

СОДЕРЖАНИЕ

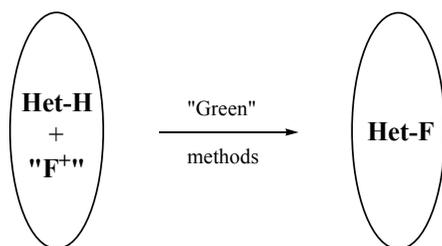
Том 57, номер 9, 2021

Памяти Нэгиси Эйити

1207

Электрофильное и окислительное фторирование гетероциклических соединений: вклад в «зеленую» химию
Бородкин Г.И., Шубин В.Г.

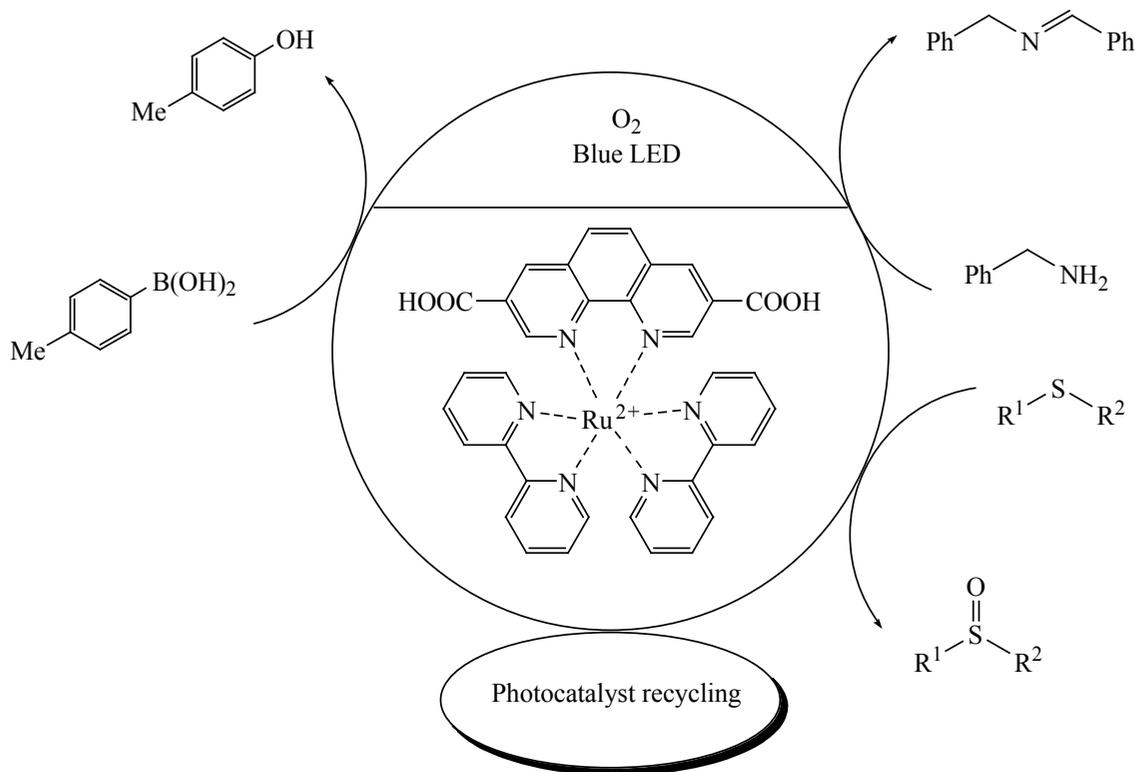
1209

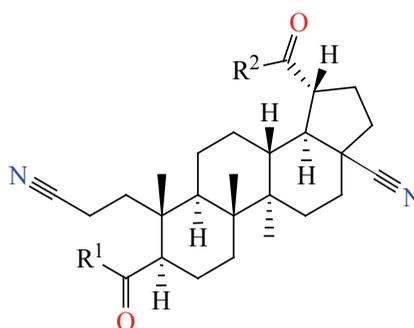
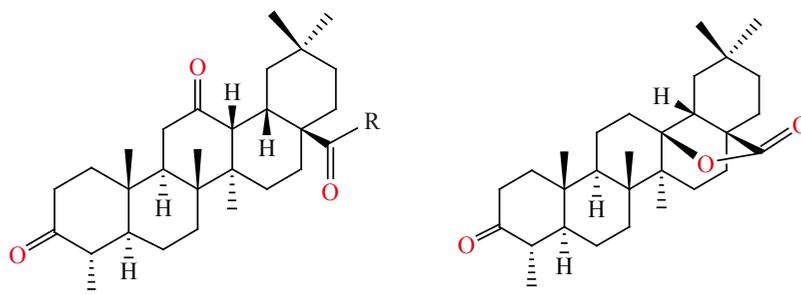


Фотокаталитические свойства комплекса рутения(II) с 3,8-дикарбокси-1,10-фенантролином в реакциях аэробного окисления

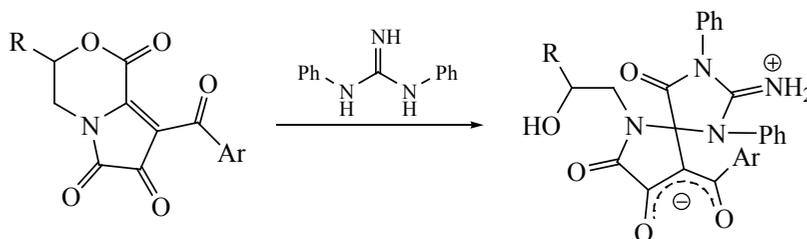
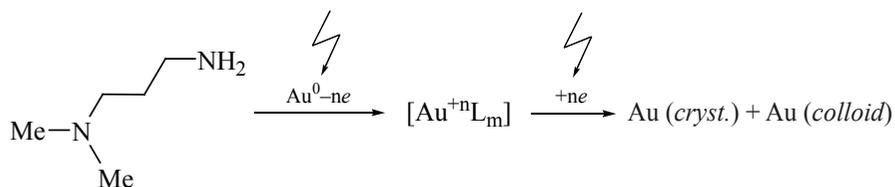
Зеньков И.С., Якушев А.А., Абель А.С., Аверин А.Д., Бессмертных-Лемён А.Г., Белецкая И.П.

1243



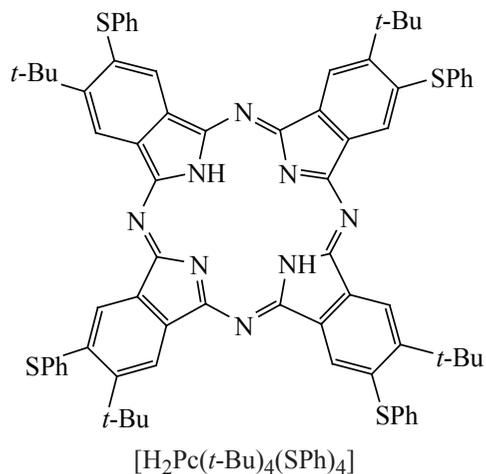


2, R¹ = R² = Me (71%); 3, R¹ = R² = CH₂OH (15%);
4, R¹ = R² = OH (7%); 5, R¹ = OH, R² = CH₂OH (4%).



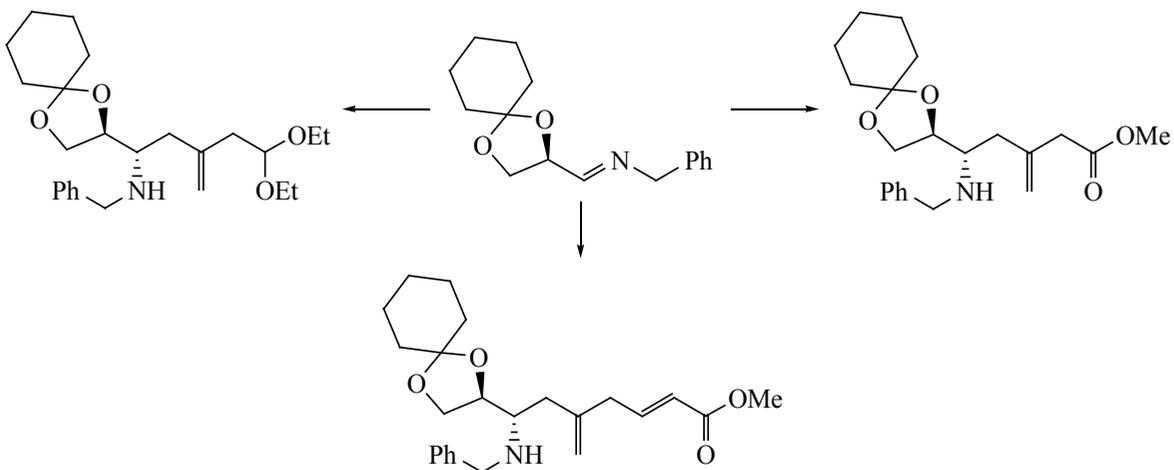
Реакционная способность тетра(4-*tert*-бутил-5-фенилсульфанил)фталоцианина
в кислотно-основном взаимодействии с органическими основаниями
Петров О.А., Осипова Г.В., Майзлиш В.Е., Аганичева К.А., Чуркина М.М.

1281



Диастереоселективное аллилирование α -гидроксиазометинов 2-замещенными
функционализированными аллилбромидами
Минеева И.В.

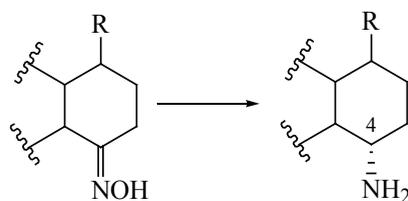
1290

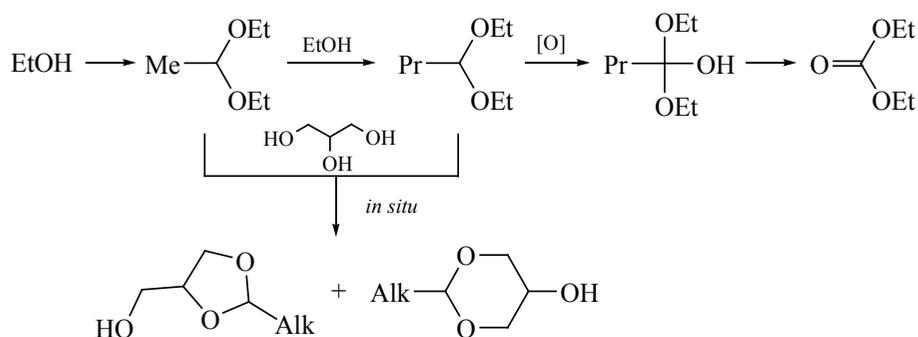
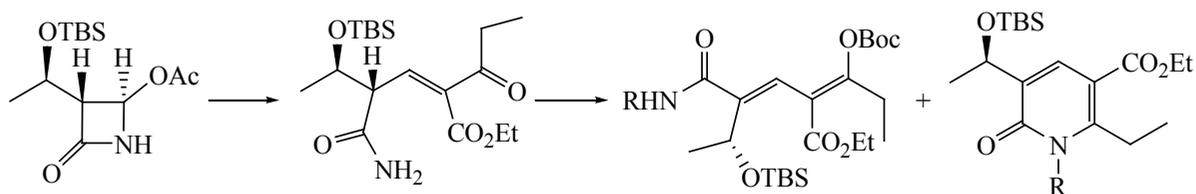
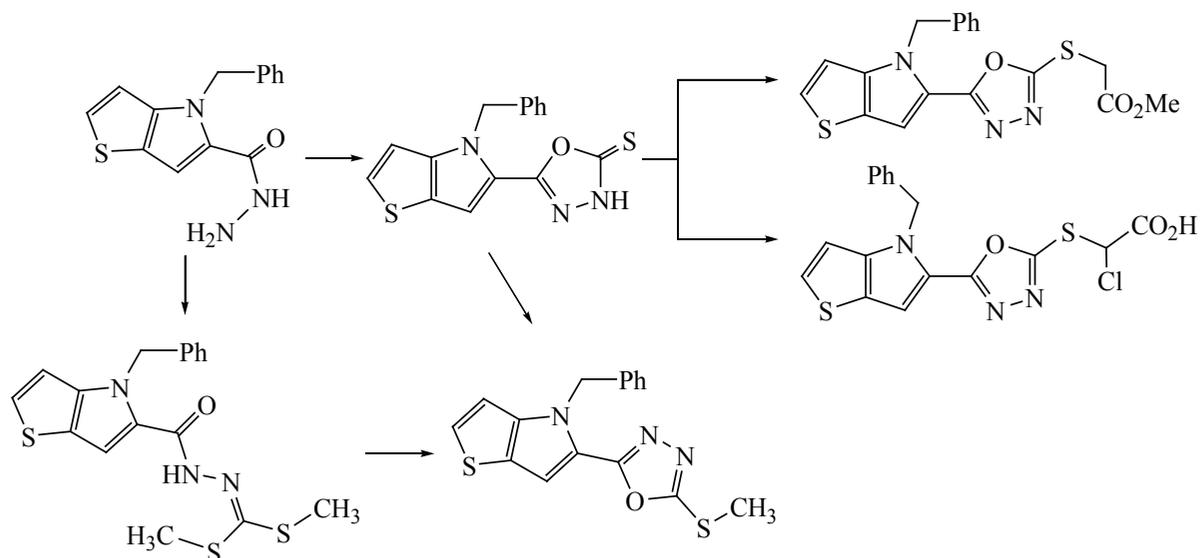


Синтез 4-аминопроизводных дигидрохинопимаровой кислоты

Салимова Е.В., Парфенова Л.В., Дятлов Д.С., Куковинец О.С., Третьякова Е.В.

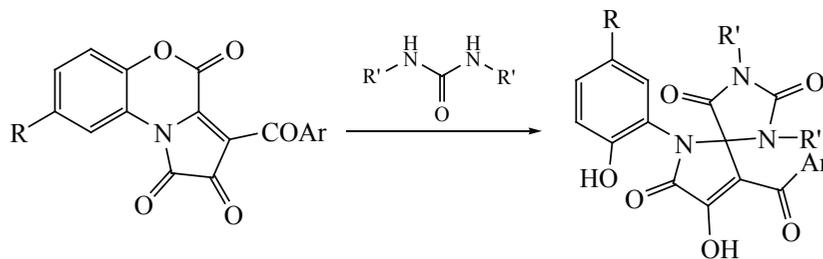
1306





Взаимодействие пирролобензоксазинтрионов с N,N' -замещенными мочевинами.
Синтез замещённых спиро[имидазол-2,2'-пирролов]
Бабикова Н.В., Кобелев А.И., Белозерова А.И., Дмитриев М.В., Масливец А.Н.

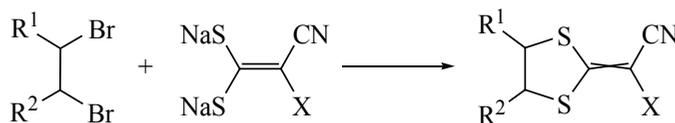
1336



КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Взаимодействие этен-1,1-бистиолятов натрия с дибромбутанами
Липин К.В., Ершов О.В.

1346



ОПЕЧАТКА

Опечатка к статье «Взаимодействие 4-галоген-3-гидроксифуоро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-онов с морфолином и тиоморфолином»
Федосеев С.В., Ершов О.В.

1350

АВТОРЫ ВЫПУСКА

Абель А.С.	1243	Дмитриев М.В.	1336	Минеева И.В.	1290
Аверин А.Д.	1243	Дятлов Д.С.	1306	Мифтахов М.С.	1322
Аганичева К.А.	1281	Ершов О.В.	1346	Нуриахметова З.Ф.	1314
Бабилова Н.В.	1336	Закирова Л.М.	1252	Овсянникова М.Н.	1329
Байкова И.П.	1252	Зеньков И.С.	1243	Осипова Г.В.	1281
Байкова И.П.	1260	Казакова М.М.	1267	Парфенова Л.В.	1306
Башорина Н.В.	1275	Казакова О.Б.	1252	Петров О.А.	1281
Белецкая И.П.	1243	Казакова О.Б.	1260	Рыжакова А.В.	1329
Белозерова А.И.	1275	Кобелев А.И.	1336	Салимова Е.В.	1306
Белозерова А.И.	1336	Коверзанова Е.В.	1329	Торосян С.А.	1314
Бессмертных-Лемён А.Г.	1243	Кузнецов В.В.	1267	Третьяков Н.А.	1275
Бородкин Г.И.	1209	Куковинец О.С.	1306	Третьякова Е.В.	1252
Валиуллина З.Р.	1322	Кулайшин С.А.	1267	Третьякова Е.В.	1306
Веденяпина М.Д.	1267	Липин К.В.	1346	Ункпатэн Д.Д.	1329
Вольева В.Б.	1329	Лобов А.Н.	1260	Усманов Р.А.	1329
Востриков Н.С.	1314	Майзлиш В.Е.	1281	Хуснутдинова Э.Ф.	1260
Галеева А.М.	1322	Масливец А.Н.	1275	Чуркина М.М.	1281
Гималова Ф.А.	1314	Масливец А.Н.	1336	Шубин В.Г.	1209
Гумеров Ф.М.	1329	Махова Н.Н.	1267	Якушев А.А.	1243

Памяти Нэгиси Эйити



6 июня 2021 г. ушел из жизни выдающийся химик-органик, лауреат Нобелевской премии 2010 г. Нэгиси Эйити. Он родился 14 июля 1935 г. в городе Чанчунь (государство Маньчжоу-го), в 1958 г. окончил бакалавриат по направлению «Органическая химия» Токийского университета. До 1960 г. работал в компании Teijin, в которую вернулся в качестве консультанта через 50 лет.

