 127.3 (CH), 127.7 (CH), 128.5 (2, CH), 129.0, 131.4 (CH), 131.8 (CH), 134.9, 139.1, 141.3, 144.8, 150.8, 158.9, 170.0. Найдено, %: С 56.51; Н 4.37; N 10.79; S 12.78. C₂₄H₂₃N₄S₂Br. Вычислено, %: С 56.36; Н 4.50; N 10.96; S 12.52.

Замещенные в бензольном кольце 2-метил-3-[(2-метил-1*H*-индол-3-ил)метил]-4-(метилтио)хиолины 6а–с. Смесь 1 ммоль соединения **2а–с**, 8 мл этанола, 0.1 мл конц. H₂SO₄ и 0.19 г (13 ммоль) солянокислого фенилгидразина кипятят 12–14 ч при перемешивании. После охлаждения разбавляли водой, кислый раствор фильтровали и подщелачивали (рН 7.1–7.5). Полученные осадки отфильтровывали, промывали водой, перекристаллизовывали из смеси спирт–вода и сушили.

2-Метил-3-[(2-метил-1*H*-индол-3-ил)метил]-4-(метилтио)хиолин (6а). Получен из 0.26 г соединения **2а**. Выход 0.30 г (90%), т.пл. 178–179°C, *R*_f 0.56 (этанол–ксилол, 1:2). Найдено, %: С 75.76; Н 6.17; N 8.29; S 9.77. C₂₁H₂₀N₂S. Вычислено, %: С 75.90; Н 6.02; N 8.43; S 9.64.

2,6-Диметил-3-[(2-метил-1*H*-индол-3-ил)метил]-4-(метилтио)хиолин (6б). Получен из 0.27 г соединения **2б**. Выход 0.33 г (95%), т.пл. 225–226°C, *R*_f 0.69 (этанол–ксилол, 1:3). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.16 с (3H, CH₃), 2.35 с (3H, CH₃), 2.48 с (3H, CH₃), 2.56 с (3H, CH₃), 4.64 с (2H, CH₂), 6.68–6.74 м (1H_{аром}), 6.79–6.94 м (1H_{аром}), 7.20 д (1H_{аром}, *J* 8.0 Гц), 7.51–7.58 м (1H_{аром}), 7.83 д.д. (1H_{аром}, *J* 8.5, 2.6 Гц), 8.25 с (1H_{аром}), 10.76 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 76.46; Н 6.25; N 8.21; S 9.08. C₂₂H₂₂N₂S. Вычислено, %: С 76.30; Н 6.36; N 8.09; S 9.25.

6-Бром-2-метил-3-[(2-метил-1*H*-индол-3-ил)метил]-4-(метилтио)хиолин (6с). Получен из 0.34 г соединения **2с**. Выход 0.38 г (92%), т.пл. 195–196°C, *R*_f 0.63 (этанол–ксилол, 1:3). Найдено, %: С 61.47; Н 4.47; N 6.93; S 7.65. C₂₁H₁₉N₂SBr. Вычислено, %: С 61.31; Н 4.62; N 6.81; S 7.79.

Замещенные в бензольном кольце 4-[2-метил-4-(этилтило)хиолин-3-ил]бутан-2-оны 7а–с. а. Смесь 1 ммоль соединения **1а–с**, 8 мл этанола, 0.1 мл конц. H₂SO₄ и 0.19 г (13 ммоль) солянокислого фенилгидразина кипятят 12–14 ч при перемешивании. После охлаждения разбавляли водой, кислый раствор фильтровали и подщелачивали (рН 7.1–7.5). Полученные осадки отфильтровывали, промывали водой, перекристаллизовывали из смеси спирт–вода и сушили.

б. Смесь 1 ммоль соединения **1а–с**, 8 мл этанола и 0.1 мл конц. H₂SO₄ кипятят 12–14 ч при перемешивании. После охлаждения разбавляли водой, кислый раствор фильтровали и подщелачивали (рН 7.1–7.5). Полученные осадки отфильтровывали, промывали водой, перекристаллизовывали из смеси спирт–вода и сушили. Полученные по методикам а и б образцы соединения **7а, б** не давали депрессии температуры плавления.

4-[2-Метил-4-(этилтило)хиолин-3-ил]-бутан-2-он (7а). Получен из 0.25 г соединения **1а**. Выход (а) 0.22 г (82%), (б) 0.21 г (80%), т.пл. 83–84°C, *R*_f 0.54 (этанол–ксилол, 1:3). Найдено, %: С 70.46; Н 6.87; N 5.29; S 11.58. C₁₆H₁₉NOS. Вычислено, %: С 70.33; Н 6.96; N 5.13; S 11.72.

4-[2,6-Диметил-4-(этилтило)хиолин-3-ил]бутан-2-он (7б). Получен из 0.26 г соединения **1б**. Выход (а) 0.24 г (84%), (б) 0.26 г (92%),

т.пл. 112–113°C, R_f 0.63 (этанол–ксилол, 1:2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.03 т (3H, SCH_2CH_3 , J 7.0 Гц), 1.75 с (3H, CH_3), 2.07 д.д.д (1H, CH_2 , J 13.6, 11.8, 5.7 Гц), 2.27–2.47 м (1H, CH_2), 2.50 с (3H, CH_3), 2.58 с (3H, CH_3), 2.91–3.07 м (2H, CH_2), 3.55–3.76 м (2H, SCH_2CH_3), 7.50 д.д (1H_{аром}, J 8.5, 1.7 Гц), 7.65–7.83 м (2H_{аром}), Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.1; 21.2; 22.7; 23.3; 26.6; 35.8; 38.7; 58.0; 83.6; 121.1; 124.0; 124.1; 128.5; 130.5; 134.8; 138.0; 143.1; 156.2. Найдено, %: С 71.67; Н 7.47; N 4.73; S 11.29. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NOS}$. Вычислено, %: С 71.80; Н 7.32; N 4.88; S 11.15.

4-[6-Бром-2-метил-4-(этилтило)хинолин-3-ил]бутан-2-он (7с). Получен из 0.32 г соединения **1с**. Выход (а) 0.28 г (79%), (б) 0.31 г (88%), т.пл. 141–142°C, R_f 0.57 (этанол–ксилол, 1:3). Найдено, %: С 54.71; Н 5.27; N 3.83; S 9.21. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NOSBr}$. Вычислено, %: С 54.54; Н 5.11; N 3.98; S 9.09.

ВЫВОДЫ

Разработаны способы получения замещенных в бензольном кольце 2-{{4-[2-метил-4-(метилтило)хинолин-3-ил]бутан-2-илиден}гидразино}тиазолидин-4-ионов и 2-{{4-[2-метил-4-(метилтило)хинолин-3-ил]бутан-2-илиден}гидразино}-4-фенил-2,3-дигидротиазолов, на основе гетероциклизации замещенных в бензольном кольце 2-{{4-[2-метил-4-(метилтило)хинолин-3-ил]бутан-2-илиден}-гидразинкарботиоамидов с этиловым эфиром бромусной кислоты и бромацетофеноном.

Установлено, что взаимодействие замещенных в бензольном кольце 2-{{4-[2-метил-4-(метилтило)хинолин-3-ил]бутан-2-илиден}гидразинокрботиоамидов и его меркаптоаналога с солянокислым фенилгидразином в первом случае приводит к получению замещенных в бензольном кольце 2-метил-3-[(2-метил-1H-индол-3-ил)метил]-4-(метилтило)хинолинов, а во втором случае – 4-[2-метил-4-(этилтило)хинолин-3-ил]бутан-2-онов. Последние также получены взаимодействием 4-(4-меркапто-2-метилхинолин-3-ил)бутан-2-онов с этиловым спиртом в присутствии серной кислоты.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 8 2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Алексян Искуи Леоновна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4039-2323>

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bayat M., Safari F., Nasri Sh., Hosseini F.S. *Monatsh Chem.* **2019**, *150*, 703–710. doi 10.1007/s00706-018-2337-1
2. Kerru N., Gummidi L., Maddila S., Gangu K.K., Jonnalagadda S.B. *Molecules.* **2020**, *25*, 1909. doi 10.3390/molecules25081909
3. Mekheimer R.A., Al-Sheikh M.A., Medrasib H.Y., Sadek K.U. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 19867–19935. doi 10.1039/D0RA02786C
4. Pandeya S., Agarwalb P., Srivastavab S., Kumarb S.R., Purib S.K., Vermac P., Saxenac J.K., Sharmad A., Lald J., Chauhana P. *J. Med. Chem.* **2013**, *66*, 69–81. doi 10.1016/j.ejmech.2013.05.023
5. Kumar S., Bawa S., Drabu S., Panda B.P. *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 1340–1348. doi 10.1007/s00044-010-9463-6
6. Akhtar J., Khan A.A., Ali Z., Haider R., Shahar M.Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *125*, 143–189. doi 10.1016/j.ejmech.2016.09.023
7. Dorababu A. *ChemistrySelect.* **2020**, *5*, 13902–13915. doi 10.1002/slct.202003888
8. Zeleke D., Eswaramoorthy R., Belay Z., Melaku Y. *J. Chem.* **2020**, ID 1324096, 1–16. doi 10.1155/2020/1324096
9. Bazine I., Bendjedid S., Boukhari A. *Arch. Pharm.* **2020**, e2000291, 1–14. doi 10.1002/ardp.202000291
10. Rossiter S., Peron S.J., Whitfield P.J., Jones K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4806–4808. doi 10.1016/j.bmcl.2005.07.044
11. de la Guardia C., Stephens D.E., Dang H.T., Quijada M., Larionov O.V., Leonart R. *Molecules.* **2018**, *23*, 672. doi 10.3390/molecules23030672
12. Zemtsova M.N., Zimichev A.V., Trakhtenberg P.L., Klimochkin Yu.N., Leonova M.V., Balakhnin S.M., Bormotov N.I., Serova O.A., Belanov E.F. *Pharm Chem. J.* **2011**, *45*, 267–269. doi 10.1007/s11094-011-0613-z
13. Douadi K., Chafaa S., Douadi T., Al-Noaimi M., Kaabi I. *J. Mol. Struct.* **2020**, *1217*, 128305. doi 10.1016/j.molstruc.2020.128305

14. Pathak A.D., Singh D. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2016**, 7, 1. doi 10.13040/IJPSR.0975-8232.7
15. Гюльбудагян Л.В., Ван Нгок Хьонг, Дургарян В.Г. *Арм. хим. ж.* **1976**, XXIX, 629–631.
16. Алексанян И.Л., Амбарцумян Л.П. *ЖОрХ.* **2015**, 51, 1062–1065. [Aleksanyan I.L., Ambartsumyan L.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 1046–1049.] doi 10.1134/S1070428015070301

Preparation and Conversion of Benz-Substituted 4-[2-methyl-4-(methylthio)quinolin-3-yl]butan-2-ones

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

Yerevan State University, ul. Aleka Manukyana, 1, Yerevan, 375025 Armenia

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

Received April 10, 2021; revised April 20, 2021; accepted April 22, 2021

Synthesis of new hetarylquinolines containing thiazolidine and dihydrothiazole rings based on substituted in the benzene ring 2-{4-[2-methyl-4-(methylthio)quinolin-3-yl]butan-2-ylidene}-hydrazinocarbothioamides. The interaction of the latter and its mercapto analogue with phenylhydrazine hydrochloric acid was also studied. In the first case, as a result of the reaction substituted in the benzene 2-methyl-3-[(2-methyl-1*H*-indol-3-yl)methyl]-4-(methylthio)quinolines ring are obtained, and in the second case 4-[2-methyl-4-(ethylthio)quinolin-3-yl]butan-2-ones. The latter are also obtained by the interaction of 4-(4-mercapto-2-methylquinolin-3-yl) butan-2-ones with ethyl alcohol in the presence of sulfuric acid.

Keywords: quinoline, thiazolidine, dihydrothiazole, hydrazinocarbothioamide, carbohydrazide, methyl iodide, bromoacetophenone, ethyl bromoacetic acid, phenylhydrazine hydrochloric acid, thiosemicarbazide, methylthioquinol

АДАМАНТИЛИРОВАНИЕ АДЕНИНА И РОДСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГИДРОКСИАДАМАНТАНАМИ В ТРИФТОРУКСУСНОЙ КИСЛОТЕ

© 2021 г. В. В. Ковалев*, Э. А. Шокова, В. А. Тафеевко

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
Россия, 119991 Москва, Ленинские горы 1/3

*e-mail: kovalev@petrol.chem.msu.ru

Поступила в редакцию 10.04.2021 г.

После доработки 21.04.2021 г.

Принята к публикации 23.04.2021 г.

Показано, что при взаимодействии аденина, N^6 -метил- и N^6,N^6 -диметиладенинов с гидроксиадамантами в трифторуксусной кислоте с высокими выходами образуются 9-(3-R-1-адамантил)аденины (R = H, *i*-Pr, CH₂COOH, 5-урацилил). Строение 9-(1-адамантил)- и N^6 -метил-9-(1-адамантил)аденинов доказано методом РСА.