Нэгиси Эйити переехал в США и в 1963 г. получил степень доктора философии по органической химии в Пенсильванском университете. Вернулся в компанию, где проработал до 1966 г. Затем окончательно переехал в США в качестве постдока у Герберта Брауна (лауреат Нобелевской премии по химии 1979 г.), где в 1968 г. получил должность ассистент-профессора.

Несколько лет проработал в Сиракузском университете (1972–1979): с 1976 г. в должности доцент-профессора, а в 1979 г. – вернулся в Университет Пердью на должность полного профессора. С 1999 г. почетный профессор этого университета. В 2018 г. пережил страшную трагедию – автомобильную катастрофу, в которой потерял жену.

Нобелевскую премию профессор Нэгиси получал вместе с профессором Р. Хеком и А. Судзуки (также в свое время был постдоком с Гербертом Брауном) за работы по палладий-катализируемым кросс-сочетаниям в органическом синтезе. Заслуга профессора Нэгиси – вовлечение в кросс-сочетания циклоорганических соединений и осуществление на этой основе синтезов сложных органических молекул. Большое значение для развития палладиевой химии имело издание двухтомника (более 3000 страниц), посвященного Pd-катализируемым реакциям, под его редакцией.

Нельзя не отметить существенный вклад профессора Нэгиси в другую область органической и металлоорганической химии – реакции гидро- и карбометаллирования. Данная область всегда оставалась в круге его интересов и получила в дальнейшем исключительное развитие благодаря использованию катализа.

Лучше всего о профессоре Нэгиси говорит его ответ на вопрос интервьюера о том, что важно для человека в жизни – это здоровье, семья, а для ученого – его исследования. Он раскрыл эту тему и стало ясно, что данные темы связаны между собой, их объединяет труд. Труд для восстановления и сохранения здоровья; труд, чтобы помочь воспитать четырех внуков, свозить каждого в Европу (познакомить с европейской цивилизацией) и свозить в Японию к своим корням. Нужно было совершить много путешествий и большую часть он успел сделать. И, наконец, труд во благо науки. Тем более, Нобелевская премия расширила его возможности, и он вплотную занялся асимметрическим катализом. Он упомянул хобби, но отметил, что «*ultimate goal*» сделать так, чтобы работа стала твоим увлечением.

Нэгиси Эйити дважды посетил нашу страну и участвовал в конференциях в Москве и Санкт-Петербурге.

В заключение отмечу, он много лет работал в США и, получив там различные премии и безусловное признание, предпочел остаться гражданином Японии. Нам трудно оценить, чем он при этом пожертвовал, но похоронен он будет дома, в Японии, хотя университет Пердью гордится двумя нобелевскими лауреатами – учителем и учеником, которым поставлены два памятника.

И.П. Белецкая

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Посвящается памяти академика В. А. Коптюга (1931–1997)

УДК 547.7 + 547.52 + 54-41

ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ И ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ФТОРИРОВАНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ: ВКЛАД В «ЗЕЛЕНУЮ» ХИМИЮ

© 2021 г. Г. И. Бородкин^{a, b, *}, В. Г. Шубин^a

^a ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН»,
Россия, 630090 Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 9

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

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

Поступила в редакцию 20.04.2021 г.

После доработки 15.05.2021 г.

Принята к публикации 18.05.2021 г.

Проведен анализ литературных данных по электрофильному и окислительному фторированию гетероциклических соединений в рамках подходов «зеленой» химии. Особое внимание уделено рассмотрению механизма реакций и проблеме селективности.

Ключевые слова: электрофильное и окислительное фторирование, механизмы реакций, селективность, F₂, XeF₂, OF-, NF-реагенты, гетероциклические соединения, «зеленая» химия

DOI: 10.31857/S0514749221090019

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

1. ПРИНЦИПЫ «ЗЕЛеноЙ» ХИМИИ
 2. ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫЕ ФТОРИРУЮЩИЕ РЕАГЕНТЫ
 3. ВЫБОР РАСТВОРИТЕЛЯ
 4. СПОСОБЫ АКТИВАЦИИ РЕАКЦИИ ФТОРИРОВАНИЯ
 5. ФТОРИРОВАНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ F₂
 6. ФТОРИРОВАНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ XeF₂
 7. ФТОРИРОВАНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ OF-РЕАГЕНТАМИ
 8. ФТОРИРОВАНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ NF-РЕАГЕНТАМИ
 - 8.1. ФТОРИРОВАНИЕ ПЯТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ
 - 8.2. ФТОРИРОВАНИЕ ШЕСТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ
 - 8.3. ФТОРИРОВАНИЕ АННЕЛИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ
 9. ФТОРИРОВАНИЕ NF-РЕАГЕНТАМИ В ОТСУТСТВИЕ РАСТВОРИТЕЛЯ
 10. ФТОРИРОВАНИЕ С УЧАСТИЕМ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ
 11. ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЕ АНОДНОЕ ФТОРИРОВАНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
 12. ФОТОКАТАЛИТИЧЕСКОЕ ФТОРИРОВАНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
- ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

Фторированные гетероциклические производные важный класс органических соединений, которые находят широкое практическое применение в качестве лекарственных средств, пестицидов, жидких кристаллов, красителей, материалов для электроники, полимеров и препаратов для диагностики различных заболеваний. Известно, что примерно 30% всех агрохимикатов и 20% фармацевтических препаратов содержат атом фтора. Среди них особое место занимают фторированные гетероциклические соединения [1–10]. Включение атома фтора в молекулу влияет на растворимость, липофильность и биологическую активность гетероциклического соединения [11, 12]. Другим хорошо установленным эффектом фторирования является увеличение метаболической стабильности лекарственного препарата [13]. Использование гетероциклических соединений в медицинской химии и других упомянутых выше областях позволяет считать разработку новых селективных и экологически приемлемых методов введения фтора в гетероциклическое соединение «горячей точкой» современной органической химии [14–17]. Целью данного обзора является критическое рассмотрение достижений в области «зеленых» методов фторирования гетероциклических соединений.

1. ПРИНЦИПЫ «ЗЕЛеноЙ» ХИМИИ

«Зеленая» химия и ее принципы [18] требуют использования экологически приемлемых реагентов, растворителей и создания новых методов фторирования гетероциклических соединений, включая энергосберегающие технологии. В 1990 г. предложено 12 принципов «зеленой» химии [18]. Эти принципы включают концепции атом-экономии и уменьшение отходов, использование экологически приемлемых растворителей, вспомогательных веществ и их минимизацию, энергосбережение, использование возобновляемого сырья, разработку наименее опасных для здоровья продуктов и химических процессов для предотвращения несчастных случаев. Степень «зелености» процесса определяет E -фактор как отношение массы всех побочных продуктов реакции к массе целевого продукта [19]. Атомная эффективность определяется как отношение молярной массы целевого продукта к сумме молярных масс всех остальных

продуктов в стехиометрическом уравнении. Хотя 12 принципов являются полезной основой для создания экологически приемлемых методов синтеза фторированных гетероциклических соединений, следует полагать, что они не являются независимыми и в комплексе трудно достижимыми даже при использовании прямого метода фторирования [20].

2. ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫЕ ФТОРИРУЮЩИЕ РЕАГЕНТЫ

На протяжении многих десятилетий в качестве реагента для электрофильного фторирования органических соединений использовали элементарный фтор [12, 21–23]. Хотя F_2 отвечает принципу атом-экономии, однако этот реагент небезопасен, очень активен и агрессивен по отношению ко многим материалам. Кроме того, он не обладает необходимой для синтеза селективностью. Даже в присутствии кислот и при низких температурах часто не удается провести селективное фторирование гетероциклических соединений [21]. Превращение C–H связи в C–F с использованием F_2 – высоко экзотермический процесс ($\Delta H = -430.5$ кДж/моль), поэтому безопасность и контроль температуры таких процессов имеет первостепенное значение, особенно при масштабировании [24]. Частично эта проблема решается разбавлением фтора инертным газом, использованием низких температур и повышением эффективности перемешивания. Предпочтительным также является применение проточных реакторов и, в частности, микрореакторной техники. Микрореакторы имеют значительную привлекательность при проведении высоко экзотермических процессов прямого фторирования, т.к. количество F_2 в зоне реакции невелико, что увеличивает безопасность, возможность хорошего смешивания реагирующих веществ и приводит к повышению селективности, увеличению конверсии и выхода продукта [25].

В последние 50–60 лет был предложен ряд кислородсодержащих фторирующих агентов ($AcOF$, CF_3OF , $FCIO_3$, $CsSO_4F$) [12, 21, 26]. Однако большая часть из них недостаточно устойчива, токсична и обычно требует использования F_2 при их приготовлении *in situ*. Дифторид ксенона – весьма активный реагент фторирования и так же, как F_2 , отвечает принципу атом-экономии. XeF_2 более

удобен в работе, чем F_2 и OF-реагенты, поскольку представляет собой кристаллическое вещество, которое можно взвешивать на воздухе, а реакции проводить в стеклянной аппаратуре, тем не менее он довольно токсичен и дорог [12, 21]. Дифторид ксенона, как и фтор, является сильным окислителем, что затрудняет электрофильное фторирование гетероциклических соединений и приводит к побочным продуктам. При комнатной температуре XeF_2 реагирует с рядом растворителей, в частности с CH_2Cl_2 и $CHCl_3$, что дает продукты обмена хлора и атома водорода на фтор [27].

Одним из основных достижений в области синтетической фторорганической химии за последние 30 лет стало использование NF-реагентов, которые стали широко применяться в электрофильном фторировании гетероциклических соединений [12, 21, 28]. NF-реагенты являются кристаллическими веществами и имеют преимущество перед O-фтор-реагентами по стабильности, экологичности и безопасности работы с ними. Основными недостатками этих реагентов являются преимущественное использование элементного фтора для их синтеза, относительно низкое содержание «активного» фтора и образование отходов после фрагментации NF-реагента (низкий *E*-фактор). Среди NF-реагентов для введения атома фтора в гетероциклическое соединение в основном использовали *N*-фторбис(фенилсульфонил)амин (NFSI, **1**), бистетрафторбораты 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazониабцикло[2.2.2]октана (Selectfluor, FTEDA- BF_4 , **2**), 1-гидрокси-4-фтор-1,4-дiazониабцикло[2.2.2]октана (Accufluor, **3**) и *N*-фтор-2,4,6-триметилпиридиния трифлат (NF-TMPy, **4**) (рис. 1), причем наиболее популярными оказались реагенты NFSI и Selectfluor [10, 29–43].

Selectfluor по активности превосходит Accufluor и нейтральный реагент NFSI [44]. Появление

Selectfluor представляет собой вежу во фторорганической химии вследствие исключительной устойчивости к кислороду воздуха и влаге, термической стабильности, растворимости в воде и обычных органических растворителях, что делает его применение универсальным и удобным для пользователя.

3. ВЫБОР РАСТВОРИТЕЛЯ

«Зеленая» химия и ее принципы диктуют разработку новых или усовершенствования уже известных методов фторирования гетероциклических соединений. Один из 12 принципов «зеленой» химии предполагает использование безопасных растворителей и вспомогательных веществ. Использование растворителей также влияет на некоторые другие принципы, и поэтому неудивительно, что в настоящее время возросло число исследований в области применения более экологически чистых альтернативных растворителей. Поскольку объем используемых растворителей при проведении реакций обычно достаточно высок, это влияет на ряд параметров «зеленой» химии: повышенное содержание отходов, токсичность, увеличение массового баланса (*E*-фактор), низкая энергоэффективность. К настоящему времени опубликовано несколько обобщенных рекомендаций по выбору растворителей [45]. На рис. 2 приведены наиболее широко используемые растворители для электрофильного фторирования гетероциклических соединений и проведено их сопоставление по суммарному индексу *S*, учитывающему токсичность, безопасность и влияние на окружающую среду [45]. Растворители, имеющие индекс *S* ниже 7, не рекомендованы или ограниченно рекомендованы к использованию в химических процессах.

Выбор «зеленого» растворителя для фторирования гетероциклических соединений часто

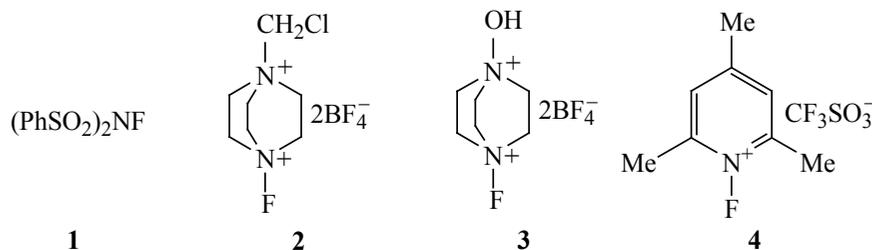


Рис. 1. NF-реагенты

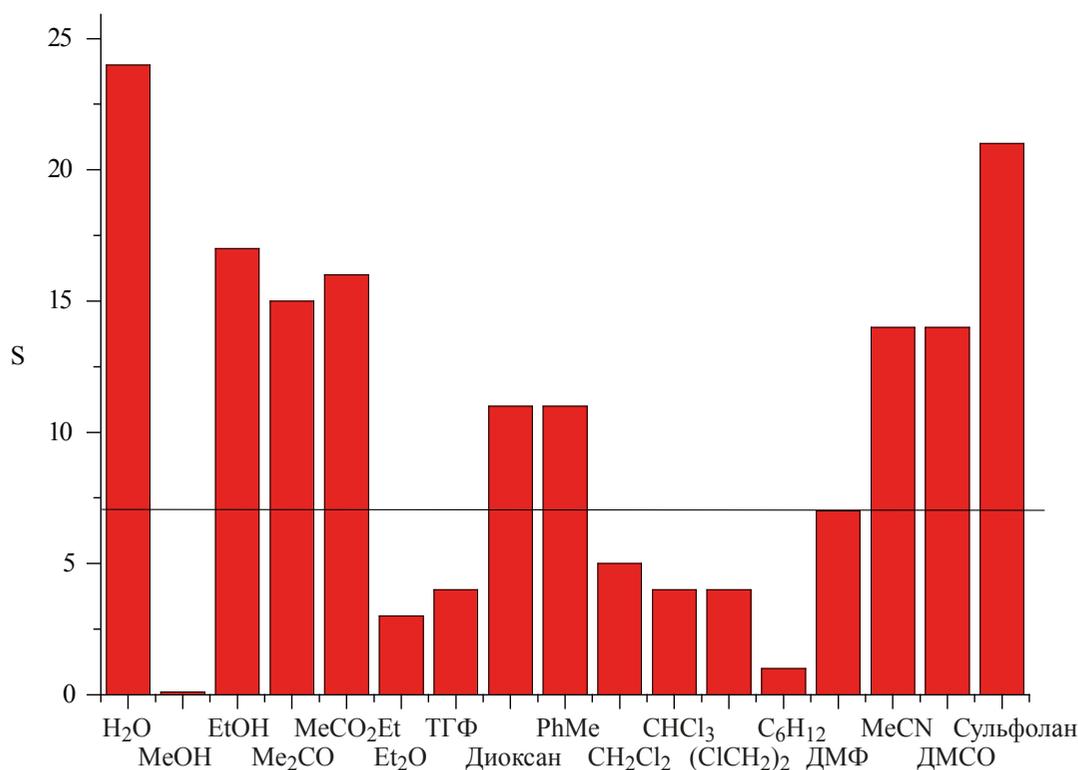


Рис. 2. Суммарный индекс S, учитывающий токсичность растворителей, их безопасность и влияние на окружающую среду

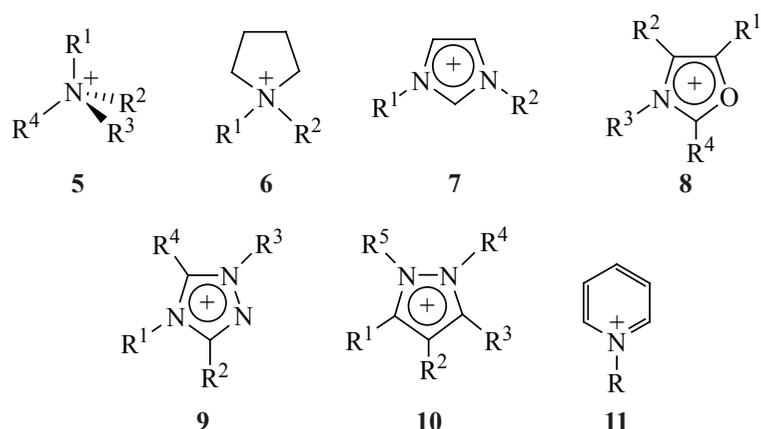
является компромиссом в ряду ограничений. Уникальным растворителем среди используемых для электрофильного фторирования органических соединений является вода. Методы создания сложных органических молекул, включая фторирование гетероциклических соединений, часто далеки от использования водной среды, что обусловлено, в частности, низкой растворимостью ряда гетероциклических соединений в воде. Помимо экологической безопасности, вода имеет ряд преимуществ перед другими растворителями: относительная дешевизна, высокая диэлектрическая проницаемость, способность к образованию сильных водородных связей, что влияет на эффективность и селективность фторирования. В настоящее время использованию воды и водных сред для введения атома фтора в гетероциклические соединения уделяется значительное внимание [35, 46].

В качестве альтернативы обычным растворителям для проведения химических процессов, включая синтез фторированных гетероциклов [47, 48], широко используются ионные жидкости (ИЛ), состоящие из органических катионов и анионов. Среди них чаще всего применяют аммониевые **5**,

пирролидиниевые **6**, имидазолиевые **7**, оксазолиевые **8**, триазолиевые **9**, пиразолиевые **10** и пиридиновые **11** соли (рис. 3).

В качестве анионов в составе ионной жидкости фигурируют как «моноядерные» анионы [Cl⁻, Br⁻, NO₃⁻, BF₄⁻, PF₆⁻, AlCl₄⁻, SbF₆⁻, ZnCl₃⁻, CuCl₂⁻, SnCl₃⁻, CH₃SO₃⁻, CF₃SO₃⁻, CF₃CO₂⁻, ClO₄⁻, (CF₃SO₂)₂N⁻], так и «би- и полиядерные» анионы (Al₂Cl₇⁻, Al₃Cl₁₀⁻, Fe₂Cl₇⁻, Sb₂F₁₁⁻, Au₂Cl₇⁻). Ионные жидкости обладают уникальным комплексом свойств, приближающих их к «зеленым» растворителям: высокая термическая устойчивость (400°C и выше), возможность использования в широком температурном интервале (> 500°C), высокие полярность, электрическая проводимость, химическая и электрохимическая устойчивость, низкая летучесть, малая токсичность [21]. Первое использование ИЛ для введения атома фтора в гетероциклические соединения приведено в работе [49] на примере фторирования дибензофурана NF–фтор реагентом Selectfluor и ионной жидкости [Emim][OTf].

Механохимический синтез и проведение фторирования без растворителя является важной аль-



$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 = H, \text{Alk}, \text{All}, \text{Bn}, \text{Ar}$ и др.

Рис. 3. Катионы ионных жидкостей

тернативой традиционным методам. Такой подход широко используется для синтеза гетероциклических соединений [50–53].

4. СПОСОБЫ АКТИВАЦИИ РЕАКЦИИ ФТОРИРОВАНИЯ

Проблемы энергетического кризиса и загрязнения окружающей среды привели к разработке новых технологий активации химических реакций, таких как микроволновый (MV) нагрев [54–56] и сонохимия [54]. Использование микроволнового излучения значительно сокращает время реакции, экономит энергию, улучшает «E-фактор» за счет увеличения выхода, селективности реакции и может применяться в условиях проведения реакции в отсутствие растворителя. Специфическое микроволновое воздействие может привести к перегреву растворителя при атмосферном давлении, избирательному нагреву реагентов, гетерогенных катализаторов, способных к эффективному поглощению MV и созданию микроскопических горячих точек [56]. Недавним трендом в этой области является использование MV в сочетании с ионными жидкостями в качестве растворителя, соразтворителя или катализатора [57]. Благодаря ионной природе, ИЛ эффективно взаимодействуют с микроволновым излучением, что приводит к быстрому нагреву реакционной смеси и высоким выходам продукта. Синергетическая комбинация MV с ИЛ имеет большой потенциал и в перспективе может удовлетворить растущий спрос на экологически безопасные химические процессы.

Другим нетрадиционным методом активации химических реакций является ультразвук [54]. Использование этого источника энергии также увеличивает селективность реакции, уменьшает время процесса, а приборы просты в эксплуатации. Ультразвук может быть разделен на 3 основные области: низкочастотный мощный (20–100 кГц), высокочастотный средней мощности (100 кГц–1 МГц) и высокочастотный ультразвук малой мощности (1–10 МГц). Диапазон от 20 кГц до 1 МГц используется в сонохимии. Как и применение микроволнового излучения в сочетании с ионными жидкостями в качестве реакционной среды, ультразвуковая активация во многих случаях приводит к повышению выхода, скорости и селективности реакции или даже к изменению ее механизма [58]. Ультразвуковая активация широко используется в синтезе гетероциклических соединений, например, [59, 60].

Важным методом активации гетероциклических соединений является использование электрического тока [61]. Электрохимическое фторирование имеет некоторые преимущества по сравнению с обычными химическими методами: процесс может быть проведен в относительно мягких условиях и легко контролируется приложенным электрическим током, использование электричества в качестве окислителя позволяет увеличить селективность, использовать безопасные реагенты и сократить образование побочных продуктов. Электрохимическое фторирование различных соединений изучено в основном в органических рас-

творителях, содержащих фторидные соли, такие как $\text{Et}_3\text{N} \cdot n\text{HF}$ ($n = 2-5$) и $\text{Et}_4\text{NF} \cdot n\text{HF}$ ($n = 3-5$) [62]. Некоторые фторидные соли, например, $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$, можно повторно использовать после простой перегонки. Поскольку потенциал окисления аниона фтора довольно высок, фторирование обычно осуществляется через промежуточное образование катиона или катион-радикала субстрата (схема 1) [61, 62].

Ионные жидкости вследствие хорошей электропроводности и термостойкости оказались перспективным классом растворителей для электрохимического фторирования органических соединений [62, 63]. Возможность широкого варьирования комбинаций катионов и анионов позволяет использовать ИЛ в большом диапазоне токов. Некоторые аспекты электрохимического фторирования гетероциклических соединений были обобщены [12, 61, 62].

Одним из перспективных способов синтеза фторированных гетероциклических соединений является использование фотокатализа [64]. Фотокатализ является «зеленым» методом функционализации органических соединений, поскольку активация достигается действием фотона и не приводит к образованию вредных для окружающей среды отходов. При фотокатализе происходит поглощение кванта света катализатором, взятом, как правило, в малых стехиометрических количествах, а не субстратом. Мягкая активация катализатором может быть достигнута при фотокатализе даже при использовании видимого света (> 400 нм). Область фотокатализа весьма интенсивно развивается [64–69].

5. ФТОРИРОВАНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ F_2

Атомная эффективность фторирования гетероциклических соединений определяется, прежде всего, селективностью процесса, которая существенно зависит от структуры субстрата и фторирующего реагента. Благодаря высокой ре-

акционной способности, газообразный фтор является одним из наиболее активных фторирующих реагентов, но не обладает достаточной селективностью [21]. Так, прямое фторирование кумарина F_2/N_2 в кислой среде приводит к сложной смеси продуктов [70]. Аналогично при фторировании хинолина F_2/N_2 в H_2SO_4 образуется несколько продуктов, а их соотношение существенно зависит от степени конверсии субстрата, причем введение заместителей в ароматическое кольцо хинолина позволяет повысить селективность процесса, при этом направление вхождения атома фтора соответствует электрофильному характеру реакции [71]. Фторирование 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона F_2/N_2 в MeCN дает смесь моно- и дифторированных по положению 5 продуктов в соотношении 2:1 [72]. В присутствии кислот Бренстеда или Льюиса связь F–F поляризуется, и наиболее вероятным механизмом фторирования F_2 является электрофильное замещение атома водорода на атом фтора. Хотя кислоты Льюиса не являются экологически приемлемыми реагентами, их использование в некоторых случаях дает возможность повысить селективность фторирования. Так, фторирование 4-гидрокси-6-метокси-1,5-нафтиридина элементарным фтором в H_2SO_4 протекает достаточно селективно по *орто*-положению к группе OH с образованием 3-фтор-4-гидрокси-6-метокси-1,5-нафтиридина (выход 41%) [73]. Действием F_2 , разбавленным N_2 , в HCO_2H на 3-ацетилдигидрофуран-2(3*H*)-он получен 3-ацетил-3-фтордигидрофуран-2(3*H*)-он с выходом 83% [74]. Использование смеси фтора с инертным газом (N_2 или He) при низких температурах повышает селективность процесса. Фторирование флавонов **12** газообразным фтором, разбавленным азотом, при низкой температуре осуществляется достаточно селективно и с хорошими выходами (схема 2) [75].

N-Фторирование Na-солей производных пиразола **14**, **15** смесью F_2/N_2 при температуре $-60 \div -70^\circ\text{C}$ в MeOH в присутствии NaF также проходит селективно (схема 3) [76].

Использование проточного реактора при введении газообразного фтора увеличивает поверхность контакта газ–жидкость и может привести к увеличению селективности фторирования и повышению *E*-фактора. Примером может служить

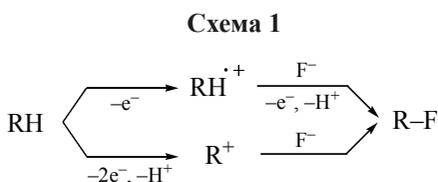
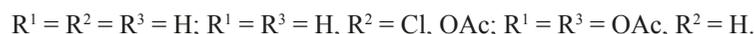
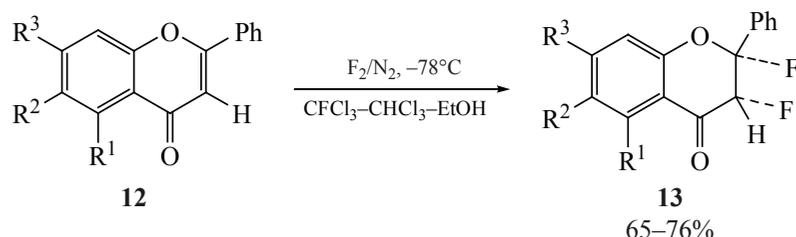


Схема 2



фторирование цитозина **18** смесью F_2/N_2 в HCO_2H (схема 4) [77].

Использование низких температур и кислых сред, а также проточной системы позволяет повысить селективность фторирования газообразным фтором, причем селективность в значительной степени определяется структурой субстрата.

6. ФТОРИРОВАНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ XeF_2

Применение XeF_2 в качестве фторирующего реагента гетероциклических соединений осложняется его склонностью к реакциям окисления. Так, тиантрен **21** с окислительным потенциалом 1.56 В в присутствии $Al[OC(CF_3)_3]_3$ количественно окисляется до катион-радикала тиантрена **22** [78]. При действии XeF_2 на 2-*n*-толил-1,3,2-диоксаборолан **23** в $CHCl_3$ образуется смесь продуктов, вовлекающая предположительно образование катион-радикалов по механизму SET [79]. Подобно этому, при фторировании XeF_2 трис-*O*-ацетил-*D*-глюколя **24**

или ацетилированного мальтозилфторида **25** образуется смесь изомерных продуктов присоединения фтора по двойной связи [80, 81]. Более селективно и с высокими выходами протекает замена металлоорганического фрагмента на атом фтора при взаимодействии XeF_2 с гетероциклами **26** и **27** (рис. 4) [82, 83].

Использование XeF_2 в качестве фторирующего реагента виндолина **28** при низких температурах привело к получению хиноидного продукта **29**, содержащего атом фтора в индольном фрагменте (схема 5) [84].

Фторирование бис(1-динитрометил-3-нитро-1,2,4-триазол-5-ила) (**30**) XeF_2 в $MeCN$ протекает по боковой цепи достаточно селективно (схема 6) [85].

Аналогично при взаимодействии калиевых солей дианионов **32**, **33** с XeF_2 фторирование осуществляется по боковой цепи с образованием дифторидов **34**, **35** (схема 7) [86, 87].

Схема 3

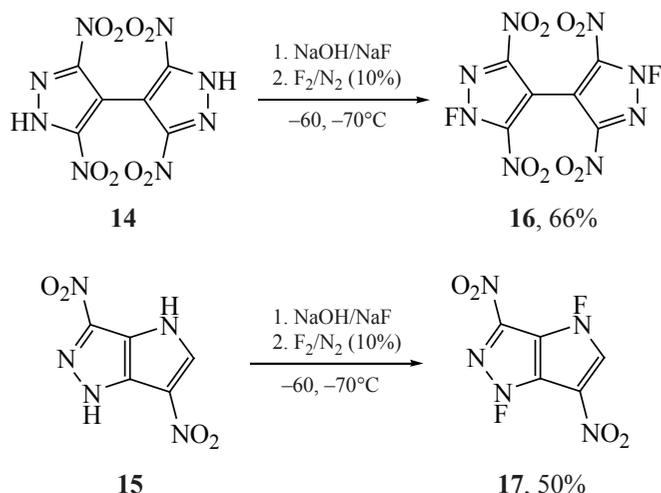
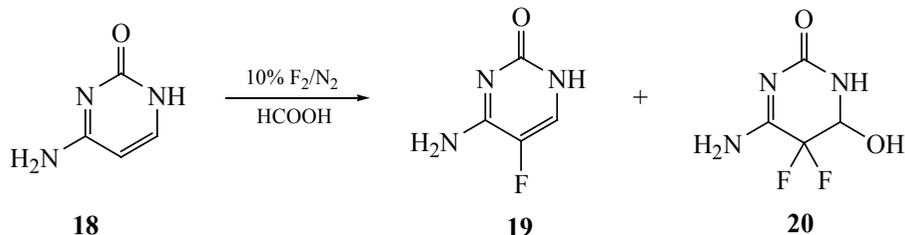


Схема 4



Фторирование в бане

Фторирование в проточном,
реакторе

19 20

38% 44 : 56

66% 93 : 7

Предложен эффективный метод синтеза дифторэфиров **36** действием $\text{XeF}_2\text{-HF/Py}$ на гетарилкетоны или альдегиды **37** (схема 8) [88]. Выходы дифторэфиров **36** падают при увеличении стерического объема алкильного заместителя в 3-RCO замещенных хинолина ($\text{R} = \text{Me}$, 87%; Et , 68%; $i\text{-Pr}$, 39%), а в случае $\text{R} = t\text{-Bu}$ конверсия составляет менее 5%.

Окислительным фторированием 2-пиридилдифенилфосфина (**38**) XeF_2 получен дифторфосфоран **39** с высоким выходом (схема 9) [89].

Подобное окислительное присоединение двух атомов фтора к As наблюдали при действии избыт-

ка XeF_2 на тетра(*трет*-бутил)фталоцианинатоарсенат(III) в CH_2Cl_2 [90].

Как видно из приведенных выше данных, фторирование реагентом XeF_2 осуществляется не всегда селективно (низкий *E*-фактор), а в ряде случаев в качестве растворителя используется CH_2Cl_2 , который нельзя отнести к «зеленым» растворителям.

7. ФТОРИРОВАНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ OF-РЕАГЕНТАМИ

В течение последних двух десятилетий для введения атома фтора в гетероциклические соединения использован ряд OF-реагентов: OF_2 , CF_3OF , AcOF , FClO_3 , $\text{CF}_2(\text{OF})_2$, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{F}$, CsSO_4F .

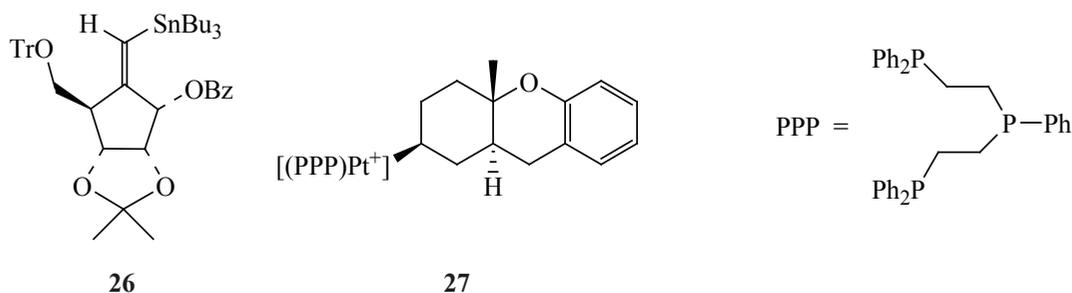


Рис. 4. Структуры металлоорганических соединений

Схема 5

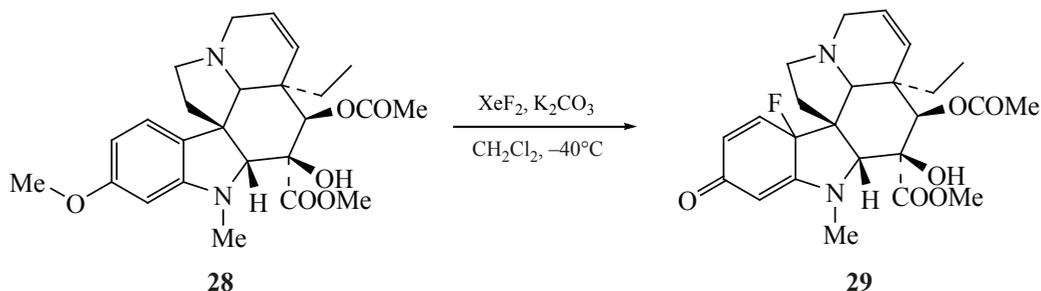


Схема 6

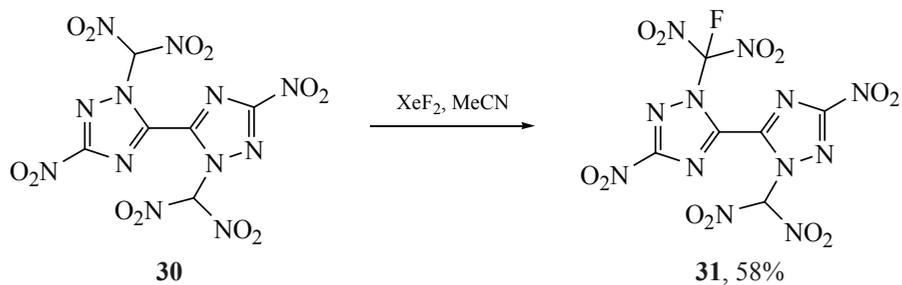


Схема 7

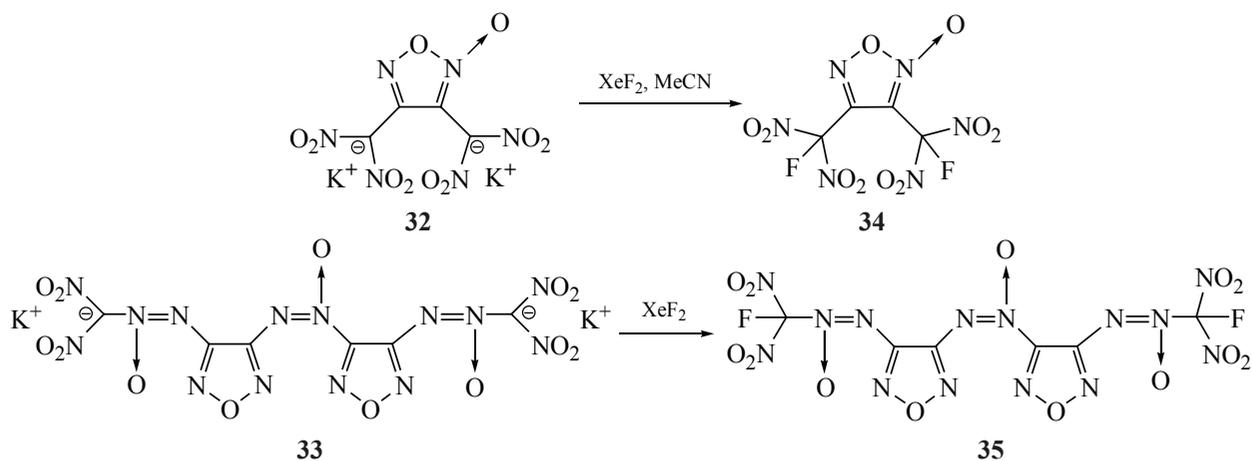
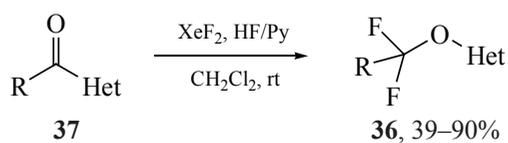