Ключевые слова: аденин, N^6 -метиладенины, 9-(3-R-1-адамантил)аденины, 1-гидроксиадамантаны, трифторуксусная кислота

DOI: 10.31857/S0514749221080097

ВВЕДЕНИЕ

Химия адамантана получила значительное развитие благодаря уникальности его свойств и широкого практического использования при создании функциональных материалов [1], в медицинской химии [2] и катализе [3]. Среди разнообразных типов адамантилсодержащих соединений значительный интерес для медицинской химии и фармакологии представляют адамантилированные нуклеиновые основания и родственные им соединения. В настоящее время практически все известные адамантилированные пиримидиновые основания были получены для изучения их биологической активности и проявили широкий спектр фармакологических свойств [4, 5]. Удивительно, но, несмотря на то, что пуриновые основания выступают одними из наиболее распространенных в природе классов азотсодержащих гетероциклов [6], сведения о синтезе и свойствах адамантилированных аденинов или их аналогов весьма ограничены. В большинстве случаев такие соединения были получены модифика-

цией функциональных групп (амино- [7, 8], тио- [9] или хлор- [10]) в положениях 2 и 6 пуринового ядра адамантилсодержащими реагентами. Для получения аденинов с адамантильными заместителями в положениях C⁸ и N⁹ гетероцикла были использованы реакции циклоконденсации [11–13].

Ранее нами было показано, что адамантирование C- и N-нуклеофилов 1-гидроксиадаманами в среде трифторуксусной кислоты – эффективный метод синтеза C-адамантилированных гетероциклов [14] и N-адамантилированных амидов [15]. В настоящей работе было изучено взаимодействие 3-R-1-гидроксиадамантанов **1a–c** (R = H, CH₂COOH, 5-урацилил) и 2-(1-адамантил)-2-пропанола (**1d**) с аденином **2a** и родственными ему N^6 -метил- и N^6,N^6 -диметилпроизводными **2b, c** в среде трифторуксусной кислоты. Адамантирование гетероциклов проводили при мольном соотношении **1–2**–CF₃COOH = 1:1.05:10–20 при температуре 80–100°C в течение 6–11 ч.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сначала нами было изучено взаимодействие аденинов **2a–c** с 1-гидроксиадамантаном (**1a**). Место электрофильной атаки в аденине неоднозначно [16], поэтому трудно заранее было предсказать, по какому нуклеофильному центру – аминогруппе, атомам азота в положениях 7 и 9 пуринового гетероцикла или атому углерода C⁸ – будет протекать адамантирование и окажется ли оно селективным (рис. 1).

Ранее сообщалось [8], что в результате адамантирования аденина спиртом **1a** в трифторуксусной кислоте было получено соединение, которому на основании данных ЯМР спектроскопии приписали строение N⁶-(1-адамантил)аденина. Результаты, полученные нами в реакции **1a** с аденинами **2a–c**, приведены на схеме 1 и показали следующее. Реакция протекает региоселективно, а возможность адамантирования N⁶-метил- и N⁶,N⁶-диметилпроизводных **2b, c** свидетельствует о том, что атака электрофила проходит по гетероциклу, а не по аминогруппе. Подтверждалось это и бензоилированием адамантиладенина **3a**, в результате которого было получено дибензоилпроизводное **4**. Из данных спектров ЯМР ¹H и ¹³C также следовало, что группа СН в положении 8 пуринового гетероцикла сохраняется, а значения химических сдвигов третичного углерода адамантанового ядра, связанного с гетероциклом, находились в области δ 57–62 м.д. Все это подтверждает предположение о том, что адамантированию подвергается один из атомов азота гетероцикла, а не экзоциклическая аминогруппа.

Направление адамантирования аденинов в выбранных условиях по N⁹-положению гетероцикла было доказано методом рентгено-струк-

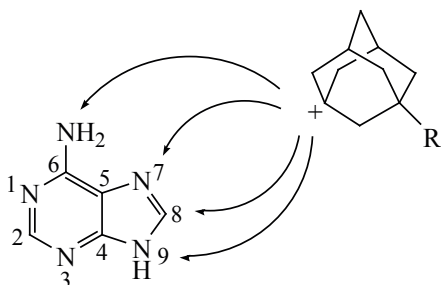


Рис. 1. Возможные направления электрофильной атаки в аденине

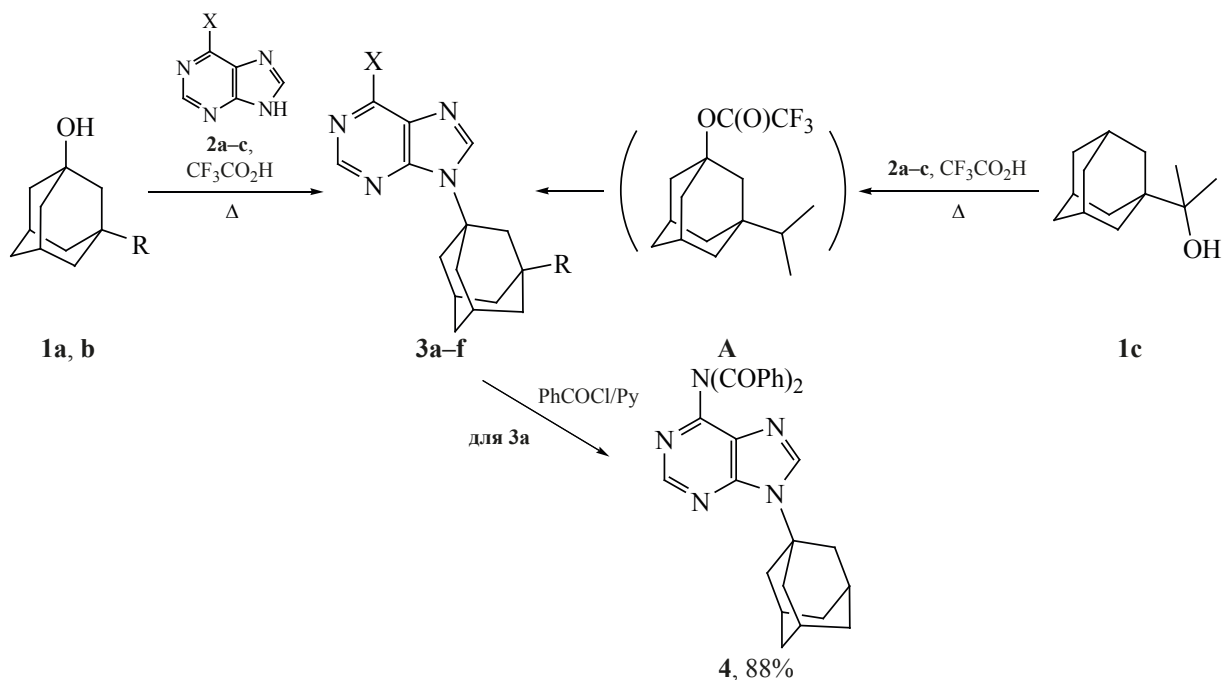
турного анализа (РСА) [17]. Подходящие для РСА кристаллы удалось вырастить при медленной кристаллизации N⁶-метиладенина **3b** из смеси CHCl₃–CF₃COOH и N⁶,N⁶-дибензоиладенина **4** из 1,2-диметоксиэтана, соответственно. На рис. 2 приведены молекулярные структуры этих соединений. Ранее 9-(1-адамантил)аденин **3a** был получен методом сборки в результате 3-стадийного синтеза из 4-хлор-5-нитро-6-аминопириимидина и 1-аминоадамантана [12].

Затем было показано, что при взаимодействии аденинов **2a–c** с 2-(1-адамантил)-2-пропанолом (**1d**) с высокими выходами образуются 9-(3-изопропил-1-адамантил)аденины **3d–f** (схема 1). Известно [18], что карбинол **1d** при нагревании в CF₃COOH изомеризуется в трифторацетат 3-изопропил-1-гидроксиадамантана. Очевидно, адамантирование аденина в этом случае протекает с изомеризацией исходного спирта с промежуточным образованием трифторацета 3-изопропил-1-гидроксиадамантана **A**, который и алкилирует аденины **2a–c**.

В этой работе были также синтезированы функционально замещенные адамантиладенины. Так, в результате взаимодействия 3-гидрокси-1-адамантилуксусной кислоты **1b** с аденином **2a** был получен 9-(3-карбоксиметил-1-адамантал)аденин (**5**) (схема 2). Ранее было показано [19], что (CF₃CO)₂O/TfOH-активированное ацилирование ароматических кетонов карбоновыми кислотами – простой и эффективный метод синтеза 1,3-дикетонов. Мы использовали эту активирующую систему для ацилирования кислотой **5** 1-инданона, в результате был получен адамантированный аденин **6** с β-дикарбонильным фрагментом в адамантановом фрагменте молекулы.

При адамантировании аденина **2a** 5-(3-гидрокси-1-адамантил)урацилом (**1c**), синтез которого описан ранее [14], был получен новый тип 1,3-дизамещенных адамантанов – соединение **7** с двумя комплементарными нуклеиновыми основаниями в молекуле (схема 3). Известно, что адамантан – хорошая молекулярная платформа для получения супрамолекулярных полимеров [20]. Структура полученного производного позволяет предположить проявление им интересных супрамолекулярных свойств. И хотя нам не удалось подобрать условия кристаллизации адамантанового

Схема 1



1, R = H (**a**), CH₂CO₂H (**b**); **2**, X = NH₂ (**a**), X = NHMe (**b**), X = NMe₂ (**c**);
3, R = H, X = NH₂, 85% (**a**); R = H, X = NHMe, 71% (**b**); R = H, X = NMe₂, 87% (**c**);
R = *i*-Pr, X = NH₂, 80% (**d**); R = *i*-Pr, X = NHMe, 83% (**e**); R = *i*-Pr, X = NMe₂, 88% (**f**).

производного с пуриновым и пиримидиновым основаниями в узловых положениях, было обнаружено, что это соединение при растворении в ДМСО желирует растворитель (5 мг соединения **7** в 1 мл ДМСО).

Строение полученных соединений было доказано данными спектров ЯМР ¹H и ¹³C и элементного анализа. Полученный дикетон **6** в растворе CDCl₃ находится практически полностью в енольной форме. Структура енола для этого дикетона подтверждается наличием интенсивного сигнала α-олефинового четвертичного углерода C(OH)=C–C(O) фрагмента при δ ~111.6 м.д. Для минорной структуры кетонной формы (~5%) наблюдается мультиплет протона C(O)CHC(O) фрагмента в области м.д. ~3.9 м.д. в спектре ЯМР ¹H.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H (400 МГц) и ¹³C (100 МГц) были зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 400 в ДМСО-*d*₆ и CDCl₃, в качестве внутреннего стандарта использовали сигналы растворителя. Химические сдвиги измеряли по шкале δ (м.д.) относительно сигналов растворителя (ДМСО-*d*₆:

2.50 и 39.52 м.д.; CDCl₃: 7.26 и 77.16 м.д., соответственно). Данные РСА для соединений **3b** и **5** были получены с использованием дифрактометра STOE с полупроводниковым детектором Pilatus100K, микрофокусным пучком CuK_α (1.54086 Å), многослойным, тонкопленочным, фокусирующим монохроматором. Обработка рентгеновских данных проведена с использованием STOEX-AREA 1.67 пакета программ (STOE&CieGmbH, Darmstadt, Германия, 2013). Полученные интегральные интенсивности обрабатывались программой LANA (входит в пакет X-Area) для минимизации разности эквивалентных отражений (multi-scan метод). ТСХ-анализ проводили на пластинках Merck DC Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄, проявитель – УФ (254 нм). Для препаративной колоночной хроматографии были использованы силикагель Merck Kieselgel 40/60. Используемые в работе 1-гидроксиадамантаны были получены по известным методикам: 3-карбоксиметил-1-гидроксиадамантан (**1b**) [21], 5-(3-гидрокси-1-адамантил)урацил (**1c**) [14], 2-(1-адамантил)-2-пропанол (**1d**) [18].

9-(1-Адамантил)аденин (3a). Смесь аденина (142 мг, 1.05 ммоль), 1-гидроксиадамантана

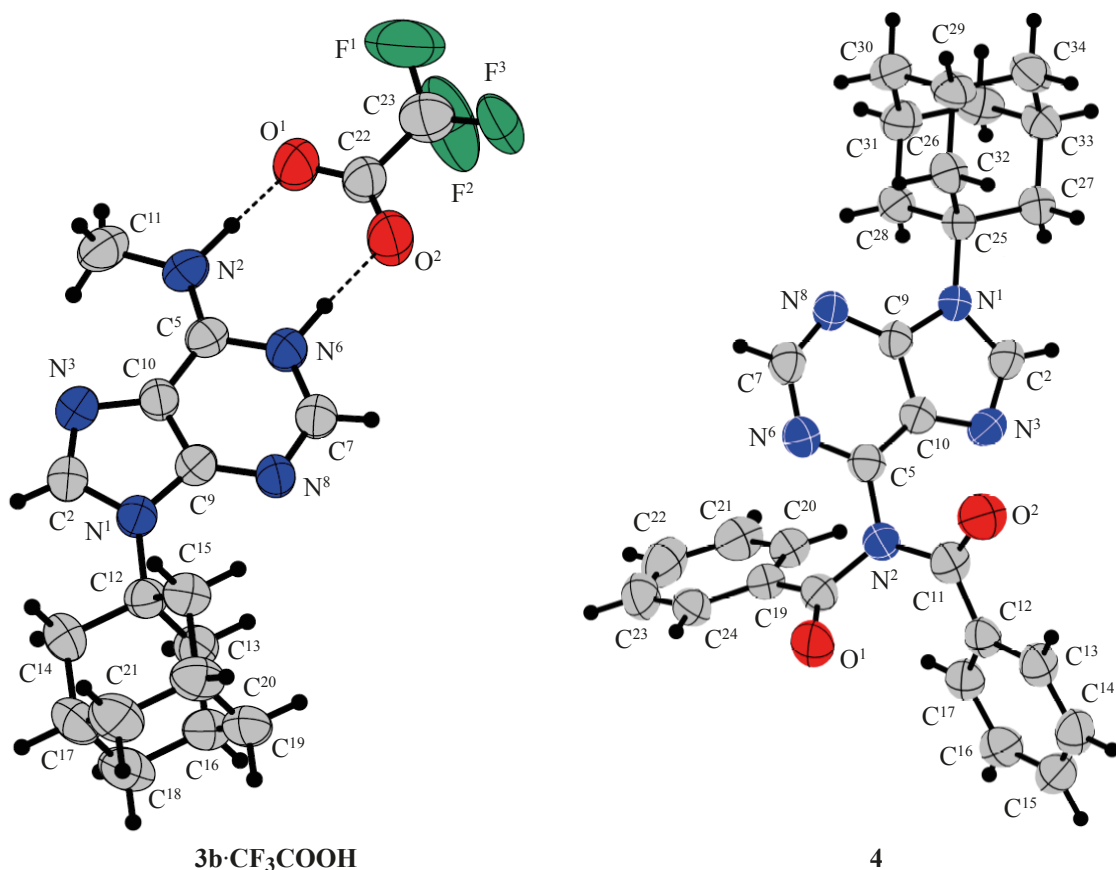


Рис. 2. Молекулярные структуры **3b**·CF₃COOH (CCDC 2032369) и **4** (CCDC 2032371). Эллипсоиды тепловых колебаний показаны с вероятностью 50%