Схема 8



R = H, Me, Et, *i*-Pr, Ph;

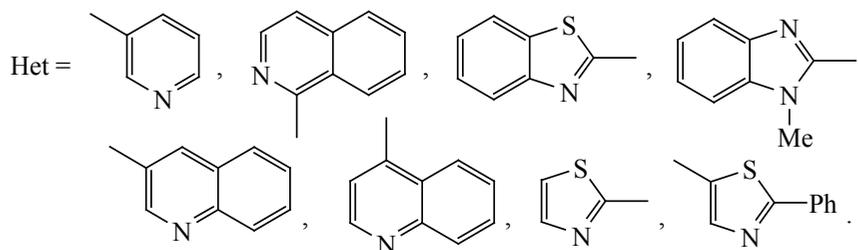


Схема 9

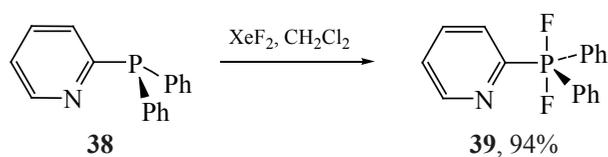
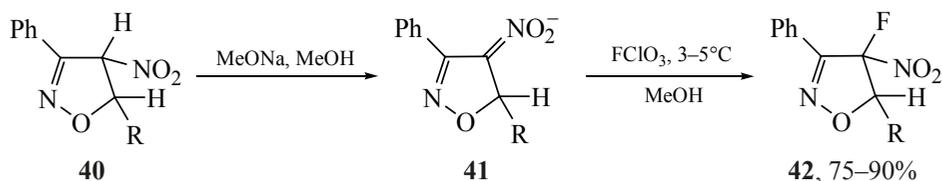
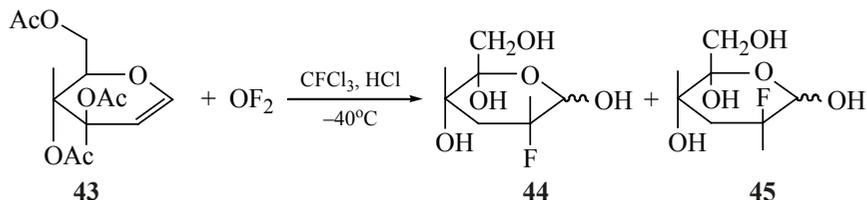


Схема 10



R = Me, Et, XC₆H₄ (X = H, 4-MeO, 4-Br, 4-NO₂, 3-F).

Схема 11



Большинство из них недостаточно стабильны, токсичны и обычно готовятся с использованием F₂ и доступных реагентов непосредственно перед применением. Фторирование 4-нитроизоксазолиновых солей FClO₃ в MeOH осуществляется достаточно селективно и с высокими выходами (схема 10) [91].

Прямое фторирование 3,4,6-три-О-ацетил-Д-глюкала **43** реагентом OF₂ при -40°C дает изомерные 2-деокси-2-фтор-Д-глюкозы **44**, **45** (схема 11) [92]. С использованием [¹⁸F]OF₂ синтезированы меченные ¹⁸F производные.

Реакцией О-ацетилированных 2-фторгликолов **46** с AcOF получены 2-деокси-2,2-дифторгликозильные производные **47** (схема 12) [93].

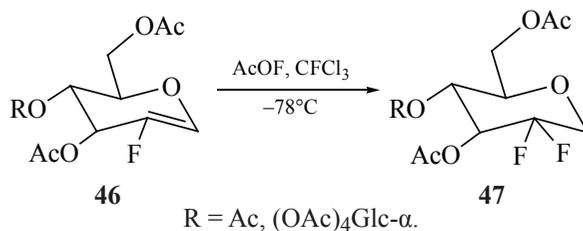
Ацетилгипофторид позволяет ввести ацетокси-

группу благодаря предварительному электрофильному присоединению атома фтора к атому азота цикла с последующим отщеплением HF (схема 13) [94]. Этим способом был получен ряд производных бипиридинового, фенантролинового и терпиридинового рядов.

Хиральные сультамы **51** и **52** предварительно обрабатывали NaN в ТГФ, а затем фторировали FClO₃, при этом получены оптически активные N-фторсультамы **53** и **54** с выходом 69 и 74% соответственно (схема 14) [95].

Показано, что региоселективность фторирования дибензофурана реагентом CsSO₄F близка к таковой для NF-реагентов, тогда как при использовании XeF₂ доля 3-фторизомера выше и достигает 53% (схема 15) [96].

Схема 12



R = Ac, (OAc)₄Glc-α.

Схема 13

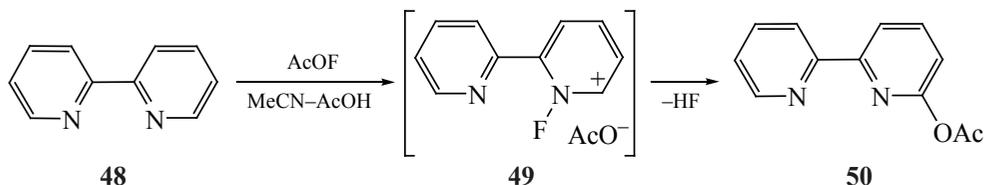


Схема 14

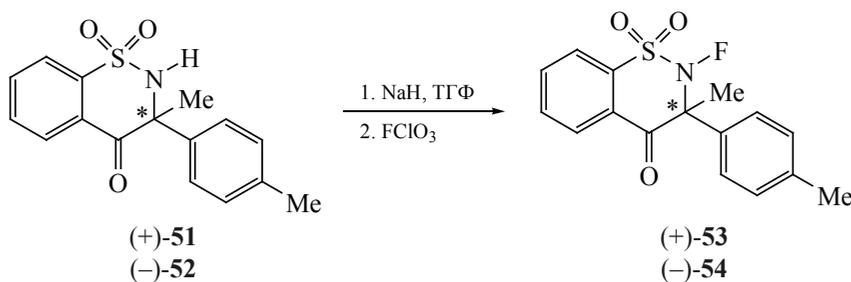
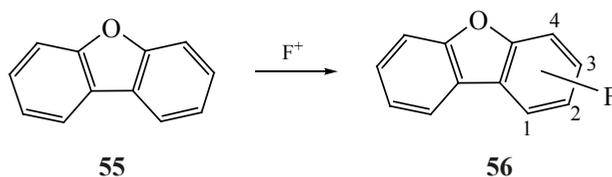


Схема 15



Таким образом, прямое фторирование гетероциклических соединений OF-реагентами обычно осуществляется при низких температурах и при использовании F_2 для их синтеза, что не отвечает принципам «зеленой химии». Кроме того, не всегда достигается высокая селективность реакции, а иногда фторированный продукт вступает в дальнейшие превращения с образованием нефторированных продуктов.

8. ФТОРИРОВАНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ NF-РЕАГЕНТАМИ

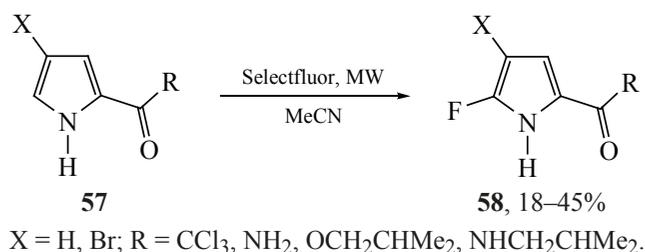
Разработка стабильных и относительно нетоксичных NF-реагентов обеспечило альтернативу традиционным электрофильным реагентам F_2 , XeF_2 , а также OF-реагентам и имело решающее значение для создания селективных и экологически приемлемых методов синтеза фторированных гетероциклических соединений. Региоселективность фторирования гетероциклических соединений NF-реагентами существенно зависит от структуры субстрата и реагента [12, 21, 28, 32, 47, 97, 98].

8.1. ФТОРИРОВАНИЕ ПЯТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Реакция 2,4-замещенных пирролов **57** с Selectfluor в MeCN при микроволновом содействии осуществляется селективно в положение 5 пиррольного кольца (схема 16) [99].

Аналогично при микроволновом содействии протекает реакция Selectfluor с 2-циан- и 2-этилкарбокспирролами, выход фторированных по положению 5 продуктов составил 30 и 21% соответственно [100]. При действии BuLi в THF на 1-бензил-3,4-дибромпиррол и затем NFSI удалось селективно заменить один из атомов брома на фтор, выход 1-бензил-3-бром-4-фторпиррола составил 44% [101]. Аналогичная обработка BuLi в THF N-R-пиразолов [R = XC_6Y_4 (X = H, Me, Et, Ph, F, Br), *i*-Pr, *c*-PrCH₂, Ph(CH₂)₂, NMe₂SO₂, TMS(CH₂)₂OCH₂] с последующим фторированием NFSI дает 2-R-5-фторпиразолы с выходом 51–73% [102]. Фторирование производных имидазола **59** реагентом Selectfluor в MeCN осуществляется по незамещенным положениям 4 или 5 цикла с

Схема 16





$R^2 = H, R^1 = H, NHAc, NHCOCF_3$, фталимидо;
 $R^1 = H, R^2 = H, NHAc, NHCOCF_3$, фталимидо.

$R = CH_2OEt, O(CH_2)_2TMS, SO_2NMe_2, Ph$.

Рис. 5. Структуры производных имидазола

удовлетворительными выходами 43–74% (рис. 5) [103].

Исследована эффективность различных защитных групп R в электрофильном фторировании 1-R-2-хлоримидазолов **60** с NFSI через депротонирование *in situ* субстратов 2,2,6,6-тетраметилпиперидиний лития (рис. 5) [104]. Наилучшие выходы 5-фторзамещенных продуктов достигнуты при использовании защитных групп CH_2OEt (55%) и SO_2NMe_2 (54%). Комбинаторный подход с использованием пластин свинца был реализован для селективного фторирования производного пиразола **61** реагентом Accufluor (схема 17) [105].

Пиразолы **63**, синтезированные *in situ* конденсацией кетонов **64** с арилгидразинами, селектив-

но фторируются Selectfluor в положение 4 кольца (схема 18) [106].

Фторирование аминопиразолов **66** Selectfluor в сухом MeCN осуществляется селективно и с высоким выходом (80–92%) с образованием дифторпроизводных **67** (схема 19) [107].

В отличие от этого фторирование 3,5-диарилпиразолов **68** [Ar = XC_6H_4 (X = H, 2-MeO, 3-MeO, 4-MeO, 3-CF₃, 4-CF₃, 4-Br, 4-Cl)] Selectfluor в MeCN при микроволновой активации осуществляется неселективно и приводит к образованию моно- и дифторзамещенных по положению 4 пиразолов [108]. Электрофильное фторирование Selectfluor пиразолов **69** неожиданно протекает с разрывом связи C–CH₂X (схема 20) [109].

Схема 17

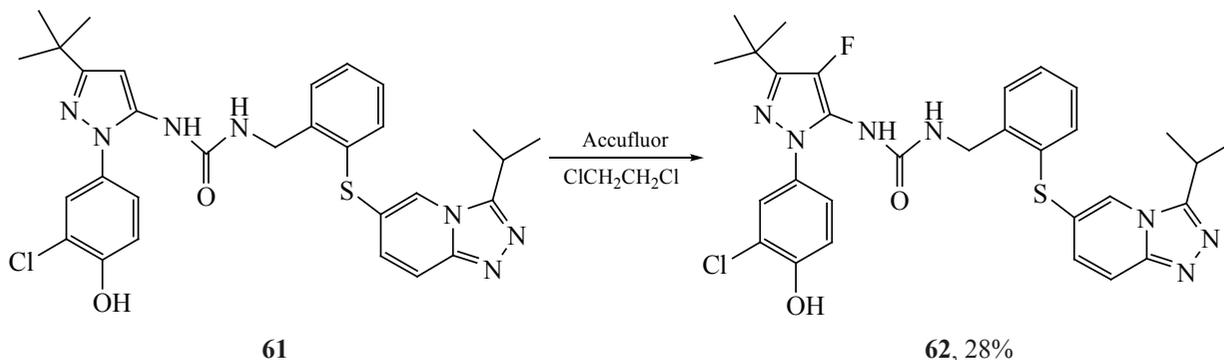


Схема 18

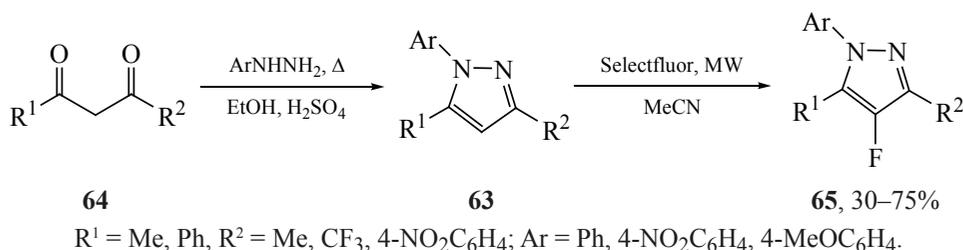
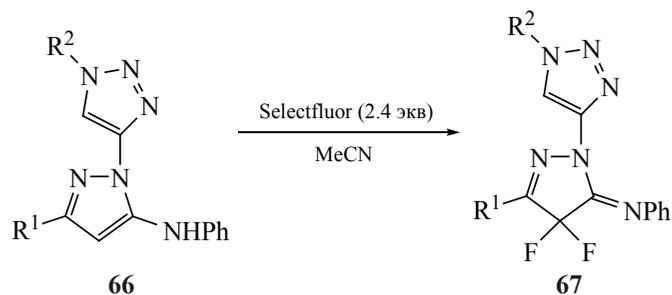


Схема 19



$R^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4; R^2 = \text{XC}_6\text{H}_4$ (X = H, Et), 2,4- MeOC_6H_3 , 2,4- FC_6H_3 , 2-Cl,3- MeC_6H_3 .

3,5-Дифенилпиразол при взаимодействии с Selectfluor (2 экв) в кипящем с MeCN в атмосфере N_2 дает 4,4-дифтор-3,5-дифенил-4H-пиразол как основной продукт с выходом 74% [110]. Асимметрическое фторирование реагентом NFSI 3- R^1 -4- R^2 -1-фенил-1H-пиразол-5(4H)-онов **71** [$R^1 = \text{X-C}_6\text{H}_4$ (X = H, 4-Me, 4-MeO, 4-Br); $R^2 = \text{Bn}$, $\text{CH}_2=\text{CH-CH}_2$, $\text{CH}\equiv\text{C-CH}_2$, 1-нафтил, $\text{X-C}_6\text{H}_4$ (X = H, 2-Me, 3-Me, 4-MeO, 4- CF_3 , 4-F)], катализируемое хином, привело к оптически активным 3- R^1 -4- R^2 -4-фтор-1-фенил-1H-пиразол-5(4H)-онам с отличными выходами (84–98%) и высокой энантиоселективностью (35–81%, *ee*) [111]. Фторирование реагентом Selectfluor 3,5-диарил-изоксазолов **72** (арил = Ph, 4- MeC_6H_4 , 4- MeOC_6H_4 , 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$, 4- ClC_6H_4) (сульфолан, 120°C) дает 3,5-диарил-4-фторизоксазолы с выходами 16–44%

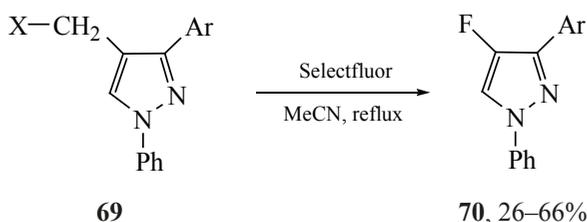
[112]. Разработан эффективный метод синтеза оптически активных фторированных изоксазолов-5(4H)-онов **73** с использованием NFSI (схема 21) [113].

Серия алканоидных катализаторов протестирована в синтезе оптически активного 4-бензил-4-фтор-3-фенилизоксазол-5(4H)-она **76** действием NFSI на 4-бензил-3-фенилизоксазол-5(4H)-он **77** (схема 22) [114].

Фторированные пиразолонны **78** синтезированы однокоршковым (one-pot) методом с использованием в качестве катализатора 1,4-дизабицикло[2.2.2]октана (DABCO) и реагента NFSI (схема 23) [115].

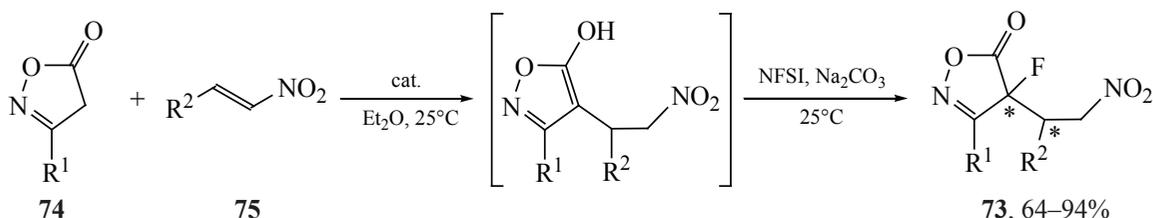
Фторирование кислот **83** Selectfluor в водно-бензольной среде в присутствии AgNO_3 осуществляется через декарбоксилирование с получением

Схема 20



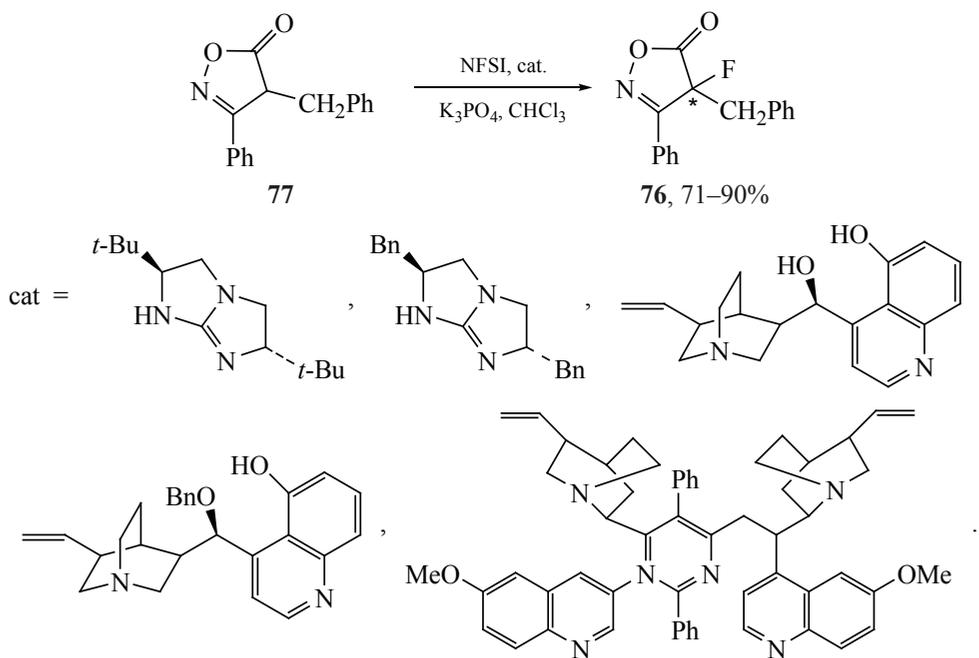
X = OH, F, N_3 , NHMe; Ar = XC_6H_4 (X = H, 4-MeO, 4- NO_2).

Схема 21



$R^1 = \text{XC}_6\text{H}_4$ (X = H, Me, MeO, Br, Cl), 1-, 2-нафтил;
 $R^2 = \text{XC}_6\text{H}_4$ (X = H, Me, MeO, PhO, F, Br, Cl), 1-, 2-нафтил, 2-фурил.

Схема 22



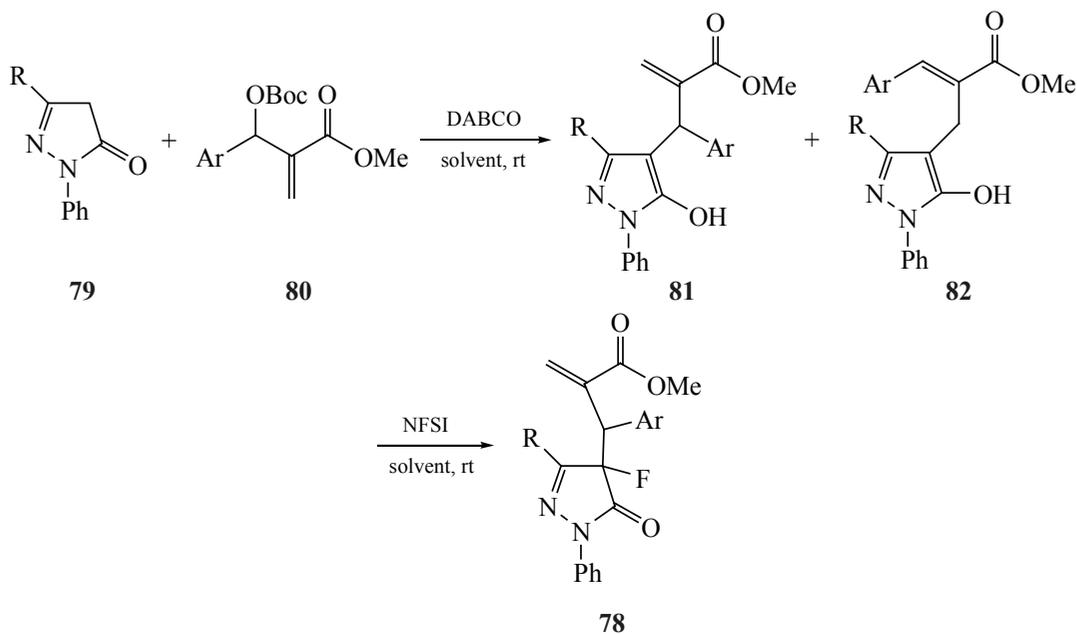
β -фторированных γ -бутиролактонов **84** с выходами 25–88% (схема 24) [116].

Прямое фторирование производных тиофена **85** реагентом Selectfluor осложняется их неполной конверсией (30–90%) и трудностью отделения

фторированных продуктов от исходных соединений (схема 25) [117].

2-(R-Амино)-4-фтортиазолы [R = H, COMe, *t*-BuOCO, PhCH₂OCO, TISO₂, (PhO)₂PO] получены фторированием Selectfluor через декарбосилиро-

Схема 23



R = Me, XC₆H₄ (X = H, MeO, Br, Cl); Ar = XC₆H₄ (X = H, Me, MeO, F, Br, Cl). 1-, 2-нафтил.

Схема 24

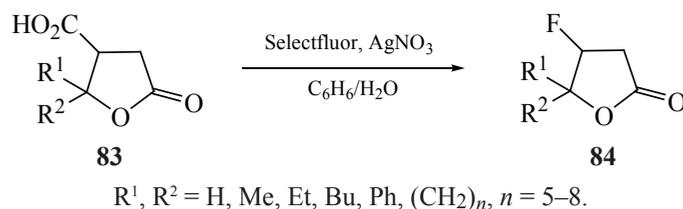


Схема 25

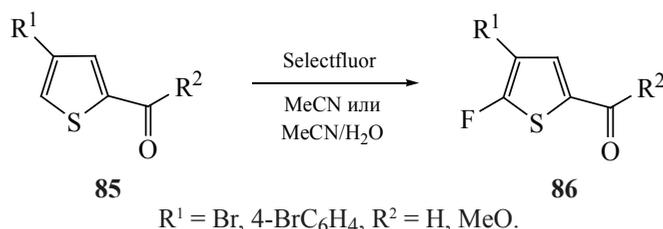
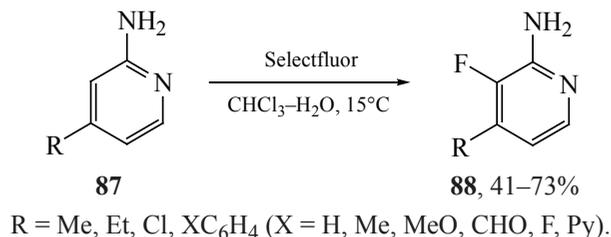


Схема 26



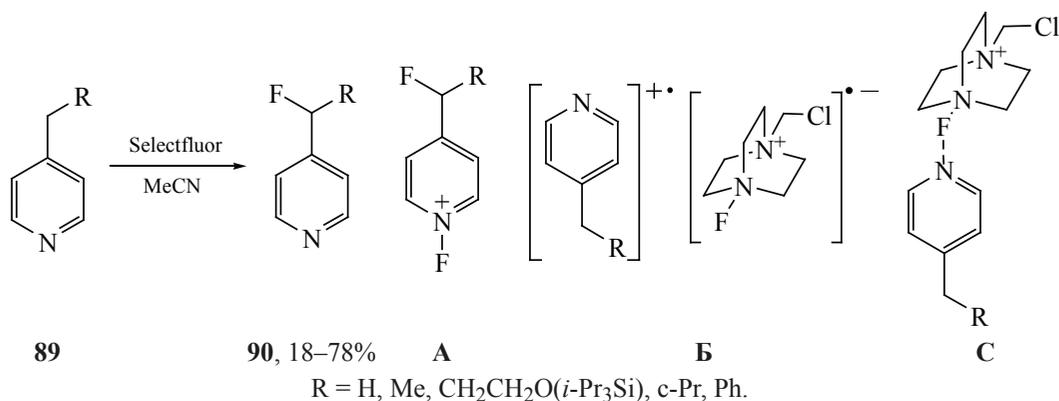
вание 2-(R-амино)тиазол-4-карбоновых кислот в присутствии оснований [118].

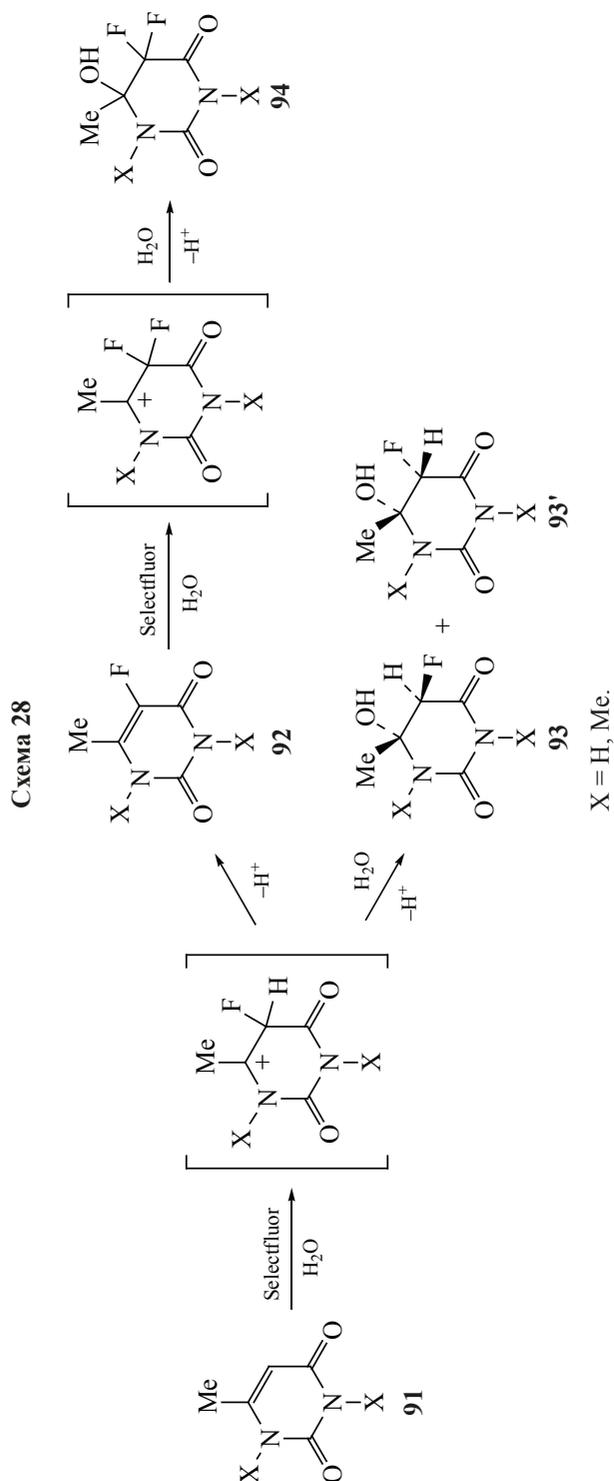
8.2. ФТОРИРОВАНИЕ ШЕСТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Фторирование 2-аминопиридинов **87** реагентом Selectfluor в смеси $H_2O-CHCl_3$ в мягких условиях дает фторпиридины **88** с высокой региоселективностью (схема 26) [119].

Взаимодействием 4-амино-3,6-дихлорпиридин-2-карбоновой кислоты с реагентом Selectfluor в теплой воде с последующей этерификацией и омылением HCl получена 4-амино-3,6-дихлор-5-фторпиридин-2-карбоновая кислота с выходом 31% [120]. Предложен метод селективного бензильного фторирования пиридинов **89** реагентом Selectfluor (схема 27) [121]. Рассмотрено два основных механизма реакции: полярный с образова-

Схема 27

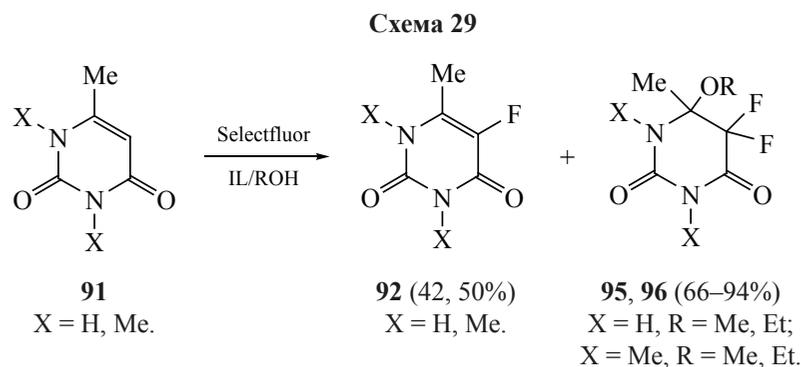




нием интермедиата **A** и одноэлектронный перенос (SET), включающий образование пары **B** или комплекса **C**, и авторы привели аргументы в пользу механизма SET.

Фторирование реагентом Selectfluor 1-R-1,2,3,4-тетрагидропиридинов ($R = \text{PhCH}_2\text{OCO}, t\text{-BuOCO}, n\text{-TISO}_2, 2\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$) в MeOH-MeCN сопровождается присоединением атома фтора и группы MeO по двойной связи с образованием 1-R-2-метокси-3-фтор-1,2,3,4-тетрагидропиридинов [122]. Подобную реакцию наблюдали при взаимодействии Selectfluor с 4-(диарилметил)-1-R-пиперидинами [$R = \text{Ms}, \text{Bs}, \text{Ts}; \text{Ar} = 4\text{-XC}_6\text{H}_4$ ($X = \text{H}, \text{MeO}, \text{F}$)] в $\text{H}_2\text{O-MeCN}$ с образованием 1-R-4-диарилметаноил-4-фторпиперидинов [123]. При фторировании метил-5-нитро-6-арил-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилатов [арил = XC_6H_4 ($X = \text{H}, \text{Ph}, \text{MeO}, \text{F}, \text{NO}_2$)] реагентом Selectfluor образуются метил-3-фтор-5-нитро-6-арил-3,6-дигидропиридин-3-карбоксилаты с высокими выходами (88–96%) [124]. Реакция 1-R-3-R¹-пиридин-2(1*H*)-онов ($R = \text{Me}, \text{Bn}, \text{Ph}; R^1 = \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}, \text{CF}_3, \text{Cl}, \text{Br}$) с NFSI в MeCN осуществляется региоселективно с образованием 1-R-3-R¹-5-фторпиридин-2(1*H*)-онов (выходы 22–46%) [125]. Использование H_2SO_4 в качестве добавки в реакции RCO замещенных по атому азота 4-пиперидинов ($R = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-CNC}_6\text{H}_4, \text{OBn}$) с Selectfluor в MeCN облегчает фторирование по положению 3 с выходом 73–80% [126]. Согласно кинетическим данным, реакция 6-метил- и 1,3,6-триметилаурацилов **91** с реагентом Selectfluor в воде осуществляется по бимолекулярному механизму с образованием монофтор- (**92**, **93**) и дифторзамещенных (**94**) продуктов (схема 28) [127, 128]. Использование трехкратного избытка реагента позволило получить продукты **94** ($X = \text{H}, \text{Me}$) с отличным выходом (92 и 97% соответственно).

Разработан новый способ фторирования метилированных урацилов **91** ($X = \text{H}, \text{Me}$) реагентом Selectfluor с использованием стехиометрических количеств ионной жидкости (IL) в спиртах [129]. Фторирование в растворителях MeOH и EtOH осуществляется с образованием 5-фтор-6-метилаурацила, 5-фтор-1,3,6-триметилаурацила, а также α -фторметокси- и α -фторэтоксифированных дифтордигидроурацилов **95**, **96** (схема 29). Использование



стехиометрического количества ионной жидкости в качестве добавки приводит к ускорению реакции, причем влияние аниона в IL больше, чем катиона, и снижается в ряду $[\text{HSO}_4] > [\text{OTf}] \sim [\text{NTf}_2] > [\text{BF}_4] > [\text{PF}_6]$.

$[2\text{-}^{13}\text{C}]$ -5-Фторурацил получен из меченного ^{13}C урацила фторированием Selectfluor в воде с последующим нагреванием при температуре 220–230°C [130]. Энантиоселективная фторциклизация производных дигидропиранов **97** Selectfluor и хиральным фосфатным катализатором **98** в присутствии основания **99** дает с высокими выхода-

ми (67–95%) и стереоселективностью (87–97% *ee*) фторированные гетероциклы **100** (схема 30) [131].