(152 мг, 1 ммоль) и CF₃COOH (1.5 мл, 20 ммоль) нагревали в течение 9 ч при 90°C. Реакционную смесь разлагали водой, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, диэтиловым эфиром

(или метанолом) и сушили. Выход 230 мг (85%), белое твердое вещество, т.пл. 336–338°C (334–336°C [12]), *R*_f 0.45 (CHCl₃–EtOH, 9:1, v/v). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.74 уш.с

Схема 2

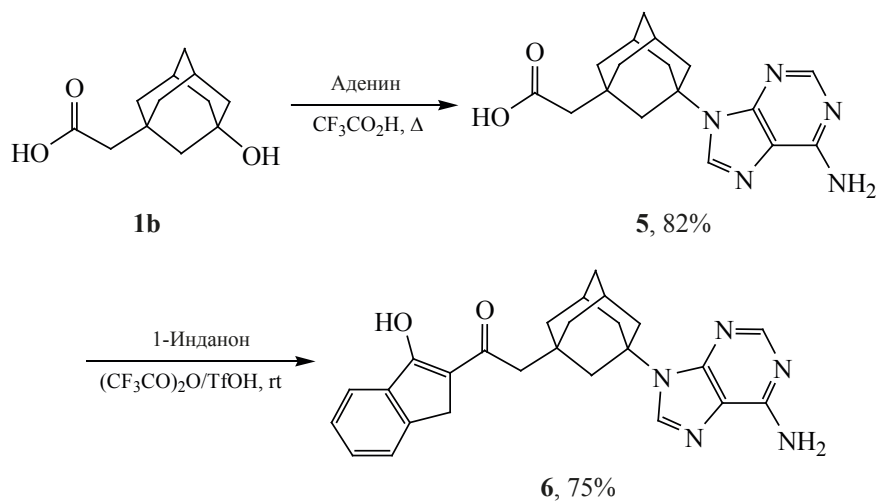
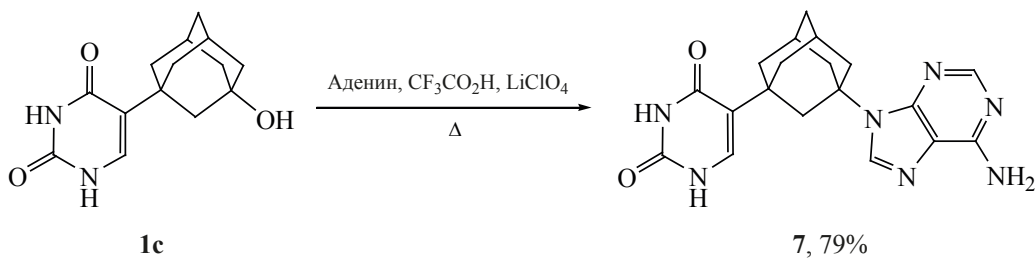


Схема 3



(6H, CH_{2Ad}), 2.20 уш.с (3H, CH_{Ad}), 2.38 уш.с (6H, CH_{2Ad}), 8.37 с (1H, CH), 8.41 с (1H, CH), 8.71 уш.с (2H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 29.0 (CH_{Ad}), 35.4 (CH_{2Ad}), 40.8 (CH_{2Ad}), 58.5 (C_{Ad}), 119.7, 140.7, 145.4, 148.7, 151.8. Найдено, %: С 67.02; Н 7.38; N 25.60. С₁₅H₁₉N₅. Вычислено, %: С 66.89; Н 7.11; N 26.00. *M* 269.34.

NMe₂), 7.78 с (1H, CH), 8.31 с (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 29.1 (CH_{Ad}), 35.6 (CH_{2Ad}), 38.2 (NHMe₂), 40.9 (CH_{2Ad}), 57.3 (C_{Ad}), 121.2, 135.0, 150.5, 150.6, 154.7. Найдено, %: С 68.35; Н 8.05; N 23.10. С₁₇H₂₃N₅. Вычислено, %: С 68.66; Н 7.80; N 23.55. *M* 297.40.

9-(3-Изопропил-1-адамантил)аденин (3d).

Получен из *N*⁶-метиладенина (156 мг, 1.05 ммоль), 1-гидроксиадамантана (152 мг, 1 ммоль) и CF₃COOH (1.5 мл, 20 ммоль) при нагревании в течение 7 ч при 95°C аналогично соединению **3a**. Выход 200 мг (71%), белое кристаллическое вещество. т.пл. 273–275°C, *R*_f 0.55 (CHCl₃–EtOH, 9:1, v/v). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.76 уш.с (6H, CH_{2Ad}), 2.21 уш.с (3H, CH_{Ad}), 2.39 уш.с (6H, CH_{2Ad}), 2.93 уш.с (3H, CH₃), 8.29 с (1H, CH), 8.34 с (1H, CH), 8.66 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃ + CF₃COOD, 19:1, v/v), δ, м.д.: 29.0 (CH_{Ad}), 31.0 (Me), 35.3 (CH_{2Ad}), 41.0 (CH_{2Ad}), 59.7 (C_{Ad}), 119.4, 139.6, 141.8, 146.8, 149.8. Найдено, %: С 67.48; Н 7.81; N 24.51. С₁₆H₂₁N₅. Вычислено, %: С 67.82; Н 7.47; N 24.71. *M* 283.37.

Получен из аденина (142 мг, 1.05 ммоль), 2-(1-адамантил)-2-пропанола (194 мг, 1 ммоль) и CF₃COOH (1.5 мл, 20 ммоль) при нагревании в течение 9 ч при 90°C аналогично соединению **3a**. Выход 250 мг (80%), белое твердое вещество, т.пл. 170–172°C (этанол), *R*_f 0.45 (CHCl₃–EtOH, 9:1). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 0.83 д (6H, CHMe₂, *J* 6.8 Гц), 1.30–1.36 (1H, CHMe₂), 1.52 уш.с (4H, CH_{2Ad}), 1.60–1.75 м (2H, CH_{2Ad}), 2.11 уш.с (2H, CH_{Ad}), 2.26 уш.с (2H), 2.32 уш.с (4H, CH_{2Ad}), 8.38 с (1H, CH), 8.44 с (1H, CH), 8.69 уш.с (2H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 16.4 (CHMe₂), 29.1 (CH_{Ad}), 35.2 (CH_{2Ad}), 36.7 (CHMe₂), 36.8 (CH_{2Ad}), 37.2 (CH_{2Ad}), 40.5 (CH_{2Ad}), 42.8 (CH_{2Ad}), 59.5 (C_{Ad}), 119.7, 140.6, 145.6, 148.8, 151.9. Найдено, %: С 68.55; Н 8.44; N 22.90. С₁₈H₂₅N₅. Вычислено, %: С 69.42; Н 8.09; N 22.49. *M* 311.42.

Кристаллографические данные: С₁₆H₂₁N₅·CF₃CO₂H, (397.40), триклинная сингония P-1, *a* 7.2455(3) Å, *b* 7.7150(4) Å, *c* 17.1022(8) Å, α 101.502(4)°, β 95.939(4)°, γ 90.327(4)°, *V* 931.43(8) Å³, *Z* 2, *d*_{выч} 0.998 г/см³.

*N*⁶-Метил-9-(3-изопропил-1-адамантил)аденин (3e).

Получен из *N*⁶,*N*⁶-диметиладенина (171 мг, 1.05 ммоль), 1-гидроксиадамантана (152 мг, 1 ммоль) и CF₃COOH (0.75 мл, 10 ммоль) при нагревании в течение 4 ч при 80°C аналогично соединению **3a**. Выход 260 г (87%), белое твердое вещество, т.пл. 168–170°C (этанол), *R*_f 0.65 (CHCl₃–EtOH, 9:1, v/v). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.76–1.85 м (6H, CH_{2Ad}), 2.24 уш.с (3H, CH_{Ad}), 2.43 уш.с (6H, CH_{2Ad}), 3.51 уш.с (6H,

Получен из *N*⁶-метиладенина (156 мг, 1.05 ммоль), 2-(1-адамантил)-2-пропанола (194 мг, 1 ммоль) и CF₃COOH (1.5 мл, 20 ммоль) при нагревании в течение 9 ч при 90°C аналогично соединению **3a**. Выход 270 мг (83%), белое твердое вещество, т.пл. 122–124°C (этанол), *R*_f 0.55 (CHCl₃–EtOH, 9:1, v/v). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 0.83 д (6H, CHMe₂, *J* 7.8 Гц), 1.31 м (1H, CHMe₂), 1.51 уш.с (2H, CH_{2Ad}), 1.59–1.74 м (4H, CH_{2Ad}), 2.10 уш.с (2H, CH_{Ad}), 2.25 уш.с (2H), 2.31 уш.с (4H, CH_{2Ad}), 2.99 уш.с (3H, NHMe), 8.35 с (1H, CH), 8.36 с (1H, CH), 8.78 уш.с

(1H, NHMe). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 16.0 (CHMe_2), 29.1 (CH_{Ad}), 30.8 (NHMe), 35.1 (CH_2Ad), 36.7 (CH_2Ad), 36.9 (CHMe_2), 37.0 (CH_2Ad), 40.7 (CH_2Ad), 43.1 (CH_2Ad), 60.5 (C_{Ad}), 119.2, 138.9, 141.8, 149.7, 150.2. Найдено, %: С 70.35; Н 8.75; N 22.01. $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_5$. Вычислено, %: С 70.12; Н 8.36; N 21.52. *M* 325.43.

***N*⁶,*N*⁶-Диметил-9-(3-изопропил-1-адамантил)аденин (3f).** Получен из *N*⁶,*N*⁶-диметиладенина (171 мг, 1.05 ммоль), 2-(1-адамантил)-2-пропанола (194 мг, 1 ммоль) и CF_3COOH (1.2 мл, 15 ммоль) при нагревании в течение 6 ч при 90°C аналогично соединению **3a**. Выход 300 мг (88%), белое твердое вещество, т.пл. 132–134°C, *R*_f 0.65 (CHCl_3 –EtOH, 9:1, v/v). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 0.83 д (6H, CHMe_2 , *J* 7.8 Гц), 1.31 м (1H, CHMe_2), 1.51 уш.с (2H, CH_2Ad), 1.60–1.75 м (4H, CH_2Ad), 2.10 уш.с (2H, CH_{Ad}), 2.20–2.40 м (6H, CH_2Ad), 3.43 уш.с (6H, NMe_2), 8.12 с (1H, CH), 8.19 с (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 16.4 (CHMe_2), 29.2 (CH_{Ad}), 35.4 (CH_2Ad), 36.6 (CH_2Ad), 36.9 (CHMe_2), 37.3 (CH_2Ad), 40.3 (CH_2Ad), 42.6 (CH_2Ad), 58.3 (C_{Ad}), 120.8, 136.9, 150.4, 150.6, 154.4. Найдено, %: С 70.35; Н 8.95; N 20.30. $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_5$. Вычислено, %: С 70.76; Н 8.61; N 20.63. *M* 339.48.

***N*⁶,*N*⁶-Дибензоил-9-(1-адамантил)аденин (4).** Смесь 0.27 г (1 ммоль) 9-(1-адамантил)аденина **3a**, 0.26 мл (2.3 ммоль) бензоилхлорида и 10 мл пиридина перемешивали 6 ч при кипячении. После окончания реакции реакцию смесь выливали в воду (10 мл). Через 1 ч образовавшийся осадок отфильтровали, промывали водой, сушили. Продукт очищали перекристаллизацией из изопропилового спирта. Выход 420 мг (88%), белое кристаллическое вещество, т.пл. 253–255°C (изопропанол), *R*_f 0.80 (CHCl_3 –EtOH, 9:1, v/v). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.85–1.78 м (6H, CH_2Ad), 2.28 уш.с (3H, CH_{Ad}), 2.45 уш.с (6H, CH_2Ad), 7.35–7.31 м (4H_{аром}), 7.47–7.43 м (2H_{аром}), 7.86–7.83 м (4H_{аром}), 8.14 с (1H, CH_{Pur}), 8.62 с (1H, CH_{Pur}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 29.5 (CH_{Ad}), 36.0 (CH_2Ad), 41.5 (CH_2Ad), 59.0 (C_{Ad}), 127.8, 128.6, 129.4, 132.8, 134.40, 142.3, 150.8, 151.7, 153.5, 172.4 (CO). Найдено, %: С 72.35; Н 6.95; N 14.10. $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: С 72.94; Н 5.70; N 14.66. *M* 477.57.