Фторирование 5-R-5-гидроксиметил-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионов $[\text{R} = \text{XC}_6\text{H}_4$ (X = H, F, Br, NO_2), 2-фурил, 2-тиофенил] реагентом Selectfluor в MeCN дает 5-R-карбонил-5-фтор-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионы с выходом 45–93% [132].

8.3. ФТОРИРОВАНИЕ АННЕЛИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Фторирование 2-(2-фенил-1*H*-индол-1-ил)этанола (**101**) Selectfluor или NFSI в присутствии ал-

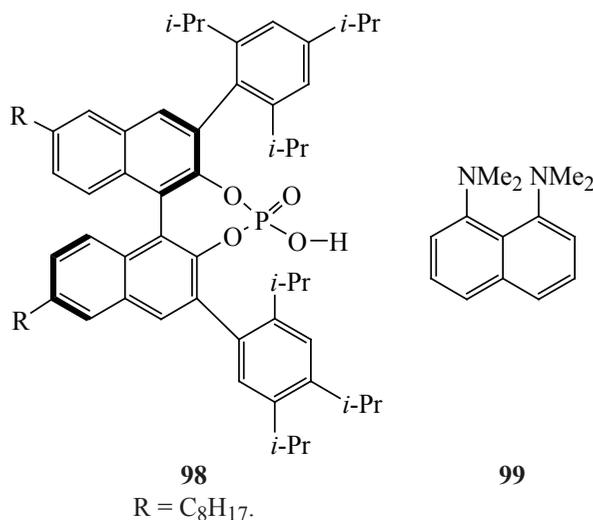
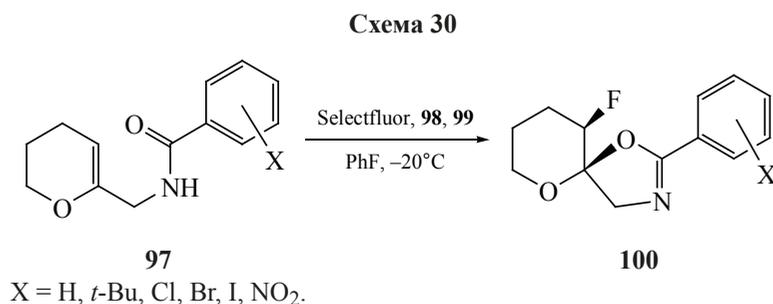
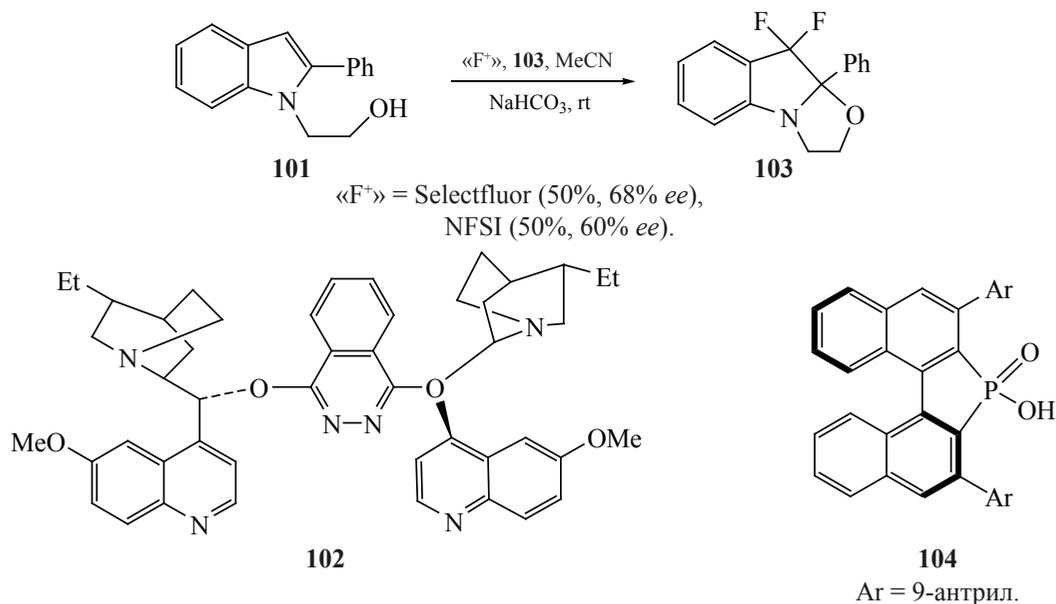


Схема 31



калоида **102** сопровождается циклизацией с образованием 9,9-дифтор-9а-фенил-2,3,9,9а-тетрагидрооксазоло[3,2-а]индола (**103**) (схема 31) [133].

Подобное превращение наблюдали для производных 2-(2-метил-1*H*-индол-3-ил)этанола при фторировании Selectfluor в присутствии оптически активного бинола **104**, 4-фторфенилборновой кислоты и 1,8-бис(тетраметиламино)нафталина [134]. Серия *para*-замещенных *N*-фторбензолсульфонимидов (NFSI⁺) использована для энантиоселективного фторирования оксиндолов **105** в присутствии хирального катализатора **102** (схема 32) [135].

Использование (4-*t*-BuC₆H₄SO₂)₂NF в большинстве случаев увеличивает энантиоселективность (до 96% *ee*) по сравнению с незамещенным

NFSI (менее 69% *ee*). Структура хиральных катализаторов **107** существенно влияет на энантиоселективность фторирования 1-метил-3-цианометил-2-оксоиндола (**108**) реагентом NFSI (схема 33) [136]. Наилучший результат достигнут при использовании катализатора **107e**.

При действии NFSI на индолы **110** происходит каскадная фторциклизация с образованием связей C–F, C–C и C–O с выходом 40–63% полициклических фторированных производных индолина **111** (схема 34) [137].

Взаимодействием производных триптамина **112** с *N*-фтор-2,4,6-триметилпиридиний трифлатом (NF-TMPy) получены трициклические соединения **113** (схема 35) [138].

Схема 32

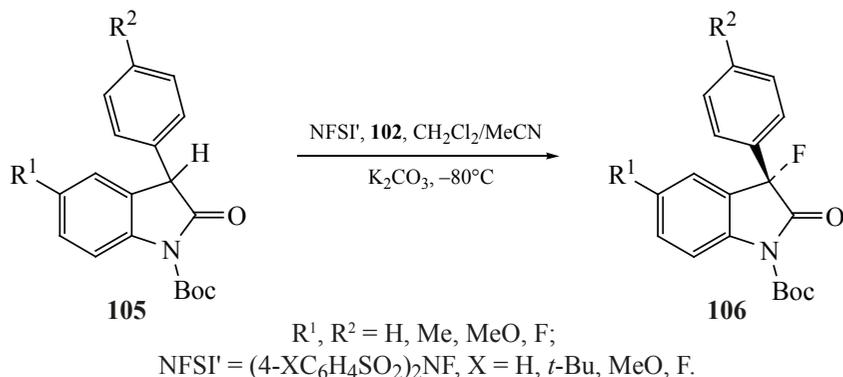
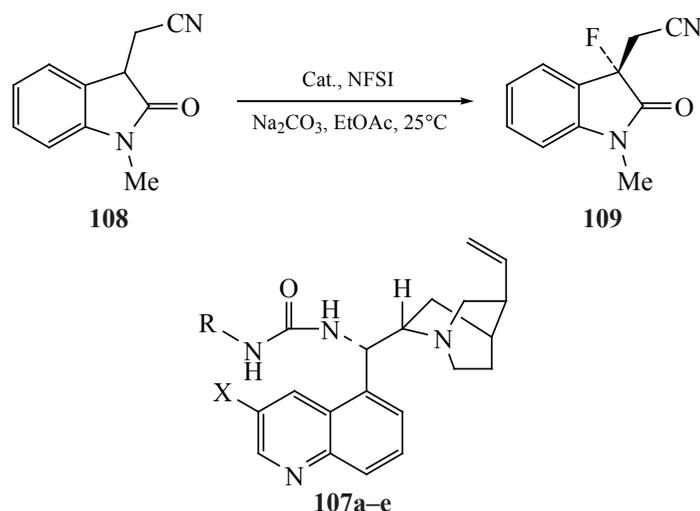


Схема 33



X = H, R = Ph; X = MeO, R = YC₆H₄ (Y = H, Me, CF₃, MeO, EtO, PrO), 1-Ad (e).

Предложен способ региоселективного дифторгидроксилирования замещенных индолов **114** реагентом Selectfluor, приводящий к образованию 3,3-дифториндолин-2-олов **115** (схема 36) [139]. Использование в этой реакции в качестве нуклеофилов спиртов приводит к эфирам **116**.

Ключевой стадией окислительного фторирования 2-гидроксиметилиндолов **117** реагентом Selectfluor является миграция группы CH₂OH (схема 37) [140].

Фторирование индолов **119** Selectfluor сопровождается миграцией группы CH₂=C=CH-CH₂ (схема 38) [141].

Предложен эффективный синтез 3,3-дифтороксоиндолов **121** фторированием гидразоноин-

долин-2-онов **122** реагентом Selectfluor (схема 39) [142].

Региоселективное дифторирование N-замещенных индолов **123** по атому C³ и окисление по атому C² при действии двух типов фторирующих реагентов Selectfluor и 4-MeOC₆H₄IF₂, генерируемых *in situ*, дает 3,3-дифтор-2-оксоиндолы **124** с умеренными выходами (33–60%) (схема 40) [143].

Предложен ступенчатый метод синтеза 3,3-дифтор-2-оксоиндолов **125** из индолов **126** с использованием NFSI и *t*-BuO₂H с последующим нагреванием в триэтиламине (схема 41) [144].

Предложен селективный метод монофторирования индолов **127** реагентом NFSI с использованием мицелл PS-750M (схема 42) [145].

Схема 34

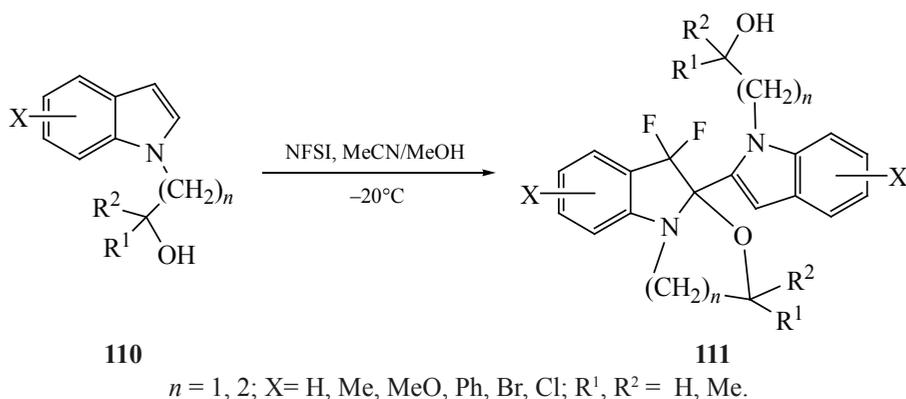


Схема 35

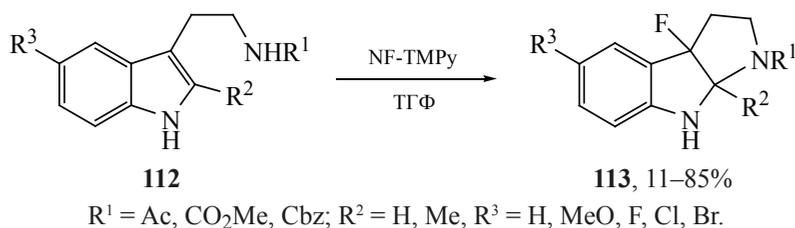


Схема 36

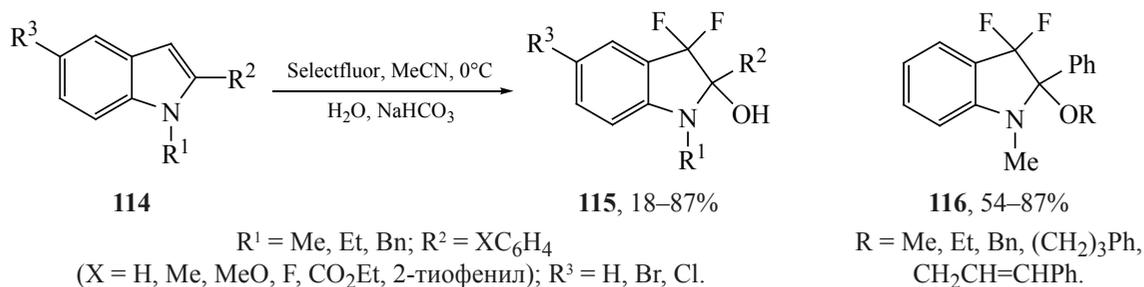


Схема 37

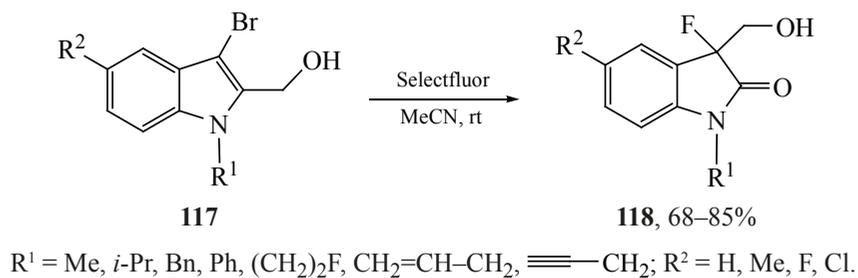


Схема 38

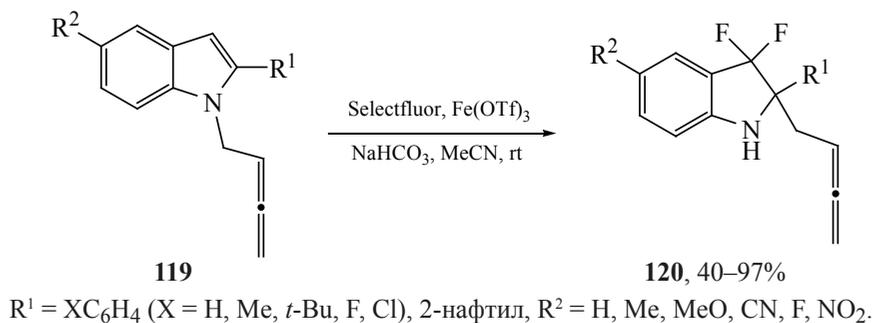


Схема 39

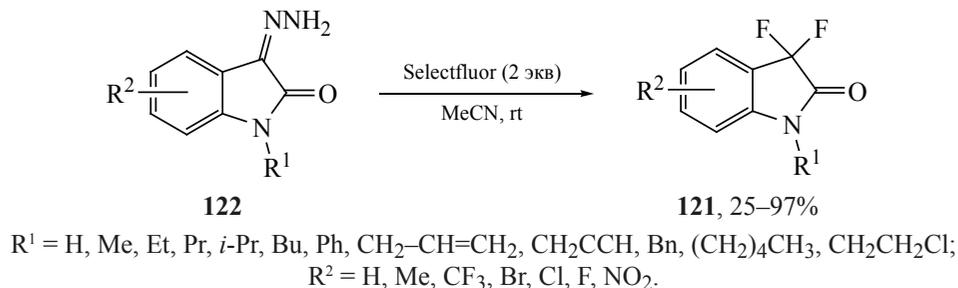


Схема 40

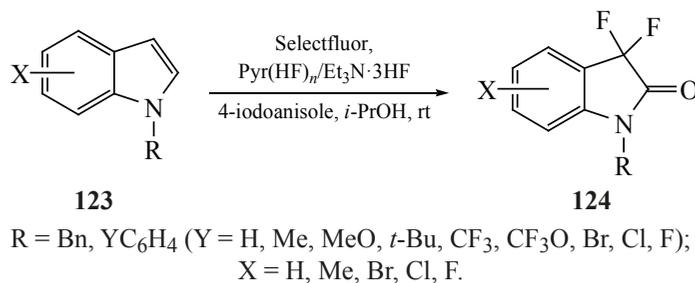
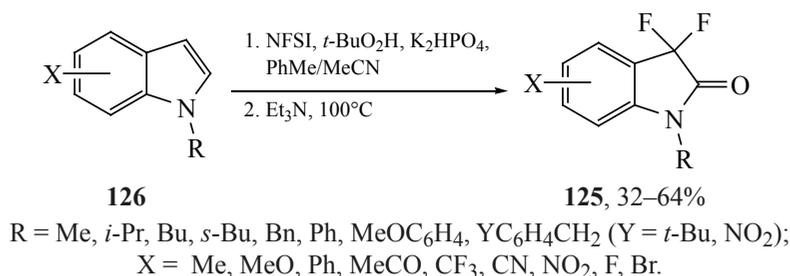


Схема 41



Предпочтительность монофторирования над дифторированием достигается благодаря экранированию субстрата в мицелле, хорошей растворимости NF-реагента в пограничной зоне и низкой растворимостью кислорода, что предотвращает окисление.

Использование водной среды и 4-диметиламинопиридина (DMAP) в качестве основания

позволило провести региоселективное монофторирование имидазо[1,2-*a*]пиридинов **129** реагентом Selectfluor с хорошим выходом 3-фторимидазо[1,2-*a*]пиридинов **130** (схема 43) [146].

Ступенчатым методом с использованием SOCl₂/Py в качестве дегидратирующего реагента синтезированы 2-арил-3-фторбензофураны **131** (схема 44) [147].

Схема 42

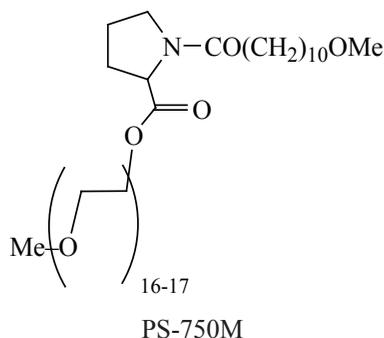
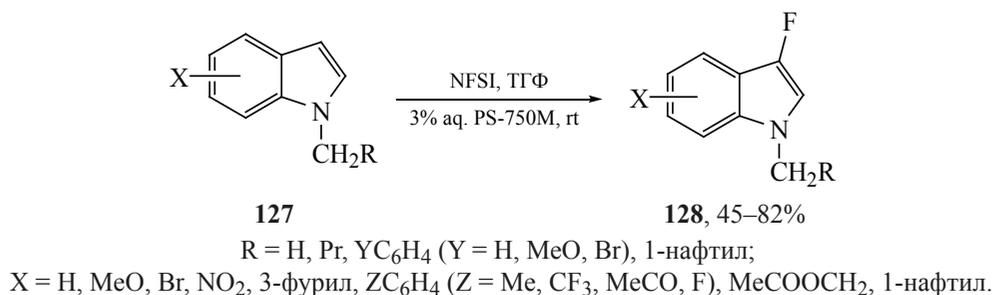
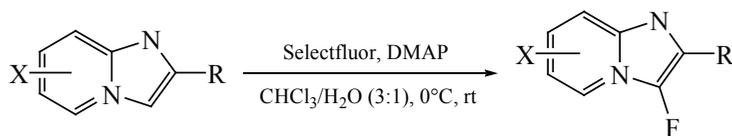


Схема 43

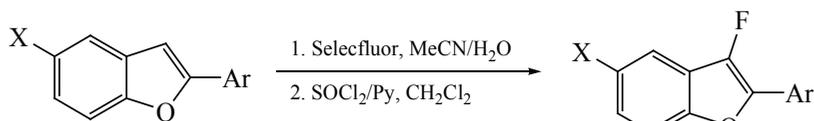


129

130, 54–92%

X = H, Me, Br, Cl; R = XC₆H₄ (X = H, Me, MeO, Br, Cl, NO₂, SO₂Me, 1-нафтил, 2-тиофенил).

Схема 44

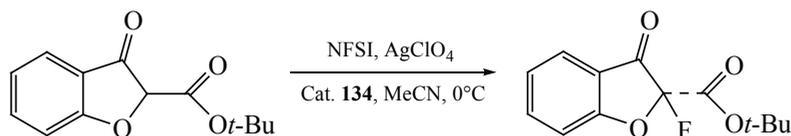


132

131, 43–78%

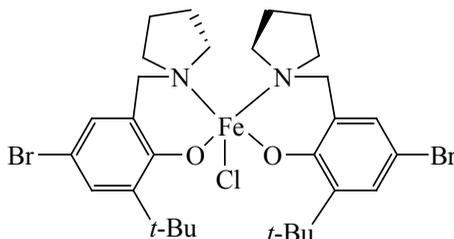
X = H, Me, MeO, F, Cl; Ar = YC₆H₄
(Y = H, Me, MeO, CF₃, COOMe, F, Br), 2-тиофенил.

Схема 45



133

135



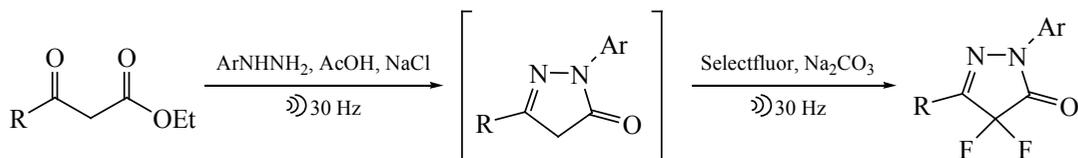
134

Фторирование бензофуранона **133** NFSI в присутствии катализатора **134** дает оптически активный продукт **135** с высоким выходом и энантиоселективностью (91%, 83% *ee*) (схема 45) [148].

Фторирование бензофуран-2-карбоновых кислот и ряда других гетероциклических соединений,

включая производные фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, индола, хинолина, реагентом Selectfluor в присутствии оснований осуществляется через декарбоксилирование [149, 150]. Асимметричное фторирование 3-CH₂R-бензофуран-2(3*H*)-онов R = [XC₆H₄ (X = H, Me, MeO, F, Br, Cl), 1-, 2-нафтил]

Схема 46

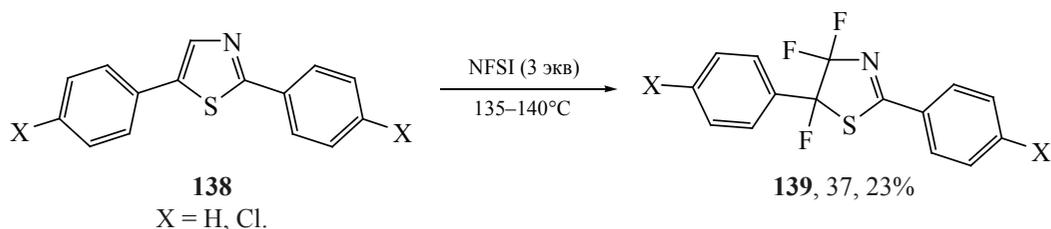


137

136, 30–83%

R = Me, XC₆H₄ (X = H, Me, MeO, CF₃, Br),
Ar = YC₆H₄ (Y = H, Me, CF₃, F, Cl, Br).

Схема 47



реагентом NFSI с использованием хиральных фосфониевых солей дает 3-F-замещенные продукты с высоким выходом и оптической чистотой до 56% *ee* [151]. Фторирование 4-CH₂R замещенных хинолинов (R = H, Me) реагентом NFSI в присутствии Li₂CO₃ осуществляется по боковой цепи с образованием моно- и дифторзамещенных продуктов, причем их соотношение существенно зависит от растворителя (MeCN, EtOAc) и мольных соотношений NFSI и Li₂CO₃ к субстрату [152].

Таким образом, фторирование гетероциклических соединений NF-реагентами при соблюдении особых условий (добавка основания, выбор молекулярных ловушек, растворителя и др.) можно провести селективно и с высокими выходами. Однако часто используются растворители и вспомогательные вещества, не отвечающие принципам «зеленой» химии.

9. ФТОРИРОВАНИЕ NF-РЕАГЕНТАМИ В ОТСУТСТВИЕ РАСТВОРИТЕЛЯ

Фторирование без растворителя (*solvent free*) и механохимический синтез являются альтернативными подходами к традиционным методам фторирования с использованием растворителей и относятся к «зеленым» методам [153]. Тем не менее, такое фторирование в области синтетической органической химии является недостаточно изученным и имеет ряд потенциальных выгод, которые могли бы быть использованы при разработке экономичных и экологически приемлемых методов синтеза [154, 155]. Медленное освоение механохимической технологии связано, очевидно, с недостаточным пониманием перспектив оптимизации этого метода для органического синтеза.

Предложен двустадийный синтез 4,4-дифтор-3,5-замещенных изоксазол-5(4*H*)-онов **136** с использованием ультразвуковой активации механохимического процесса фторирования (схема 46) [156].

Фторирование 2,5-диарилтиазолов **138** с избытком NFSI в условиях без растворителя дало 2,5-диарил-4,4,5-трифтортиазолы **139** с умеренным выходом (схема 47) [157].

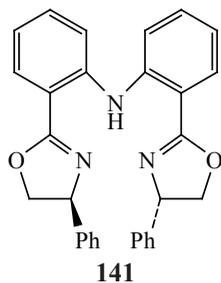
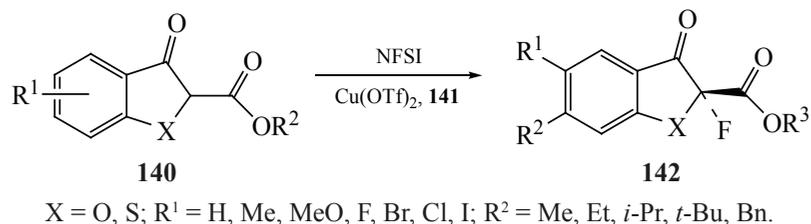
Механохимическое энантиоселективное фторирование β-бензофуран-3(2*H*)-онов и β-бензотиофен-3(2*H*)-онов **140**, катализируемое комплексами бис(оксазолина) **141** с Cu(OTf)₂, протекает с высокими энантиоселективностью (>93% *ee*) и выходами (85–99%) (схема 48) [158]. Интересно, что наличие заместителей R¹ в ароматическом кольце и размер эфирной группы OR² практически не влияет на селективность реакции и выход продукта.

10. ФТОРИРОВАНИЕ С УЧАСТИЕМ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ

Освещены достижения фторирования гетероциклических соединений с участием переходных металлов [12, 36, 38, 159–162]. Самой большой проблемой применения катализа переходными металлами для образования связи C–F является высокий энергетический барьер стадии восстановительного отщепления при низковалентном переходе типа (Pd^{0/II}) [163]. Кроме того, если ароматическое кольцо содержит более одной связи C_{sp2}, возникает проблема региоселективности. Для решения этих проблем использовали две стратегии: переход на высоковалентную систему (Pd^{II/IV}) [164, 165] и использование направляющих групп.

Использование палладиевых катализаторов [Pd(Cl)₂, PdCl(allyl)₂, Pd(dba)₂], микроволнового облучения при варьировании количества NFSI позволило [166] провести моно-, ди- и полифторирование 3,6-дифенилтетразина **143** (X, Y = H) (рис. 6). Фторирование 2-фенилхиноксалина **144** (X, Y = H) реагентом NFSI с использованием катализатора Pd(OAc)₂ также дает моно- и дифторпроизводные (рис. 6) [167]. Наличие защитной группы

Схема 48



в *орто*-положении фенильного кольца 2-толилбензо[*d*]тиазола **145** (X = H) позволило провести селективное монофторирование реагентом NFSI под действием катализаторов Pd(OAc)₂ и Pd(PPh₃)₄ с выходом 33–74% [168].

Прямое фторирование 4,6-дизамещенных 2-аминопиримидинов **146** Selectfluor в присутствии Ag₂CO₃ дает 4,6-дизамещенные 5-фтор-2-аминопиримидины **147** с выходами 51–72%. Высокая хемоселективность обусловлена участием Ag(I) в образовании комплекса **D** (схема 49) [169].

Фторирование производных 8-аминохинолина **148** реагентом NFSI в присутствии катализатора NiSO₄ осуществляется по положению C⁵. Предполагается, что высокая региоселективность достигается благодаря образованию комплекса **E** (схема 50) [170].

Подобное региоселективное фторирование производных 8-аминохинолинов по положению C⁵ осуществлено с использованием Selectfluor и катализатора Cu(OAc)₂ [171]. Фторирование 4-арилхроменов реагентом NFSI в присутствии

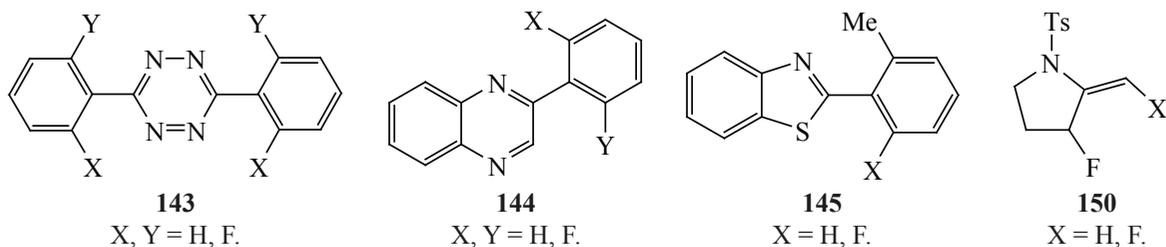
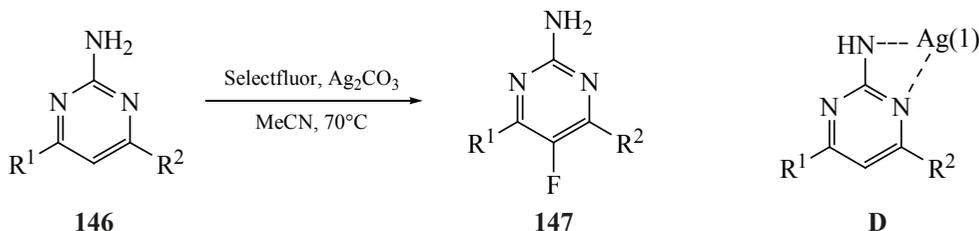


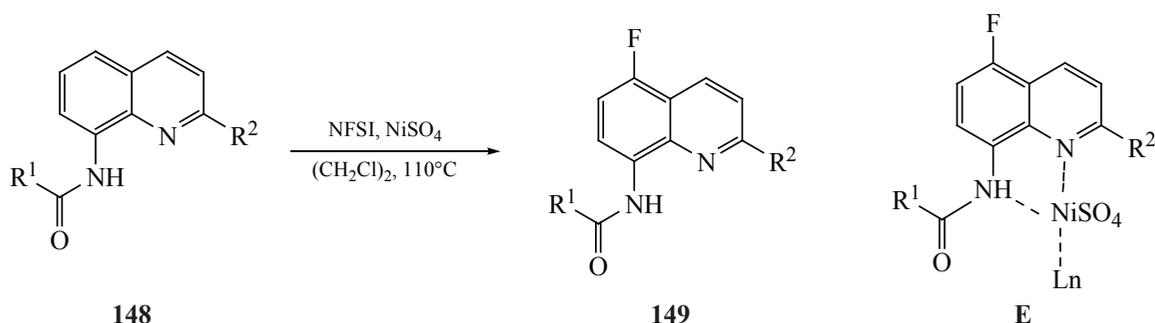
Рис. 6. Структуры соединений 143–145, 150

Схема 49



R¹ = XC₆H₄ (X = H, Me, F, Br, Cl), 2-тиофенил;
R² = CH₂C₆H₄X (X = H, Me, F), XC₆H₄ (X = H, Me, F, Cl, Br), 2-тиофенил.

Схема 50



R¹ = Me, Pr, *t*-Bu, Cy, TlCH₂, Ph(CH₂)₂, XC₆H₄ (X = H, Me, Br, Cl), 3-тиофенил;
R² = H, Me

RuCl₃ осуществляется селективно по положению C³ [172]. Использование PPh₃AuCl в качестве катализатора при фторировании 3-фтор-2-метил-1-тозилпирролидина **150** (X = H) реагентом Selectfluor в MeCN увеличивает выход 3-фтор-2-фторметил-1-тозилпирролидина **150** (X = F) с 38 до 81% [173]. Разработан метод мягкого селективного *орто*-фторирования производных пиридина реагентом AgF₂ в MeCN [174, 175].

Таким образом, использование соединений переходных металлов в качестве катализаторов или реагентов позволяет повысить селективность реакции фторирования гетероциклических соединений и увеличить *E*-фактор процесса.

11. ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЕ АНОДНОЕ ФТОРИРОВАНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

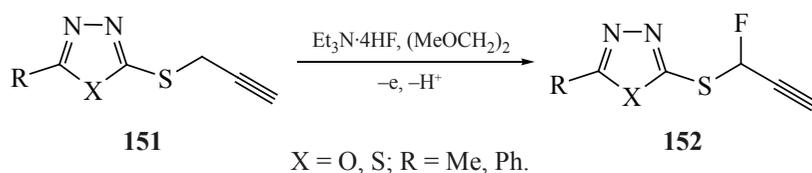
Изложены некоторые результаты электрохимического фторирования гетероциклических соединений [12, 32, 176–178]. Рассмотрим последние достижения в этой области, включая экологические аспекты электрохимического фторирования. Обычно в качестве источника фтора при анодном электрохимическом фторировании гетероциклических соединений использовали безводный фтористый водород. Однако HF токсичен, имеет низкую температуру кипения, приводит к корро-

зии материалов, поэтому требует особых условий при работе. Ионные жидкости Et₃N·*n*HF – более безопасный источник фтора, они успешно использованы в анодном фторировании. Фторирование азолов **151** в присутствии Et₃N·4HF дает фторированные производные **152** с умеренными выходами (схема 51) [179].

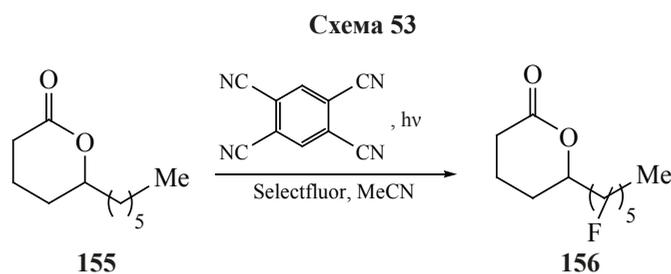
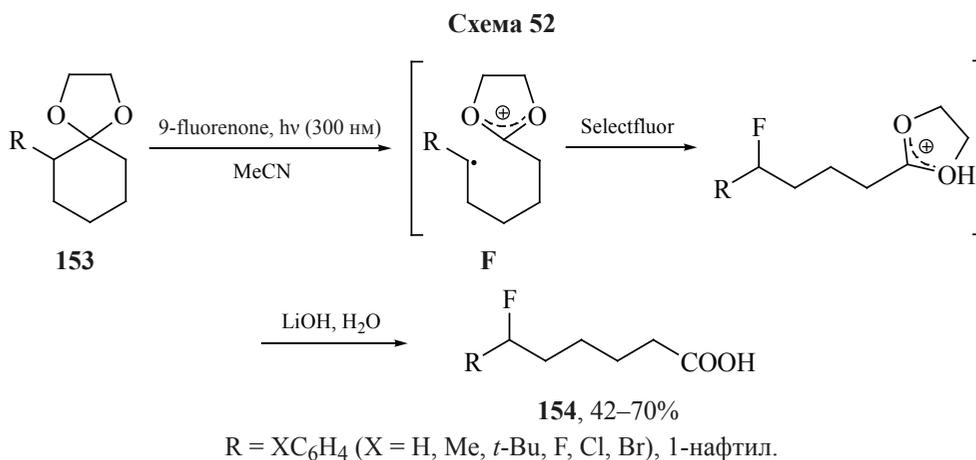
Направление вхождения атома фтора при электрохимическом фторировании пиридина и 4-этилпиридина в MeCN зависит от выбранного катализатора: CoF₃ или AgNO₃/CsF приводят к 2-F замещенным продуктам, а K₂NiF₆/Me₄NF или K₂NiF₆/CsF – к 3-фторпроизводным (выход 20–57%) [180]. Предполагается, что замещение по положению 2 в присутствии солей CoF₃ является результатом первоначальной электрофильной атаки по атому азота. Фторирование бензотиофенона в электролите Et₃N·4HF/CH₂Cl₂ осуществляется региоселективно по бензильному положению с выходом 60% [181].