Кристаллографические данные: $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ (477.56), моноклинная сингония, С 2/с, *a* 26.761(3) Å, *b* 7.7197(9) Å, *c* 24.4205(19) Å, α 90°, β 103.617(8)°, γ 90°, *V* 4903.2(9) Å³, *Z* 8, *d*_{выч} 1.294 г/см³.

9-(3-Карбоксиметил-1-адамантил)аденин (5). Получен из аденина (142 мг, 1.05 ммоль), 3-карбоксиметил-1-гидроксиадамантана (210 мг, 1 ммоль) и CF_3COOH (1.5 мл, 20 ммоль) при 110°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разлагали водой и нейтрализовали до pH 7.0 концентрированным водным раствором NH_3 , осадок отфильтровывали, промывали водой, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 270 г (82%), белое твердое вещество, т.пл. 175–177°C, *R*_f 0.20 (CHCl_3 –EtOH, 9:1, v/v). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 1.68–1.55 м (6H, CH_2Ad), 2.09 с (2H, CH_2COOH), 2.23 уш.с (6H, CH_2Ad), 2.39–2.36 м (2H, CH_{Ad}), 8.35 с (1H, CH_{Pur}), 8.36 с (1H, CH_{Pur}), 8.61 уш.с (2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 29.0 (CH_{Ad}), 34.1 (CH_2Ad), 34.7 (C_{Ad}), 40.0 (CH_2Ad), 45.2 (CH_2Ad), 47.3 (CH_2CO), 59.0 (C_{Ad}), 119.6, 140.2, 146.0, 148.8, 152.3, 172.2 (COOH). Найдено, %: С 62.05; Н 6.75; N 21.10. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: С 62.37, Н 6.47, N 21.39. *M* 327.38.

2-{2-[3-(6-Амино-9H-пурин-9-ил)-1-адамантил]ацетил}-1-инданон (6). Раствор соединения **5** (100 мг, 0.3 ммоль) и инданона (80 мг, 0.6 ммоль) в трифлоруксусном ангидриде (1.95 мл, 14 ммоль) перемешивали при комнатной температуре 20 мин, затем добавляли TfOH (50 мкл, 0.57 ммоль) и полученную смесь выдерживали еще 2 ч. Реакционную смесь упаривали, разлагали водой и экстрагировали CH_2Cl_2 . Экстракт промывали 5% NaHCO_3 , водой и сушили над MgSO_4 , растворитель отгоняли в вакууме, полученный остаток очищали хроматографированием на SiO_2 (CH_2Cl_2 –MeOH, 98:2, v/v). Выход 100 мг (75%), светло-желтое твердое вещество, т.пл. 135–137°C, *R*_f 0.45 (CHCl_3 –EtOH, 9:1, v/v). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.71–1.84 м (6H, CH_2Ad), 2.34 уш.с (6H, CH_2Ad), 2.42–2.46 м (4H, CH_2CO , CH_{Ad}), 3.62 с (2H, CH_2), 5.96 уш.с (2H, NH_2), 7.41 т (1H, *J* 7.4 Гц), 7.48 д (1H, *J* 7.6 Гц), 7.56 т (1H, *J* 7.4 Гц), 7.83 д (1H, *J* 7.6 Гц), 7.68 с (1H), 8.30 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 29.2 (CH_{Ad}), 30.3 (CH_2), 34.7 (C_{Ad}), 36.6 (CH_2Ad),

40.3 (CH_{2Ad}), 41.0 (CH_{2Ad}), 46.1 (CH_{2Ad}), 47.1 (CH_{2CO}), 58.3 (C_{Ad}), 111.6 [C=C(OH)], 120.5 (C_{Pur}), 123.0 (CH_{аром}), 125.4 (CH_{аром}), 127.0 (CH_{аром}), 132.8 (CH_{аром}), 137.3 (C_{аром}), 137.9 (C_{аром}), 147.6 (C_{аром}), 149.8 (C_{Pur}), 151.1 (C_{Pur}), 155.2 (C_{Pur}), 175.3 (C=C(OH)), 193.5 (CO). Найдено, %: С 70.35; Н 6.35; N 15.33. C₂₆H₂₇N₅O₂. Вычислено, %: С 70.73; Н 6.16; N 15.86. *M* 441.52.

5-[3-(6-Амино-9H-пури-9-ил)-1-адамантил]урацил (7). Смесь аденина (213 мг, 1.5 ммоль), 5-(3-гидрокси-1-адамантил)урацила (262 мг, 1 ммоль), CF₃COOH (1.5 мл, 20 ммоль) и LiClO₄ (5 мг) нагревали в течение 15 ч при 110°C. Реакционную смесь разлагали водой, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и растворяли в 1н. NaOH (3 мл). Раствор нагревали при 50°C в течение 1 ч, охлаждали и после подкисления раствора до pH 8.0 образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Выход 300 мг (79%), серый порошок, т.пл. 238–240°C, *R*_f 0.15 (CHCl₃–EtOH, 9:1, v/v). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.71–2.00 м (6H, CH + CH_{2Ad}), 2.20–2.40 м (6H, CH_{2Ad}), 2.52 уш.с (2H, CH_{Ad}), 7.06 с (1H, CH), 7.12 с (2H, NH₂), 8.10 с (1H, CH), 8.17 с (1H, CH), 10.70 уш.с (1H, NH), 10.95 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 29.0 (CH_{Ad}), 34.9 (C_{Ad}), 36.3 (CH_{2Ad}), 38.2 (CH_{2Ad}), 43.1 (CH_{2Ad}), 57.8 (C_{Ad}), 118.2, 120.1, 136.9, 138.0, 149.6, 150.9, 151.4, 156.2 (CO), 163.4 (CO). Найдено, %: С 60.35; Н 5.95; N 25.40. C₁₉H₂₁N₇O₂. Вычислено, %: С 60.15; Н 5.58, N 25.84. *M* 379.42.

ВЫВОДЫ

Было изучено адамантилирование аденина и родственных ему соединений 3-R-1-гидроксиадамантанами и 2-(1-адамантил)пропанолом-2 в среде трифторуксусной кислоты. Показано, что в результате реакции с высокими выходами образуются 9-(3-R-1-адамантил)аденины. Направление реакции адамантилирования по положению 9 пуринового гетероцикла доказано методом РСА. Впервые получены адамантилированные аденины с функциональными (карбоксиметильными, β-дикарбонильными и пиримидиновыми) заместителями в адамантановом в фрагменте молекулы.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания «Нефтехимия и катализ. Рациональное использование углеродсодержащего сырья», № 121031300092-6.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ковалев Владимир Васильевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4473-1107>

Шокова Эльвира Александровна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3065-637X>

Тафеенко Виктор Александрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9369-052X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Nasrallah H., Hierso J.-C. *Chem. Mater.* **2019**, *31*, 619–642. doi 10.1021/acs.chemmater.8b04508
- Wanka L., Iqbal K., Schreiner P.R. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3516–3604. doi 10.1021/cr100264t
- Agnew-Francis K.A., Williams C.M. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 675–700. doi 10.1002/adsc.201500949
- Шокова Э.А., Ковалев В.В. *Хим.-фарм. ж.* **2013**, *47*, 32–48. [Shokova E.A., Kovalev V.V. *Pharm. Chem. J.* **2013**, *47*, 264–280.] doi 10.1007/s11094-013-0942-1
- Шокова Э.А., Ковалев В.В. *Хим.-фарм. ж.* **2016**, *50*, 84–96. [Shokova E.A., Kovalev V.V. *Pharm. Chem. J.* **2016**, *50*, 63–75.] doi 10.1007/s11094-016-1400-7
- Rosemeyer H. *Chem. Biodiv.* **2004**, *1*, 361–401. doi 10.1002/cbdv.200490033
- Aigami K., Inamoto Y., Takaishi N., Hattori K., Takatsuki A., Tamura G. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 713–721. doi 10.1021/jm00241a015
- Kazimierzczuk Z., Orzeszko A. *Helv. Chim. Acta.* **1999**, *82*, 2020–2027. doi 10.1002/(sici)1522-2675(19991110)82:11<2020::aid-hlca2020>3.0.co;2-P
- Maurin J.K., Lasek W., Gorska A., Switaj T., Jakubowska A.B., Kazimierzczuk Z. *Chem. Biodiv.* **2004**, *1*, 1498–1512. doi 10.1002/cbdv.200490110
- Rouchal M., Necas M., Vicha R. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2009**, *65*, o1268. doi 10.1107/S1600536809016596

11. Kawai I., Mead L.H., Drobniak J., Zakrzewski S.F. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 272–275. doi 10.1021/jm00237a012
12. Young R.C., Jones M., Milliner K.J., Rana K.K., Ward J.G. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2073–2080. doi 10.1021/jm00170a00
13. Dejmek M., Kovačková S., Zborníková E., Hřebabecký H., Šála M., Dračínský M., Nencka R. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 6970. doi 10.1039/c2ra20842c
14. Shmailov A., Alimbarova L., Shokova E., Tafeenko V., Vatsouro I., Kovalev V. *Tetrahedron.* **2010**, *66*, 3058–3064. doi 10.1016/j.tet.2010.02.043
15. Shokova E., Mousoulou T., Lyzikov Yi., Kovalev V. *Synthesis.* **1997**, 1034–1040. doi 10.1055/s-1997-1304
16. Joule J.A., Mills K. *Heterocyclic Chemistry*. 5th Edn. Manchester: Wiley, **2010**, 516.
17. CCDC 2032369 (**3b**·CF₃COOH) и CCDC 2032371 (**5**) содержат кристаллографические данные для данной статьи. Эти данные доступны: https://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.
18. Kovalev V., Shokova E., Rozov A. *Tetrahedron.* **1996**, *52*, 3983–3990. doi 10.1016/S0040-4020(96)00062-2
19. Kim J.K., Shokova E., Tafeenko V., Kovalev V. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 2270–2278. doi 10.1039/D0OB01228A
20. Kumar M., Berkson Z.J., Clark R.J., Shen Y., Prisco N.A., Zheng Q., Zeng Z., Zheng H., McCusker L.B., Palmer J.C., Chmelka B.F., Rimer J.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 20155–20165. doi 10.1021/jacs.9b09697
21. Bott K. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 564–573. doi 10.1002/cber.19681010225

Adamantylation of Adenine and Related Compounds with Hydroxyadamantanes in Trifluoroacetic Acid

V. V. Kovalev*, E. A. Shokova, and V. A. Tafeenko

Lomonosov Moscow State University, Leninskie gory, 1/3, Moscow, 119991 Russia

*e-mail: kovalev@petrol.chem.msu.ru

Received April 10, 2021; revised April 21, 2021; accepted April 23, 2021

The adamantylation of adenine, *N*⁶-methyl- and *N*⁶,*N*⁶-dimethyladenines with 3-*R*-1-hydroxyadamantanes (R = H, *i*-Pr, CH₂COOH, 5-uracilyl) in trifluoroacetic acid gave high yields of 9-(3-*R*-1-adamantyl) adenines. The structures of 9-(1-adamantyl)- and *N*⁶-methyl-9-(1-adamantyl) adenines were proved by XRD.

Keywords: adenine, *N*⁶-methyladenines, 3-*R*-1-hydroxyadamantanes, trifluoroacetic acid, 9-(3-*R*-1-adamantyl)-adenines

ЭЛЕКТРОСИНТЕЗ *гем*-БИСТИОЕНАМИНОВ ИЗ ВИНИЛАЗИДОВ И ТИОЛОВ

© 2021 г. О. М. Мулина^{а, *}, М. М. Доронин^а, В. А. Костягина^б, Г. П. Тимофеев^с

^а ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук,
Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 47

^б ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева»,
Россия, 125047 Москва, Миусская пл., 9

^с ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», Россия, 305040 Курск, ул. 50 лет Октября, 94
*e-mail: mulya@ioc.ac.ru

Поступила в редакцию 30.03.2021 г.

После доработки 11.04.2021 г.

Принята к публикации 12.04.2021 г.

Осуществлен электросинтез *гем*-бистиоенаминов из винилазидов и тиолов; процесс проводят в неразделенной электрохимической ячейке с использованием платиновых электродов в растворе ДМСО–MeCN при плотности тока 20 мА/см². Иодид аммония выступает в качестве фонового электролита и редокс катализатора. Выходы продуктов находятся в диапазоне 32–58%.

Ключевые слова: окисление, электросинтез, енамины, винилазиды, тиолы

DOI: 10.31857/S0514749221080103

ВВЕДЕНИЕ

Тетразамещенные двойные связи – важный структурный фрагмент в органической химии, присутствующий во множестве природных веществ [1, 2] и лекарственных препаратов [3, 4]. Однако по причине их стерической загруженности, универсальные методы синтеза соединений с тетразамещенными двойными связями ограничены. Особое место среди таких структур занимают *гем*-бисзамещенные алкены [5]: они – удобные билдинг-блоки в синтезе полиненасыщенных соединений [6], гетероциклов [7], функционализированных карбоновых кислот [8] и других ценных веществ [9, 10].

Винилазиды – уникальные соединения по своей реакционной способности [11]. В частности, после присоединения свободных радикалов по двойной связи винилазидов протекает элиминирование молекулярного азота с образованием иминильного радикала, который затем может димеризоваться [12], перехватываться другим свободным радикалом [13], претерпевать внутримолекулярную

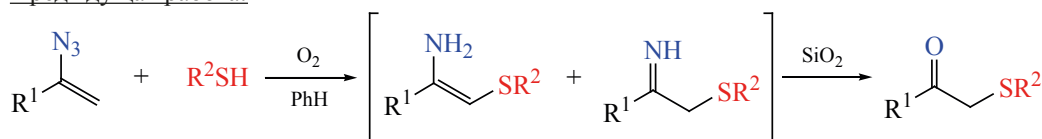
циклизацию [14, 15] или отщеплять атом водорода от других соединений [16–18]. Ранее было показано, что присоединение тиольных радикалов, генерирующихся из тиолов в аэробных условиях, к винилазидам приводит к образованию смеси тио-замещенных иминов и енаминов, которые при хроматографии на силикагеле гидролизуются в соответствующие кетоны [19]. В настоящей работе обнаружено, что взаимодействие винилазидов и тиолов в электрохимических условиях с использованием иодида аммония в качестве фонового электролита и редокс катализатора позволяет получать *гем*-бистиолированные енамины, содержащие в своей структуре одновременно тетразамещенную двойную связь и *N*-незамещенный енаминовый фрагмент (схема 1). Процесс протекает в гальваностатическом режиме в конструктивно простой неразделенной электрохимической ячейке, снабженной платиновыми электродами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

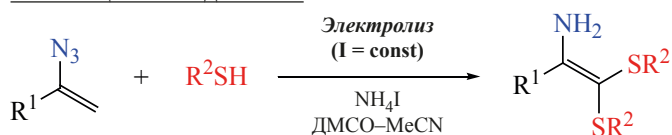
На основании нашего предыдущего опыта по исследованию электрохимических реакций с уча-

Схема 1. Реакции винилазидов и тиолов под действием окислителей

Предыдущая работа:



Настоящее исследование:



стием тиолов [20] и винилазидов [17], были выбраны условия для проведения реакции между (1-азидовинил)бензолом **1a** и тиофенолом **2a** в электрохимических условиях: использование NH_4I в качестве фонового электролита и редокс катализатора и смеси ДМСО–ТГФ в качестве растворителя (табл. 1, опыт 1). В этом опыте образовалось значительное количество *гем*-бистиоенамина **3a**. Образование подобных продуктов двойного присоединения к двойной связи винилазида ранее описано не было.

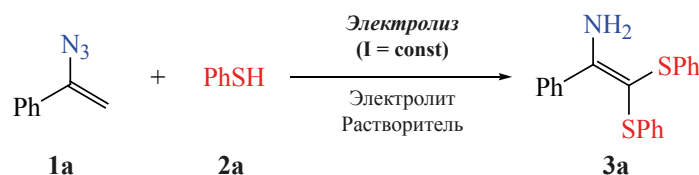
Далее была проведена оптимизация условий этого превращения на примере взаимодействия (1-азидовинил)бензола **1a** и тиофенола **2a**, приводящего к 1-фенил-2,2-бис(фенилтио)этенамину **3a**. Данные по влиянию природы электролита и его количества, природы растворителя, количества пропущенного электричества и плотности тока, а также материала электродов суммированы в табл. 1.

Постепенное увеличение количества пропускаемого электричества с 1.1 F/моль **1a** до 3 F/моль **1a** привело к росту выхода продукта **3a** с 22% до 47% (опыты 1–3). Именно при пропускании 3 F/моль **1a** электричества была достигнута полная конверсия исходного винилазида **1a**. Снижение плотности тока в 2 раза не привело к увеличению выхода **3a** (опыт 4). Использование электролитов, отличных от иодида аммония (опыты 5, 6), также не увеличило выход целевого соединения. В результате снижения количества NH_4I с 1 экв до 0.5 экв выход **3a** упал до 33% (опыт 7). Замена электродов из графита и нержавеющей стали на платиновые позволила получить продукт **3a** с выходом 55% (опыт 8). Исследование влияния природы раство-

рителя на эффективность электросинтеза (опыты 9–12) показало, что наилучшие результаты достигаются при использовании смеси ДМСО–MeCN (опыт 12). Изменением соотношения компонентов смеси ДМСО–MeCN удалось достичь наибольшего выхода продукта **3a** (опыт 13, 65%). Оптимальные условия электросинтеза *гем*-бистиоенамина **3a**: проведение процесса на платиновых электродах с использованием 1 экв NH_4I в качестве фонового электролита и редокс катализатора, смеси ДМСО–MeCN в соотношении 1:3 в качестве растворителя и 3 F/моль **1a** пропущенного электричества (табл. 1, опыт 13).

В найденных оптимальных условиях был синтезирован ряд *гем*-бистиоенаминов **3** (табл. 2). Различные ароматические винилазиды **1** и тиолы **2** успешно вступают в обнаруженную реакцию. Наличие метокси-группы в *n*-положении ароматического ядра тиола **2b** и атома хлора в *m*-положении ароматического ядра тиола **2e** привело к значительному снижению выхода продуктов электросинтеза **3b** и **3e**. В остальных случаях выходы *гем*-бистиоенаминов **3** находились в диапазоне 44–58%.

На основании литературных и полученных экспериментальных данных предложен возможный механизм образования *гем*-бистиоенамина **3a** из винилазида **1a** и тиофенола **2a** в электрохимических условиях (схема 2). Процесс начинается с анодного окисления иодид-аниона до иода [21, 22]. Взаимодействие иода с тиофенолом **2a** приводит к сульфенил иодиду **A** [23, 24], который подвергается гомолитическому разрыву связи S–I с образованием тиильного радикала **B**. На следующей стадии происходит присоединение радикала

Таблица 1. Оптимизация условий электросинтеза *гем*-бистиоенамина **3a**^a

№	Электролит (моль/моль 1a)	Растворитель	Количество электричества, F/моль 1a	Анод–Катод ^b	Выход 3a , % ^c
1	NH ₄ I (1)	ДМСО–ТГФ	1.1	C–Fe	22
2	NH ₄ I (1)	ДМСО–ТГФ	2	C–Fe	42
3	NH ₄ I (1)	ДМСО–ТГФ	3	C–Fe	47
4 ^d	NH ₄ I (1)	ДМСО–ТГФ	3	C–Fe	36
5	KI (1)	ДМСО–ТГФ	3	C–Fe	34
6	NH ₄ Br (1)	ДМСО–ТГФ	3	C–Fe	8
7	NH ₄ I (0.5)	ДМСО–ТГФ	3	C–Fe	33
8	NH ₄ I (1)	ДМСО–ТГФ	3	Pt–Pt	55
9	NH ₄ I (1)	ДМСО	3	Pt–Pt	40
10	NH ₄ I (1)	ДМСО–диоксан	3	Pt–Pt	36
11	NH ₄ I (1)	ДМСО–MeOH	3	Pt–Pt	34
12	NH ₄ I (1)	ДМСО–MeCN	3	Pt–Pt	58
13 ^e	NH ₄ I (1)	ДМСО–MeCN	3	Pt–Pt	65 (58)

^a Общие условия реакции: к раствору тиофенола **2a** (2.5 экв, 275 мг) и электролита (0.5–1 экв) в 20 мл смеси ДМСО–органический растворитель (1:1) или ДМСО при перемешивании добавляли (1-азидовинил)бензол **1a** (1 ммоль, 1 экв, 145 мг). При перемешивании пропускали электрический ток [$I = \text{const}$ (60 мА), $j = 20 \text{ мА/см}^2$]

^b С – графит, Fe – нержавеющая сталь, Pt – платина

^c Выход определен с использованием ¹H ЯМР-спектроскопии (1,4-динитробензол в качестве внутреннего стандарта), выход на выделенный продукт указан в скобках

^d Опыт проводился при плотности тока $j = 10 \text{ мА/см}^2$

^e Опыт проводился в 20 мл смеси ДМСО–MeCN в соотношении (1:3)

В по двойной связи винилазида **1a**, сопровождающееся элиминированием молекулы N₂, в результате чего генерируется иминильный радикал **C** [25]. Образование конечного продукта **3a** из радикала **C** возможно по двум путям. Путь а предполагает 1,3-водородный сдвиг, приводящий к образованию C-центрированного винильного радикала **D**, с последующей рекомбинацией радикалов **B** и **D**. По маршруту б происходит отрыв атома водорода радикалом **C** от тиофенола **1a** с образованием енамина **E** и тиоильного радикала **B**, взаимодействие которых на следующей стадии приводит к C-центрированному радикалу **F**. Конечный продукт **3a** образуется из радикала **F** посредством последовательного анодного окисления и депротонирования или в результате его иодирования с

последующим отщеплением молекулы HI от образующегося интермедиата **G**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометрах Bruker AW-300 (300.13 МГц для ¹H, 75.4 МГц для ¹³C) в растворителе CDCl₃, химические сдвиги приведены в м.д. по шкале δ относительно ТМС. ТСХ-анализ проводили с использованием хроматографических пластинок ALUGRAM Xtra SIL G/UV-254. Для хроматографии применяли силикагель (0.060–0.200 мм, 60 А, CAS 7631-86-9). Температуры плавления определяли с использованием нагревательного столика Кофлера. Тиолы **2**, NH₄I, NH₄Br, KI, ДМСО, ТГФ, MeOH, MeCN, диоксан, этилацетат (ЭА), петролейный эфир (40/70, ПЭ), NEt₃, Na₂SO₄ были приобретены у коммерче-

Таблица 2. Электросинтез *гем*-бистиоенаминов **3** из винилазидов **1** и тиолов **2**^{a,b}

1a–c	2a–e	3a–g	
Соединение	Выход, %	Соединение	Выход, %
 3a	58	 3e	33
 3b	32	 3f	44
 3c	51	 3g	50
 3d	50		

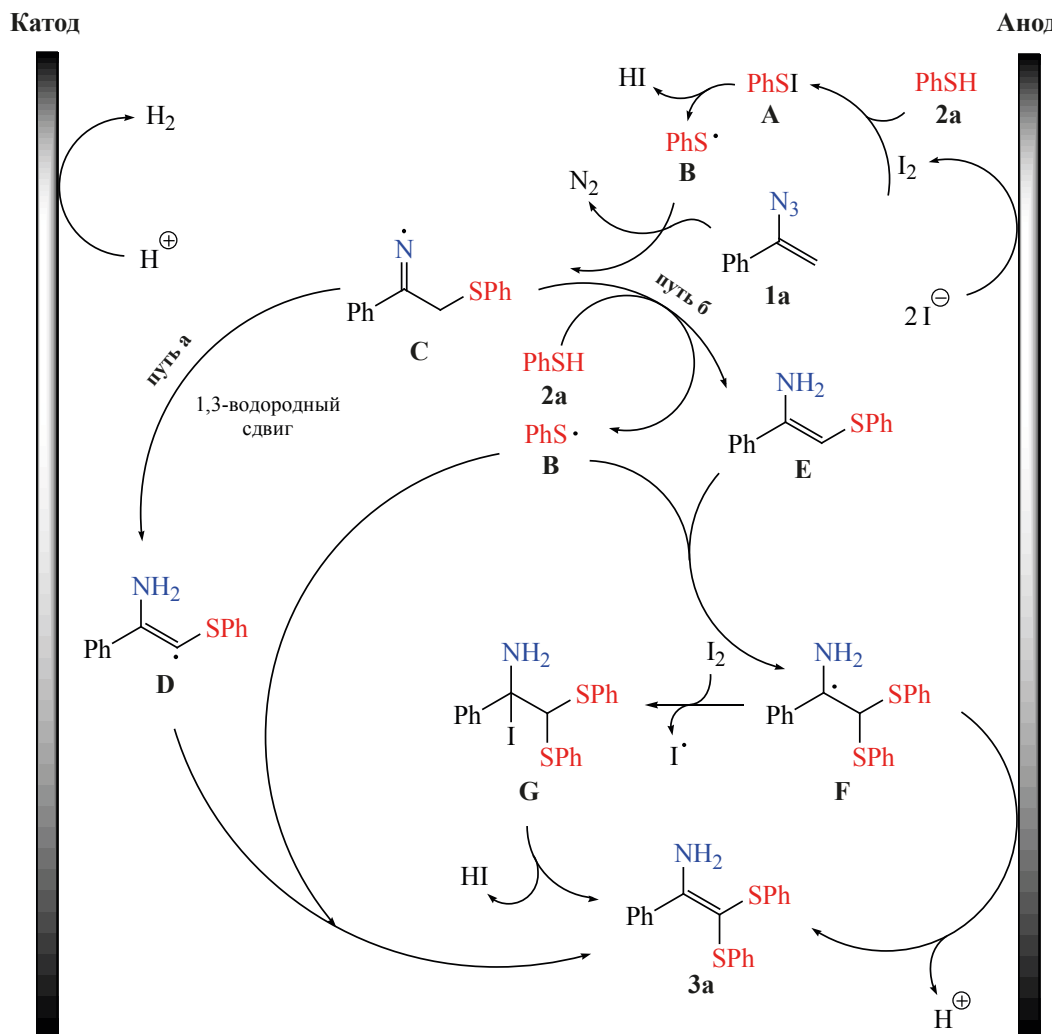
^a Общие условия реакции: к раствору тиола **2** (2.5 экв) и NH_4I (1 экв, 145 мг) в 20 мл смеси ДМСО–MeCN (1:3) при перемешивании добавляли винилазид **1** (1 ммоль, 1 экв). При перемешивании пропускали электрический ток [$I = \text{const}$ (60 мА), $j = 20 \text{ мА/см}^2$]

^b Выход на выделенный продукт

ских поставщиков и использовались без предварительной очистки. Винилазиды **1** были синтезированы по литературной методике [18].

Оптимизация условий реакции электросинтеза 1-фенил-2,2-бис(фенилтио)этенамина **3a**

из (1-азидовинил)бензола **1a** и тиофенола **2a** (табл. 1). *a.* в неразделенной электрохимической ячейке к раствору тиофенола **2a** (2.5 экв, 2.5 ммоль, 275 мг) и электролита (0.5–1 экв, 0.5–1 ммоль) в 20 мл ДМСО или смеси ДМСО–органический

Схема 2. Возможные пути образования *гем*-бистиоенамина **3a** из винилазида **1a** и тиола **2a**


растворитель (1:1) при перемешивании добавляли (1-азидовинил)бензол **1a** (1 экв, 1 ммоль, 145 мг). При перемешивании пропускали электрический ток [$I = \text{const}$ (60 мА), $j = 20$ мА/см²]. По окончании реакции смесь разбавляли 1М раствором Na₂S₂O₃ (15 мл) и водой (35 мл), затем промывали ЭА (5×10 мл). Объединенный органический слой промывали водой (10 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме (10–15 мм рт.ст.) при комнатной температуре. Выход продукта **3a** определяли с использованием ¹H ЯМР-спектроскопии (1,4-динитробензол в качестве внутреннего стандарта).

Синтез *гем*-бистиоенаминов **3a–g из винилазидов **1a–c** и тиолов **2a–e** (табл. 2).** б. В неразделенной электрохимической ячейке, снабженной

платиновыми электродами, к раствору тиола **2** (2.5 экв, 2.5 ммоль) и NH₄I (1 экв, 1 ммоль, 145 мг) в 20 мл смеси ДМСО–MeCN (1:3) при перемешивании добавляли винилазид **1** (1 экв, 1 ммоль). При перемешивании пропускали электрический ток [$I = \text{const}$ (60 мА), $j = 20$ мА/см²]. По окончании реакции смесь разбавляли 1М раствором Na₂S₂O₃ (15 мл) и водой (35 мл), затем промывали ЭА (5×10 мл). Объединенный органический слой промывали водой (10 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме (10–15 мм рт.ст.) при комнатной температуре. Целевые продукты **3a–g** выделяли хроматографией на SiO₂ с использованием элюента ПЭ–ЭА с увеличением доли последнего от 5 до 20 объемных процентов и добавлением 2% NEt₃.

1-Фенил-2,2-бис(фенилтио)этенамин (3a) [26]. Желтый порошок, т.пл. 135–137°C. Выход 195 мг (58%), R_f 0.33 (ПЭ–ЭА, 10:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 5.10 уш.с (2H), 7.08–7.21 м (4H), 7.24–7.26 м (2H), 7.29–7.31 м (4H), 7.33–7.39 м (3H), 7.48–7.52 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 85.7, 124.8, 125.4, 126.1, 126.4, 127.8, 128.2, 128.7, 129.0, 129.4, 136.2, 137.2, 139.4, 162.3.

2,2-Бис(4-метоксифенилтио)-1-фенилэтенамин (3b) [26]. Желтый порошок, т.пл. 73–75°C. Выход 126 мг (32%), R_f 0.31 (ПЭ–ЭА, 5:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.77 с (3H), 3.79 с (3H), 5.00 уш.с (2H), 6.77–6.87 м (4H), 7.09–7.14 м (2H), 7.23–7.28 м (2H), 7.34–7.40 м (3H), 7.46–7.51 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 55.3, 55.4, 90.5, 114.4, 114.7, 126.9, 128.1, 128.2, 129.1, 129.1, 129.5, 129.7, 137.6, 158.0, 158.3, 159.7.

1-Фенил-2,2-бис(*n*-толилтио)этенамин (3c) [26]. Желтый порошок, т.пл. 113–115°C. Выход 185 мг (51%), R_f 0.37 (ПЭ–ЭА, 10:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.31 с (3H), 2.33 с (3H), 5.05 уш.с (2H), 7.06–7.13 м (6H), 7.21 д (2H, J 8.1 Гц), 7.33–7.41 м (3H), 7.49–7.52 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 20.9, 21.0, 87.3, 126.4, 126.9, 127.9, 128.1, 129.2, 129.5, 129.8, 132.6, 134.6, 135.3, 135.8, 137.4, 161.3.

2,2-Бис(4-фторфенилтио)-1-фенилэтенамин (3d). Белый порошок, т.пл. 144–146°C. Выход 186 мг (50%), R_f 0.46 (ПЭ–ЭА, 5:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 5.09 уш.с (2H), 6.91–7.03 м (4H), 7.12 д.д (2H, J 8.8, 5.1 Гц), 7.23–7.28 м (2H), 7.33–7.48 м (5H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 87.6, 115.7 д (J 22.0 Гц), 116.1 д (J 22.0 Гц), 127.8, 128.2, 128.4 д (J 7.7 Гц), 128.9 д (J 7.7 Гц), 129.4, 131.1 д (J 2.6 Гц), 134.0 д (J 2.6 Гц), 137.1, 160.4 д (J 245.0 Гц), 160.8 д (J 245.0 Гц), 161.6. Масс-спектр (ESI), m/z : 370.0529 [$M - \text{H}$] $^-$. [$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{NS}_2$] $^-$. M 370.0530.

2,2-Бис(3-хлорфенилтио)-1-фенилэтенамин (3e). Светло-желтый порошок, т.пл. 108–110°C. Выход 133 мг (33%), R_f 0.46 (ПЭ–ЭА, 5:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 5.21 уш.с (2H), 7.04–7.12 м (2H), 7.14–7.22 м (5H), 7.27–7.28 м (1H), 7.36–7.44 м (3H), 7.48–7.51 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 83.6, 124.1, 124.5, 125.1, 125.6, 125.7, 126.0, 127.6, 128.4, 129.7, 129.7, 130.1, 134.7, 135.0,

136.7, 138.2, 141.6, 163.5. Масс-спектр (ESI), m/z : 401.9939 [$M - \text{H}$] $^-$. [$\text{C}_{20}\text{H}_{14}^3\text{Cl}_2\text{NS}_2$] $^-$. M 401.9929.

1-(4-Фторфенил)-2,2-бис(фенилтио)этенамин (3f) [26]. Светло-желтый порошок, т.пл. 144–146°C. Выход 156 мг (44%), R_f 0.50 (ПЭ–ЭА, 5:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 5.07 уш.с (2H), 7.03 т (2H, J 8.8 Гц), 7.10–7.19 м (4H), 7.24–7.33 м (6H), 7.48 д.д (2H, J 8.8, 5.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 86.4, 115.2 д (J 21.6 Гц), 125.0, 125.5, 126.0, 126.6, 128.8, 129.0, 129.7 д (J 8.3 Гц), 133.1 д (J 3.3 Гц), 136.1, 139.2, 161.1, 163.2 д (J 249.2 Гц).

2,2-Бис(фенилтио)-1-*n*-толилэтенамин (3f) [26]. Желтый порошок, т.пл. 115–117°C. Выход 175 мг (50%), R_f 0.34 (ПЭ–ЭА, 10:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.37 с (3H), 5.09 уш.с (2H), 7.09–7.22 м (6H), 7.25 д (2H, J 7.1 Гц), 7.29–7.31 м (4H), 7.40 д (2H, J 8.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.3, 85.2, 124.8, 125.3, 126.0, 126.3, 127.7, 128.7, 128.9, 129.0, 134.3, 136.3, 139.4, 139.6, 162.4.

ВЫВОДЫ

Обнаружено, что взаимодействие винилазидов и тиолов в электрохимических условиях позволяет получать *гем*-бистиолированные производные енаминов, содержащие в своей структуре одновременно тетразамещенную двойную связь и фрагмент *N*-незащищенного енамина. Процесс протекает в гальваностатическом режиме в конструктивно простой неразделенной электрохимической ячейке, снабженной платиновыми электродами, с использованием иодида аммония в качестве фонового электролита и редокс катализатора. На основании литературных и полученных экспериментальных данных предложен возможный механизм электросинтеза *гем*-бистиоенаминов из винилазидов и тиолов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (грант № 19-29-08027).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мулина Ольга Михайловна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0149-4914>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Arnone A., Cardillo R., Di Modugno V., Nasini G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1989**, 1995–2000. doi 10.1039/p19890001995
2. Stallard M.O., Fenical W., Kittredge J.S. *Tetrahedron.* **1978**, *34*, 2077–2081. doi 10.1016/0040-4020(78)89006-1
3. Scott L.J., Lamb H.M. *Drugs.* **1999**, *58*, 499–505. doi 10.2165/00003495-199958030-00016
4. Buckley M.M., Goa K.L. *Drugs.* **1989**, *37*, 451–490. doi 10.2165/00003495-198937040-00004
5. Chelucci G. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1344–1462. doi 10.1021/cr200165q
6. Pawluć P., Hreczycho G., Suchecki A., Kubicki M., Marciniak B. *Tetrahedron.* **2009**, *65*, 5497–5502. doi 10.1016/j.tet.2009.01.113
7. Zhang X., Liu C., Deng Y., Cao S. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 7540–7544. doi 10.1039/d0ob01821j
8. Yoo W.J., Kondo J., Rodriguez-Santamaria J.A., Nguyen T.V.Q., Kobayashi S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6772–6775. doi 10.1002/anie.201902779
9. Kumar N., Eghbarieh N., Stein T., Shames A.I., Masarwa A. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 5360–5364. doi 10.1002/chem.202000603
10. Zubkov M.O., Kosobokov M.D., Levin V.V., Kokorekin V.A., Korlyukov A.A., Hu J., Dilman A.D. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 737–741. doi 10.1039/c9sc04643g
11. Fu J., Zanoni G., Anderson E.A., Bi X. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 7208–7228. doi 10.1039/c7cs00017k
12. Wang Y.F., Lonca G.H., Chiba S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1067–1071. doi 10.1002/anie.201307846
13. Paveliev S.A., Churakov A.I., Alimkhanova L.S., Segida O.O., Nikishin G.I., Terent'ev A.O. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 3864–3871. doi 10.1002/adsc.202000618
14. Mao L.L., Quan L.X., Zhu X.H., Ji C.B., Zhou A.X., Chen F.Y., Zheng D.G. *Synlett.* **2019**, *30*, 955–960. doi 10.1055/s-0037-1611758
15. Li G., Kong X., Liang Q., Lin L., Yu K., Xu B., Chen Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 6135–6145. doi 10.1002/ejoc.202001059
16. Ning Y., Zhao X.F., Wu Y.B., Bi X. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6240–6243. doi 10.1021/acs.orglett.7b03204
17. Mulina O.M., Zhironkina N.V., Paveliev S.A., Demchuk D.V., Terent'ev A.O. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1818–1824. doi 10.1021/acs.orglett.0c00139
18. Mulina O.M., Ilovaisky A.I., Opatz T., Terent'ev A.O. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *64*, 152737. doi 10.1016/j.tetlet.2020.152737
19. Montevecchi P.C., Navacchia M.L., Spagnolo P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5846–5848. doi 10.1021/jo970691q
20. Terent'ev A.O., Mulina O.M., Ilovaisky A.I., Kokorekin V.A., Nikishin G.I. *Mendeleev Commun.* **2019**, *29*, 80–82. doi 10.1016/j.mencom.2019.01.027
21. Liu K., Song C., Lei A. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 2375–2387. doi 10.1039/C8OB00063H
22. Tang H.T., Jia J.S., Pan Y.M. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 5315–5333. doi 10.1039/d0ob01008a
23. Martins G.M., Meirinho A.G., Ahmed N., Braga A.L., Mendes S.R. *ChemElectroChem.* **2019**, *6*, 5928–5940. doi 10.1002/celec.201901525
24. Pramanik M., Choudhuri K., Mal P. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 8771–8792. doi 10.1039/d0ob01741h
25. Hayashi H., Kaga A., Chiba S. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11981–11989. doi 10.1021/acs.joc.7b02455
26. Ni J., Mao X., Zhang A. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 2004–2008. doi 10.1002/adsc.201900035

Electrosynthesis of *gem*-Bisthioenamines from Vinylazides and Thiols

O. M. Mulina^{a, *}, M. M. Doronin^a, V. A. Kostyagina^b, and G. P. Timofeev^c

^a N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry RAS, Leninsky prosp. 47, Moscow, 119991 Russia

^b D.I. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Miusskaya pl., 9, Moscow, 125047 Russia

^c Southwest State University, ul. 50 Let Oktyabrya, 94, Kursk, 305040 Russia

*e-mail: mulya@ioc.ac.ru

Received March 30, 2021; revised April 11, 2021; accepted April 12, 2021

Electrosynthesis of *gem*-bisthioenamines from vinyl azides and thiols was performed. The reaction proceeds in undivided electrochemical cell equipped with platinum electrodes in DMSO–MeCN solution using NH₄I as the supporting electrolyte and redox catalyst and current density of 20 mA/cm². Yields of the target products are 32–58%.

Keywords: oxidation, electrosynthesis, enamines, vinyl azides, thiols

УДК 547.829

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 2-ХЛОРПИРИДИН-3,4-ДИКАРБОНИТРИЛОВ С АНИЛИНАМИ. СИНТЕЗ 2-(АРИЛАМИНО)ПИРИДИН-3,4-ДИКАРБОНИТРИЛОВ

© 2021 г. С. В. Федосеев^а*, А. И. Ершова^а, К. В. Липин^а, Е. А. Мельник^б, О. В. Ершов^а

^а ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»,
химико-фармацевтический факультет, Россия, 428015 Чебоксары, Московский просп., 15

^б ФГБУН «Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН»,
Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 31

*e-mail: sergey.fedoseev88@gmail.com

Поступила в редакцию 15.03.2021 г.

После доработки 25.03.2021 г.

Принята к публикации 27.03.2021 г.

Взаимодействие 2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилов с анилинами в среде пропан-2-ола в присутствии диизопропилэтиламина (DIPEA) в герметичном флаконе при температуре 120°C приводит к нуклеофильному замещению атома хлора и образованию 2-(ариламино)пиридин-3,4-дикарбонитрилов.

Ключевые слова: пиридин-3,4-дикарбонитрил, анилины, 2-(ариламино)пиридин

DOI: 10.31857/S0514749221080115

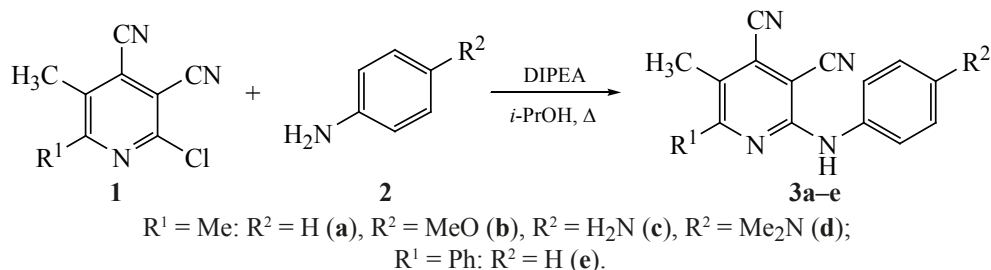
В настоящее время интерес к соединениям с 2-(ариламино)пиридиновым фрагментом вызван тем, что он представляет структурный элемент молекул с разной биологической активностью, которые могут применяться в качестве нестероидных противовоспалительных [1], антимиотических [2], антибактериальных препаратов [3], лигандов аденозиновых рецепторов с антинейропатической активностью [4], индукторов апоптоза [5] и ингибиторов тубулина с антипролиферативным действием [6–8], ингибиторов гена FER тирозинкиназы человека [9], дигидрооротатдегидрогеназы (DHODH) для лечения аутоиммунных заболеваний [10], ВИЧ-1 [11]. В связи с этим, цель данного исследования – получение новых производных 2-(ариламино)пиридина.

Ранее нами сообщалось, что в результате реакции 2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилов **1** [12–14] со вторичными аминами были получены 2-ди-

етиламино- и 2-циклоалкиламинопиридин-3,4-дикарбонитрилы [15, 16], обладающие уникальным свойством эффективно флуоресцировать в растворе и твёрдом состоянии (dual-state emission, DSE).

Продолжая исследования по замещению атома галогена в 2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилах **1** на аминокостяющую, была изучена реакция с производными анилина. Скрининг условий реакции показал, что для прохождения взаимодействия необходимо длительное нагревание, что, по-видимому, связано с более слабыми нуклеофильными свойствами ариламинов. Найдено, что при взаимодействии производных 2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрила **1** и анилина **2** в среде пропан-2-ола в присутствии диизопропилэтиламина (DIPEA) в герметичном флаконе при температуре 120°C образуются 2-ариламинопиридин-3,4-дикарбонитрилы **3a–e** с выходом 59–71% (схема 1).

Схема 1



Данное взаимодействие протекает с использованием диизопропилэтиламина (DIPEA) в качестве катализатора, тогда как в ароматических системах без CN-групп замещение неактивного атом галогена требует использование специальных палладиевых катализаторов [17].

В спектрах ЯМР ^1H соединений **3** присутствуют сигналы протонов алкильных заместителей при пиридиновом кольце в области 2.29–2.42 м.д. и заместителей анилинового фрагмента в области 2.74–2.87 м.д., аминогруппа соединения **3c** при 4.94 м.д. Кроме того, в спектрах ЯМР ^1H соединений **3** имеются сигналы протонов фенильных заместителей в области 6.53–7.59 м.д. и NH-группы в области 8.91–9.54 м.д. Спектры ЯМР ^{13}C соединений **3** характеризуются наличием сигналов углеродов, согласующихся с предлагаемой структурой. Для масс-спектров соединений **3** и **4** характерны пики молекулярных ионов с интенсивностью 37–68%.

5,6-Диметил-2-(фениламино)пиридин-3,4-дикарбонитрил (3a). К раствору 0.191 г (1 ммоль) 5,6-диметил-2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрила **2a** в 5 мл пропан-2-ола в пенициллиновом флаконе (ФО-10 мл) добавляли 0.112 г (1.2 ммоль) анилина и 0.194 г (1.5 ммоль) *N*-изопропил-*N*-этилпропан-2-амина (DIPEA, Диизопропилэтиламин, основание Хунига). Флакон закрывали резиновой пробкой, обжимали алюминиевым колпачком (К-2-20) и перемешивали на магнитной мешалке при температуре 120°C. По окончании реакции (ТСХ) выпавший осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из пропан-2-ола, сушили в вакуум-эксикаторе над CaCl_2 . Выход 0.146 г (59%), т.пл. 177–178°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3335, 2226, 1621, 1576. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , 500.13 Гц), δ , м.д.: 2.32 с (3H, CH_3), 2.42 с (3H, CH_3), 7.05 т (1H_{аром}, J 7.4 Гц), 7.30 т (2H_{аром}, J 7.9 Гц), 7.53 д

(2H_{аром}, J 8.5 Гц), 9.34 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , 125.76 Гц), δ , м.д.: 16.96, 24.24, 90.91, 115.12, 115.25, 121.87, 123.82, 124.98, 125.70, 129.03, 139.92, 154.47, 163.79. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 248 (68) [M]⁺. Найдено, %: С 73.21; Н 5.02; N 22.87. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4$. Вычислено, %: С 72.56; Н 4.87; N 22.57. M 248.29.

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

5,6-Диметил-2-[(4-метоксифенил)амино]пиридин-3,4-дикарбонитрил (3b). Выход 0.178 г (64%), т.пл. 174–175°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3392, 2218, 1621, 1579. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , 500.13 Гц), δ , м.д.: 2.32 с (3H, CH_3), 2.39 с (3H, CH_3), 2.74 с (3H, CH_3O), 6.89 д (2H_{аром}, J 8.9 Гц), 7.39 д (2H_{аром}, J 8.9 Гц), 9.21 с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 278 (37) [M]⁺. Найдено, %: С 70.11; Н 5.39; N 21.03. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 69.05; Н 5.07; N 20.13. M 278.32.

2-[4-(Аминофенил)амино]-5,6-диметилпиридин-3,4-дикарбонитрил (3c). Выход 0.176 г (67%), т.пл. 172–173°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3415, 3362, 2215, 1676, 1621, 1580. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , 500.13 Гц), δ , м.д.: 2.29 с (3H, CH_3), 2.37 с (3H, CH_3), 4.94 с (2H, NH_2), 6.53 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц), 7.06 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц), 8.91 с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 263 (57) [M]⁺. Найдено, %: С 69.51; Н 5.39; N 27.12. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5$. Вычислено, %: С 68.42; Н 4.98; N 26.60. M 263.30.

5,6-Диметил-2-[[4-(диметиламино)фенил]амино]пиридин-3,4-дикарбонитрил (3d). Выход 0.207 г (71%), т.пл. 217–218°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3340, 2223, 1613, 1580. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , 500.13 Гц), δ , м.д.: 2.30 с (3H, CH_3), 2.37 с (3H, CH_3), 2.87 с [6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$], 6.69 д (2H_{аром}, J 9.0 Гц), 7.26–7.29 м (2H_{аром}), 9.07 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , 125.76 Гц), δ , м.д.: 16.84, 24.26, 41.04, 88.98, 112.92, 115.27, 115.44,

124.18, 124.50, 124.60, 124.78, 128.83, 148.15, 155.21, 163.86. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 291 (54) $[M]^+$. Найдено, %: С 71.13; Н 6.27; N 24.91. $C_{17}H_{17}N_5$. Вычислено, %: С 70.08; Н 5.88; N 24.04. M 291.36.

5-Метил-6-фенил-2-(фениламино)пиридин-3,4-дикарбонитрил (3e). Выход 0.189 г (61%), т.пл. 228–229°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3341, 2221, 1612, 1581. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , 500.13 Гц), δ , м.д.: 2.40 с (3H, CH_3), 7.04 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.4 Гц), 7.29 т ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.9 Гц), 7.49–7.52 м ($3\text{H}_{\text{аром}}$), 7.54–7.59 м ($4\text{H}_{\text{аром}}$), 9.54 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , 125.76 Гц), δ , м.д.: 17.77, 92.30, 114.53, 114.58, 121.48, 123.42, 124.09, 126.74, 128.35, 128.46, 128.96, 130.39, 138.05, 139.19, 153.79, 161.85. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 310 (59) $[M]^+$. Найдено, %: С 78.67; Н 5.14; N 19.01. $C_{20}H_{14}N_4$. Вычислено, %: С 77.40; Н 4.55; N 18.05. M 310.36.

Чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ (элюент – этилацетат) на пластинках Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ, проявляли с помощью УФ облучения, паров иода, термического разложения. Температуру плавления определяли на приборе OptiMelt MPA100. ИК спектры снимали на приборе ИК Фурье-спектрометре ФСМ-1202 в тонком слое (суспензия в вазелиновом масле). Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker DRX-500, рабочая частота 500.13 (для ^1H) и 125.76 (для ^{13}C) МГц, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры снимали на приборе Shimadzu GCMS-QP 2010 SE (электронный удар, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на СНН-анализаторе Perkin Elmer-2400.

ВЫВОДЫ

В ходе данной работы взаимодействием 2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилов **1** с анилинами **2** в присутствии катализатора – диизопропилэтиламина (DIPEA) – в результате реакции нуклеофильного замещения в ароматическом кольце были синтезированы 2-(ариламино)пиридин-3,4-дикарбонитрилы **3a–e**.

БЛАГОДАРНОСТИ

Часть работы выполнена в рамках государственного задания ИОНХ РАН в области фундаментальных научных исследований.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено в рамках государственного задания Минобрнауки России, проект № 0849-2020-0003.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Федосеев Сергей Владимирович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0749-2613>

Ершова Анастасия Игоревна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4095-6122>

Липин Константин Владимирович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3643-9387>

Мельник Елена Александровна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1004-7879>

Ершов Олег Вячеславович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0938-4659>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Liantonio A., Picollo A., Babini E., Carbonara G., Fracchiolla G., Loiodice F., Tortorella V., Pusch M., Camerino D.C. *Mol. Pharmacol.* **2006**, *69*, 165–173. doi 10.1124/mol.105.017384
- Kamal A., Subba Rao A.V., Vishnuvardhan M.V.P.S., Srinivas Reddy T., Swapna K., Bagul C., Subba Reddy N.V., Srinivasulu V. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4879–4895. doi 10.1039/c5ob00232j
- El-Gammal O.A., Mohamed F.Sh., Rezk G.N., El-Bindary A.A. *J. Mol. Liq.* **2021**, *326*, 115223–115239. doi 10.1016/j.molliq.2020.115223
- Betti M., Catarzi D., Varano F., Falsini M., Varani K., Vincenzi F., Pasquini S., di Cesare Mannelli L., Ghelardini C., Lucarini E., Dal Ben D., Spinaci A., Bartolucci G., Menicatti M., Colotta V. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 6894–6912. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b00106
- Sultana F., Saifi M.A., Riyaz S., Mani G.S., Shaik S.P., Osas Godshelp E., Godugu C., Shahjahan S., Kamal A. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 7150–7161. doi 10.1039/c8nj06517a
- Kamal A., Reddy V.S., Vishnuvardhan M.V.P.S., Kumar G.B., Shaik A.B., Chourasiya S.S., Reddy M.K., Sayeed I.B., Adiyala P.R., Jain N. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 97367–97380. doi 10.1039/c5ra19468g

7. Kamal A., Ashraf M., Basha S.T., Ali Hussaini S.M., Singh S., Vishnuvardhan M.V.P.S., Kiran B., Sridhar B. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1382–1394. doi 10.1039/c5ob02022k
8. Wang M., Liu T., Chen S., Wu M., Han J., Li Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *209*, 112874–112891. doi 10.1016/j.ejmech.2020.112874
9. Taniguchi T., Inagaki H., Baba D., Yasumatsu I., Toyota A., Kaneta Y., Kiga M., Iimura S., Odagiri T., Shibata Y., Ueda K., Seo M., Shimizu H., Imaoka T., Nakayama K. *ACS Med. Chem. Lett.* **2019**, *10*, 737–742. doi 10.1021/acsmchemlett.8b00631
10. Lewis T.A., Sykes D.B., Law J.M., Muñoz B., Rustiguel J.K., Nonato M.C., Scadden D.T., Schreiber S.L. *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 1112–1117. doi 10.1021/acsmchemlett.6b00316
11. Corona A., Onnis V., Del Vecchio C., Esposito F., Cheng Y.-C., Tramontano E. *Molecules.* **2020**, *25*, 1338–1356. doi 10.3390/molecules25061338
12. Ершов О.В., Липин К.В., Максимова В.Н., Еремкин А.В., Каюков Я.С., Насакин О.Е. *ЖОрХ.* **2009**, *45*, 484–485. [Ershov O.V., Lipin K.V., Maksimova V.N., Eremkin A.V., Kayukov Ya.S., Nasakin O.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 475–476.] doi 10.1134/S1070428009030269
13. Ершов О.В., Беликов М.Ю., Максимова В.Н., Федосеев С.В., Леготин С.А., Насакин О.Е. *ХТС.* **2014**, *50*, 1145–1147. [Ershov O.V., Belikov M.Yu., Maksimova V.N., Fedoseev S.V., Legotin S.A., Nasakin O.E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 1057–1059.] doi 10.1007/s10593-014-1564-6
14. Chunikhin S.S., Ershov O.V., Ievlev M.Y., Belikov M.Y., Tafeenko V.A. *Dyes Pigm.* **2018**, *156*, 357–368. doi 10.1016/j.dyepig.2018.04.024
15. Ershov O.V., Ievlev M.Y., Belikov M.Y., Naidenova A.I., Maksimova V.N., Tafeenko V.A. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 34886–34891. doi 10.1039/c7ra06217f
16. Ershova A.I., Ievlev M.Y., Maksimova V.N., Belikov M.Y., Ershov O.V. *ChemistrySelect.* **2020**, *5*, 7243–7248. doi 10.1002/slct.202001710
17. Topchiy M.A., Dzhevakov P.B., Rubina M.S., Morozov O.S., Asachenko A.F., Nechaev M.S. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *10*, 1908–1914. doi 10.1002/ejoc.201501616

Interaction of 2-Chlorpyridine-3,4-dicarbonitriles with Anilines. Synthesis of 2-(Arylamino)pyridine-3,4-dicarbonitriles

S. V. Fedoseev^{a, *}, A. I. Ershova^a, K. V. Lipin^a, E. A. Mel'nik^b, and O. V. Ershov^a

^a I.N. Ul'yanov Chuvash State University, Cheboksary, Moskovskiy prosp., 15, Cheboksary, 428015 Russia

^b Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Leninskiy prosp., 31, Moscow, 119991 Russia

*e-mail: sergey.fedoseev88@gmail.com

Received March 15, 2021; revised March 25, 2021; accepted March 27, 2021

The interreaction of 2-chloropyridine-3,4-dicarbonitriles in propan-2-ol in the presence of diisopropylethylamine (DIPEA) in a sealed vial at 120°C leads to nucleophilic substitution of the chlorine atom and the formation of 2-(arylamino)pyridine-3,4-dicarbonitriles.

Keywords: pyridine-3,4-dicarbonitrile, anilines, 2-(arylamino)pyridine

Удк 547.745 + 547.834.22

[3+3]-ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИЯ 4,5-ДИБЕНЗОИЛ-1*H*-ПИРРОЛ-2,3-ДИОНОВ С 5-АМИНОФУРАНОМ. СИНТЕЗ ФУРО[2,3-*b*]ПИРИДИНОВ

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

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

Поступила в редакцию 22.03.2021 г.
После доработки 10.04.2021 г.
Принята к публикации 12.04.2021 г.

4,5-Дибензоил-1*H*-пиррол-2,3-дионы реагируют с метил-5-аминофуран-2-карбоксилатом с образованием метил-4-бензоил-5-(аминооксалил)-6-фенилфуро[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилатов. 4,5-Диацил-1*H*-пиррол-2,3-дионы реагируют с *N*-незамещенными пятичленными циклическими енаминами по схеме, отличающейся от схемы взаимодействия с *N*-незамещенными шестичленными циклическими енаминами. Описанная реакция представляет собой удобный препаративный способ синтеза труднодоступной гетероциклической системы фуро[2,3-*b*]пиридина.

Ключевые слова: 4,5-дибензоил-1*H*-пиррол-2,3-дионы, пятичленные циклические енамины, гетероциклизация, фуро[2,3-*b*]пиридины, [3+3]-циклоконденсация

DOI: 10.31857/S0514749221080127

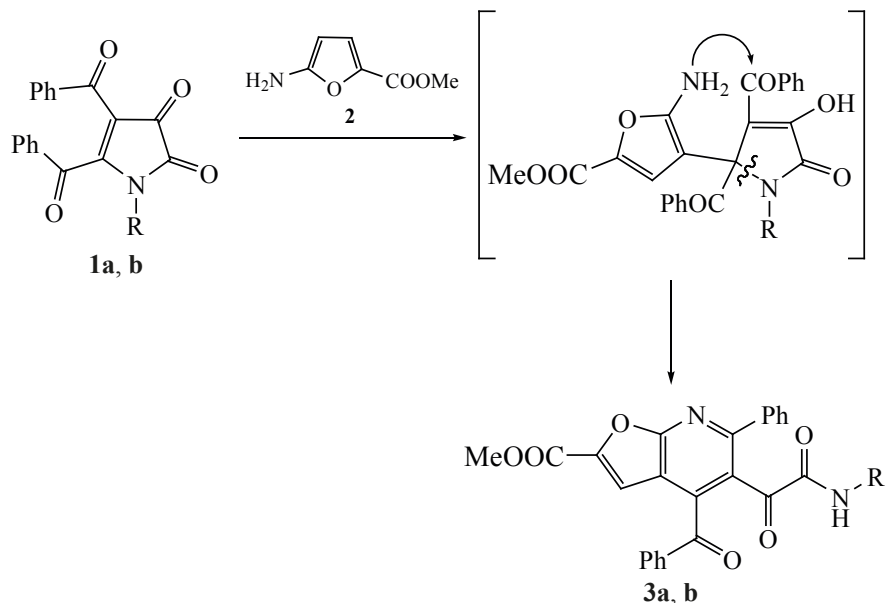
При взаимодействии 5-алкоксикарбонил-4-ароил- и 4,5-диароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с *N*-незамещенными шестичленными циклическими *S,N*-бинуклеофилами (енаминами) происходит последовательная нуклеофильная атака группами β-СН и NH₂ енаминофрагмента атомов С⁵ и карбонильной группы заместителя в положении 5 пирролдионов (или атомов С⁵ и С³ пирролдионов) и образование соответственно 1,7-диазаспиро[4.4]-нонанов или мостиковых 2,6-диазабицикло[3.2.1]-окт-3-енов [1]. В противовес вышесказанному, при взаимодействии с пятичленными циклическими енаминами (5-аминоциклопент-2-еноном, 5-аминопиразолами и 5-аминоизоксазолами) происходит последовательная нуклеофильная атака этими группами атомов С⁵ и карбонильной группы заместителя в положении 4 пирролдионов и образование циклопента[*b*]пиридинов, 1*H*-пиразоло[3,4-*b*]-

пиридинов и изоксазоло[3,4-*b*]пиридинов [2]. С целью расширения границ применимости методов синтеза пиридинов, аннелированных различными циклами, нами исследовано взаимодействие 4,5-диароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 5-аминофураном.

Кипячение эквимолярной смеси 4,5-дибензоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов **1a**, **1b** с метил-5-аминофуран-2-карбоксилатом (**2**) в безводном диоксане в течение 8–10 ч (до исчезновения окраски исходных пирролдионов) приводит к образованию замещенных метилфуро[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилатов **3a**, **3b** (схема 1).

Образование соединений **3a**, **3b** происходит, по-видимому, вследствие последовательной нуклеофильной атаки групп β-СН и NH₂ енаминофрагмента соединения **2** атомов С⁵ и карбонильной

Схема 1



1a, b, 3a, b, R = C₆H₄OMe-4 (a), C₆H₄Me-4 (b).

группы бензоильного заместителя при атоме С⁴ пирролдионов **1a, b** с последующим разрывом связи С⁵–N¹.

Метил-2-(4-бензоил-5-оксо-2-фенил-5H-фу-ро[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-оксо-N-(4-метоксифе-нил)карбоксилат (3a). Раствор 0.411 г (1 ммоль) пирролдиона **1a** и 0.141 г (1 ммоль) метил-5-ами-нофуран-2-карбоксилата **2** в 10 мл безводного ди-оксана кипятили в течение 14 ч. Растворитель от-гоняли при пониженном давлении. Выход 0.192 г (36%), светло-желтые кристаллы, т.пл. 193–195°C (2-пропанол–ацетон, 5:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3392 (NH), 1744, 1688, 1680, 1657 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.75 с (3H, OCH₃), 3.95 с (3H, COOCH₃), 7.30–7.35 м (2H_{аром}), 7.05 с (1H, C³H), 7.26–7.30 м (2H_{аром}), 7.38–7.44 м (3H_{аром}), 6.75–6.84 м (2H_{аром}), 7.56–7.60 м (2H_{аром}), 7.63–7.70 м (1H_{аром}), 7.84–7.91 м (2H_{аром}), 8.50 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 52.9 (COOCH₃), 55.6 (C₆H₄–OCH₃), 112.2, 114.4, 116.1, 121.6, 128.1, 128.9, 129.2, 129.4, 129.8, 129.8, 130.2, 134.6, 136.4, 138.7, 144.2, 146.9, 157.2, 157.3, 158.6, 158.9, 161.9, 192.6, 193.2. Найдено, %: С 69.95; Н 4.30; N 5.29. С₃₁H₂₂N₂O₇. Вычислено, %: С 69.66; Н 4.15; N 5.24.

Метил-4-бензоил-5-[2-оксо-2-(4-толилами-но)ацетил]-6-фенилфура[2,3-*b*]пиридин-2-кар-

боксилат (3b). Синтезирован аналогично соедине-нию **3a** из 0.395 г (1 ммоль) пирролдиона **1b**. Выход 0.280 г (54%), т.пл. 171–174°C (2-пропанол–ацетон, 5:1). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.28 с (3H, C₆H₄CH₃), 3.96 с (3H, COOCH₃), 7.05 с (1H, C³H), 7.06–7.09 м (1H_{аром}), 7.25 д (2H_{аром}, *J* 6.1 Гц), 7.38–7.43 м (3H_{аром}), 7.46–7.54 м (2H_{аром}), 7.55–7.60 м (2H_{аром}), 7.62–7.69 м (1H_{аром}), 7.83–7.90 м (2H_{аром}), 8.51 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 21.0 (C₆H₄–CH₃), 52.9 (COOCH₃), 112.2, 116.1, 120.0, 128.0, 128.9, 129.2, 129.7, 129.8, 129.9, 130.2, 133.8, 134.6, 135.2, 136.5, 138.7, 144.2, 147.0, 157.3, 158.7, 158.9, 161.9, 192.5, 193.2. Найдено, %: С 72.15; Н 4.35; N 5.30. С₃₁H₂₂N₂O₆. Вычислено, %: С 71.81; Н 4.28; N 5.40.

ИК спектры полученных соединений записа-ны на спектрофотометре Perkin Elmer Spectrum Two (США) в виде пасты в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре Bruker Avance III HD 400 [рабочая частота 400 (¹H) и 100 (¹³C) МГц] (Швейцария) в CDCl₃, внутрен-ний стандарт – ГМДС. Элементный анализ выпол-няли на анализаторе Vario MICRO cube (Германия). Полноту протекания реакций определяли методом ультра-ВЭЖХ-МС на приборе Waters ACQUITY UPLC I-Class (США) (колонка Acquity UPLC VEN C18 1.7 мкм, подвижная фаза – ацетонитрил–

вода, скорость потока 0.6 мл/мин, УФ детектор ACQUITY UPLC PDA ел Detector, масс-детектор Xevo TQD). Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена методом ТСХ на пластинках Merck Silica gel 60 F₂₅₄ (Германия), элюент – толуол–этилацетат, 5:1, проявляли парами иода и УФ излучением 254 нм. Исходные 4,5-дибензоил-1*H*-пиррол-2,3-дионы **1a**, **b** синтезированы по известным методам [3]. Остальные реактивы и растворители получены из коммерческих источников (Alfa Aesar, Merck Life Science LLC).

ВЫВОДЫ

Установлено, что при взаимодействии 4-бензоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 5-аминофураном происходит последовательная нуклеофильная атака группами β-СН и NH₂ енаминофрагмента 5-аминофурана атомов С⁵ и карбонильной группы бензоильного заместителя при атоме С⁴ пирролдионов с последующим разрывом связи С⁵–N¹ и образование метил-2-(4-бензоил-5-оксо-2-фенил-5*H*-фуро[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-оксо-*N*-арилкарбоксилатов. Описанная реакция представляет собой удобный препаративный способ синтеза труднодоступной гетероциклической системы фу-ро[2,3-*b*]пиридина.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследо-

ваний (проекты № 20-33-90264, 20-43-596008), Правительства Пермского края и Минобрнауки России (проект № FSNF-2020-0008).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Антонов Дмитрий Ильич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7101-1351>

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Денисламова Е.С., Бубнов Н.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2011**, *47*, 915–918. [Denislamova E.S., Bubnov N.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 933–936.] doi 10.1134/S1070428011060170
2. Dubovtsev A.Y., Dmitriev M.V., Silaichev P.S., Antonov D.I., Maslivets A.N. *Synthesis*. **2017**, *49*, 2223–2230. doi 10.1055/s-0036-1588407
3. Силайчев П.С., Кудреватых Н.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2012**, *48*, 259–262. [Silaichev P.S., Kudrevatykh N.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 249–252.] doi 10.1134/S1070428012020145

[3+3] Cyclocondensation of 4,5-Dibenzoyl-1*H*-pyrrole-2,3-diones with 5-Aminofurane. Synthesis of Furo[2,3-*b*]pyridines

D. I. Antonov, M. V. Dmitriev, and A. N. Maslivets*

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

**e-mail: koh2@psu.ru*

Received March 22, 2021; revised April 10, 2021; accepted April 12, 2021

4,5-Dibenzoyl-1*H*-pyrrole-2,3-diones react with methyl 5-aminofuran-2-carboxylate to form methyl 4-benzoyl-5-(aminooxalyl)-6-phenylfuro[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylates. Thus, 4,5-diacyl-1*H*-pyrrole-2,3-diones react with *N*-unsubstituted five-membered cyclic enamines according to a scheme, that is different from reactions with *N*-unsubstituted six-membered cyclic enamines. The described reaction is a convenient preparative method for the synthesis of the furo[2,3-*b*]pyridines.

Keywords: 4,5-dibenzoyl-1*H*-pyrrole-2,3-diones, five-membered cyclic enamines, heterocyclization, furo[2,3-*b*]pyridines, [3+3] cyclocondensation