Анализ данных по электрохимическому фторированию гетероциклических соединений показал, что в большинстве случаев при анодном фторировании использованы мало приемлемые с экологической точки зрения растворители (MeOCH₂)₂, CH₂Cl₂ и др.), а в некоторых случаях требовалось использование большого количества HF в ионной жидкости Et₃N·*n*HF.

Схема 51



X = O, S; R = Me, Ph.



12. ФОТОКАТАЛИТИЧЕСКОЕ ФТОРИРОВАНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Сведения о фотокалитическом фторировании гетероциклических соединений весьма ограничены, причем чаще всего в качестве фторирующего реагента использован Selectfluor [64, 182, 183]. Фотофторирование 6-арил-1,4-диоксаспиро[4.5]деканов **153** реагентом Selectfluor в присутствии 9-флуоренона с последующей обработкой LiOH и H₂O дает кислоты **154**. Предполагается, что реакция протекает с участием катион-радикалов типа **F**, что обуславливает высокую селективность (схема 52) [184]. При фторировании 6-фенил-1,4-диоксаспиро[4.5]декана с использованием фотокализаторов (1,2,4,5-тетрацианобензола, 1,4-дицианобензола, ацетофенона, антрахинона, ксанто-

на, 9-флуоренона) наибольший выход достигнут с 9-флуореноном. Фторирование 6-гексилтетрагидро-2*H*-пиран-2-она **155** Selectfluor при фотокализе 1,2,4,5-тетрацианобензолом осуществляется по боковой цепи с образованием изомерных фторпроизводных **156**, причем преимущественно образуется продукт замещения по атому C⁵ (46%) (схема 53) [185].

Фторирование карбоновых кислот **157** реагентом Selectfluor в присутствии иридиевых и рубидиевых фотокализаторов осуществляется через декарбоксилирование (схема 54) [186].

Аналогично через декарбоксилирование осуществляется фотофторирование натриевой соли 2-(пиридин-3-илокси)уксусной кислоты (**159**) в присутствии катализатора Ru(bpy)₃Cl₂ (схема 55) [187].

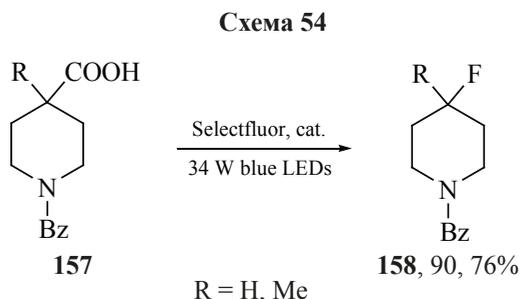


Схема 55

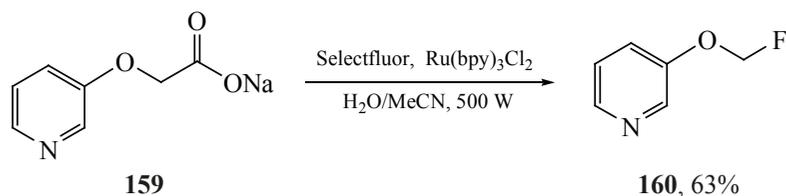
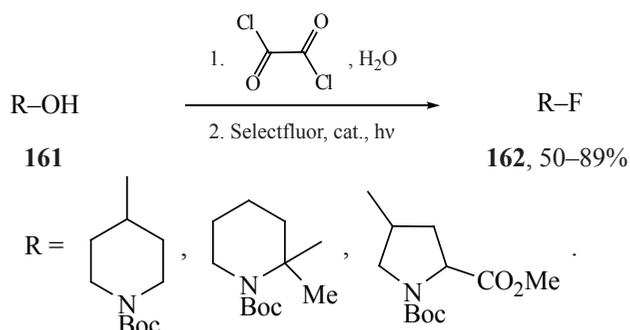


Схема 56



Предложен метод электрофильного дезоксифторирования спиртов **161** через оксалаты с использованием иридиевых фотокатализаторов (схема 56) [188].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Создание экологически приемлемых методов введения атома фтора в гетероциклические соединения является важной задачей органической химии. Существенный прогресс для решения этой задачи достигнут при использовании NF-реагентов и новых методов активации гетероциклических соединений, таких как микроволновый нагрев, сонохимия и фотокатализ. Тем не менее, проблема селективного введения атома фтора, кардинально влияющего на достижение приемлемого *E*-фактора, еще далека от своего решения. Молекулярный фтор и XeF₂ являются активными реагентами, потенциально позволяющими достичь высоких значений *E*-фактора, однако селективность процесса фторирования обычно низкая. Последние разработки в области фотокаталитического фторирования указывают на широкий потенциал этих методов. Во многих случаях реакции протекают селективно, а использование видимого света, как правило, обеспечивает более экодружественную альтернативу по сравнению с классической синтетической методологией и переводит способы фторирования гетероциклических соединений в разряд «зеленой» химии. «Зеленая» химия

и ее принципы требуют использования экологически приемлемых растворителей, например, таких как ионные жидкости и вода. Механохимический синтез и фторирование без использования растворителя являются важной альтернативой, но представлены только единичными примерами синтеза фторированных гетероциклических соединений. Медленное освоение этой технологии связано, очевидно, с недостаточным пониманием потенциальной возможности усовершенствования метода и оптимизации механохимического процесса.

Нами сделана попытка дать обобщенное представление о состоянии исследований в области «зеленой» химии в синтезе фторированных гетероциклических соединений. Необходимость такого обобщения диктуется экологическими и экономическими проблемами и требует расширения фронта работ в этой области. В совокупности создание экологически приемлемых методов введения атома фтора в гетероциклическое соединение является сложной проблемой. Дальнейшие исследования в этой области должны сосредоточиться на разработке практичных и селективных методов фторирования с использованием экологически приемлемых исходных реагентов, растворителей и новых методов активации. Реакции фторирования гетероциклических соединений должны быть предсказуемыми, что достижимо только при углубленном изучении механизма этих реакций.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-03-00700А).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Бородкин Геннадий Иванович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2691-9272>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mei H., Han J., Fustero S., Medio-Simon M., Sedgwick D.M., Santi C., Ruzziconi R., Soloshonok V.A. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 11797–11819. doi 10.1002/chem.201901840
- Zhou Y., Wang J., Gu Z., Wang S., Zhu W., Aceña J.L., Soloshonok V.F., Izawa K., Liu H. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422–518. doi 10.1021/acs.chemrev.5b00392
- Wang J., Sánchez-Roselló M., Aceña J.L., del Pozo C., Sorochinsky A.E., Fustero S., Soloshonok V.A., Liu H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432–2506. doi 10.1021/cr4002879
- Dhiman P., Arora N., Thanikachalam P.V., Monga V. *Bioorg. Chem.* **2019**, *92*, 103291–103336. doi 10.1016/j.bioorg.2019.103291
- Mei H., Han J., White S., Graham D.J., Izawa K., Sato T., Fustero S., Meanwell N.A., Soloshonok V.A. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 11349–11390. doi 10.1002/chem.202000617
- Nosova E.V., Lipunova G.N., Charushin V.N., Chupakhin O.N. *J. Fluor. Chem.* **2010**, *131*, 1267–1288. doi 10.1016/j.jfluchem.2010.09.007
- Yerien D.E., Bonesi S., Postigo A. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8398–8427. doi 10.1039/c6ob00764c
- Ferraboschi P., Ciceri S., Grisenti P. *Org. Prep. Proc. Int.* **2017**, *49*, 69–154. doi 10.1080/00304948.2017.1290994
- Qiu X.-L., Xu X.-H., Qing F.-L. *Tetrahedron.* **2010**, *66*, 789–843. doi 10.1016/j.tet.2009.11.001
- Mykhailiuk P.K. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 1670–1715. doi 10.1021/acs.chemrev.0c01015
- Postigo A. *Late-Stage Fluorination of Bioactive Molecules and Biologically-Relevant Substrates*. Ed. Al. Postigo. Amsterdam: Elsevier, **2019**, 1–27. doi 10.1016/B978-0-12-812958-6.00001-X
- Zaikin P.A., Borodkin G.I. *Late-Stage Fluorination of Bioactive Molecules and Biologically-Relevant Substrates*. Ed. Al. Postigo. Amsterdam: Elsevier, **2019**, 105–135. doi 10.1016/B978-0-12-812958-6.00003-3
- Gillis E.P., Eastmann K.J., Hill M.D., Donnelly D.J., Meanwell N.A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315–8359. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b00258
- Liang T., Neumann C.N., Ritter T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214–8264. doi 10.1002/anie.201206566
- Champagne P.A., Desroches J., Hamel J.-D., Vandamme M., Paquin J.-F. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9073–9174. doi 10.1021/cr500706a
- Kohlhepp S.V., Gulder T. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 6270–6288. doi 10.1039/c6cs00361c
- Han Z.-Z., Zhang C.-P. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 4256–4292. doi 10.1002/adsc.202000750
- Manley J.B. *Scalable Green Chemistry: Case Studies from the Pharmaceutical Industry*. Ed. S.G. Koenig, Stanford: Taylor & Francis Group, **2013**, 1–24.
- Sheldon R.A. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1233–1246. doi 10.1351/pac200072071233
- Erythropel H.C., Zimmerman J.B., de Winter T.M., Petitjean L., Melnikov F., Lam C.H., Lounsbury A.W., Mellor K.E., Janković N.Z., Tu Q., PinCUS L.N., Falinski M.M., Shi W., Coish P., Plata D.L., Anastas P.T. *Green Chem.* **2018**, *20*, 1929–1961. doi 10.1039/c8gc00482j
- Бородкин Г.И., Шубин В.Г. *Усп. хим.* **2010**, *79*, 299–324. [Borodkin G.I., Shubin V.G. *Russ. Chem. Rev.* **2010**, *79*, 259–283.] doi 10.1070/RC2010v079n04ABEH004091
- Rozen S. *Advances in Organic Synthesis: Modern Organofluorine Chemistry - Synthetic Aspects*. Eds. Atta-ur-Rahman, K.K. Laali, Bentham Science Publ. **2006**, *2*, 3–41. doi 10.2174/978160805198410602010003
- Sandford G. *J. Fluor. Chem.* **2007**, *128*, 90–104. doi 10.1016/j.jfluchem.2006.10.019
- Chambers R.D., Holling D., Spink R.C.H., Sandford G. *Lab Chip.* **2001**, *1*, 132–137. doi 10.1039/b108841f
- McPake C.B., Sandford G. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 844–851. doi 10.1021/op200331s
- Kirk K.L. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 305. doi 10.1021/op700134j
- Shaw M.M., Smith R.G., Ramsden C.A. *Arkivoc.* **2011**, 221. doi 10.3998/ark.5550190.0012.a18
- Baudoux J., Cahard D. *Organic Reactions*. Ed. L.E. Overman. Hoboken: J. Wiley and Sons, **2007**, *69*, 347–672. doi 10.1002/0471264180.or069.02
- Lectard S., Hamashima Y., Sodeoka M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2708–2732. doi 10.1002/adsc.201000624

30. Cao L.-L., Gao B.-L., Ma S.-T., Liu Z.-P. *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 889–916. doi 10.2174/138527210791111812
31. Serdyuk O.V., Abaev V.T., Butin A.V., Nenajdenko V.G. *Synthesis.* **2011**, 2505–2529. doi 10.1055/s-0030-1260088
32. O’Leary E.M., Jones D.J., O’Donovan F.P., O’Sullivan T.P. *J. Fluor. Chem.* **2015**, *176*, 93–120. doi 10.1016/j.jfluchem.2015.06.002
33. Yang X., Wu T., Phipps R.J., Toste F.D. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 826–870. doi 10.1021/cr500277b
34. Nosova E.V., Lipunova G.N., Charushina V.N., Chupakhin O.N. *J. Fluor. Chem.* **2018**, *212*, 51–106. doi 10.1016/j.jfluchem.2018.05.012
35. Yang L., Dong T., Revankar H.M., Zhang C.-P. *Green Chem.* **2017**, *19*, 3951–3992. doi 10.1039/c7gc01566f
36. Testa C., Roger J., Fleurat-Lessard P., Hierso J.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 233–253. doi 10.1002/ejoc.201801138
37. Szpera R., Moseley D.F.J., Smith L.B., Sterling A.J., Gouverneur V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 14824–14848. doi 10.1002/anie.201814457
38. Li X., Shi X., Li X., Shi D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 2213–2279. doi 10.3762/bjoc.15.218
39. Auria-Luna F., Mohammadi S., Divar M., Gimeno M.C., Herrera R.P. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 5275–5300. doi 10.1002/adsc.202000848
40. Sloop J.C., Holder C., Henary M. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3405–3422. doi 10.1002/ejoc.201500258
41. Fujita T., Ichikawa J. *Fluorine in Heterocyclic Chemistry Volume 2: 6-Membered Heterocycles*. Ed. V. Nenajdenko. Switzerland: Springer, **2014**, 181–210. doi 10.1007/978-3-319-04435-4_4
42. Serguchev Y.A., Ponomarenko M.V., Ignat’ev N.V. *J. Fluor. Chem.* **2016**, *185*, 1–16. doi 10.1016/j.jfluchem.2016.02.010
43. Gua Q., Vessally E. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 16756–16678. doi 10.1039/d0ra00324g
44. Li M., Zheng H., Xue X.-S., Cheng J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1278–1295. doi 10.1016/j.tetlet.2018.02.039
45. Prat D., Hayler J., Wells A. *Green Chem.* **2014**, *16*, 4546–4551. doi 10.1039/c4gc01149j
46. Song H.-X., Han Q.-Y., Zhao C.-L., Zhang C.-P. *Green Chem.* **2018**, *20*, 1662–1731. doi 10.1039/c8gc00078f
47. Бородин Г.И., Шубин В.Г. *ЖОрХ.* **2006**, *42*, 1761–1783. [Borodkin G.I., Shubin V.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 1745–1770.] doi 10.1134/S1070428006120013
48. Pavlinac J., Zupan M., Laali K.K., Stavber S. *Tetrahedron.* **2009**, *65*, 5625–5662. doi 10.1016/j.tet.2009.04.092
49. Laali K.K., Borodkin G.I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* **2002**, 953–957. doi 10.1039/b111725d
50. Rostami-Charati F., Hossaini Z., Khalilzadeh M.A., Jafaryan H. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, *49*, 217–220. doi 10.1002/jhet.785
51. Hema K., Sureshan K.M. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 3149–3163. doi 10.1021/acs.accounts.9b00398
52. Nainwal L.M., Tasneem S., Akhtar W., Verma G., Khan M.F., Parvez S., Shaquiquzzaman M., Akhter M., Alam M.M. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *164*, 121–170. doi 10.1016/j.ejmech.2018.11.026
53. Tan D., Friščić T. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 18–33. doi 10.1002/ejoc.201700961
54. Baig R.B.N., Varma R.S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1559–1584. doi 10.1039/c1cs15204a
55. Sharma A., Appukkuttana, Van der Eycken E. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1623–1637. doi 10.1039/c1cc15238f
56. Kappe C.O., Pieber B., Dallinger D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1088–1094. doi 10.1002/anie.201204103
57. Martínez-Palou R. *Mol. Divers.* **2010**, *14*, 3–25. doi 10.1007/s11030-009-9159-3
58. Chatel G. *Top. Curr. Chem. (Z).* **2016**, *374*, 1–21. doi 10.1007/s41061-016-0055-x
59. Banerjee B. *Ultrasonics Sonochem.* **2017**, *35*, 1–14. doi 10.1016/j.ultsonch.2016.09.023
60. Banerjee B. *J. Serb. Chem. Soc.* **2017**, *82*, 755–790. doi 10.2298/JSC170217057B
61. Yan M., Kawamata Y., Baran P.S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13230–13319. doi 10.1021/acs.chemrev.7b00397
62. Fuchigami N., Tajima T. *J. Fluor. Chem.* **2005**, *126*, 181–187. doi 10.1016/j.jfluchem.2004.11.003
63. Kathiresan M., Velayutham D. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 17499–17516. doi 10.1039/c5cc06961k
64. Бородин Г.И., Шубин В.Г. *Усп. хим.* **2019**, *88*, 160–203. [Borodkin G.I., Shubin V.G. *Russ. Chem. Rev.* **2019**, *88*, 160–203.] doi 10.1070/RCR4833
65. Fukuzumi S., Ohkubo K. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6059–6071. doi 10.1039/c4ob00843j
66. Prier C.K., Rankic D.A., MacMillan D.W.C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363. doi 10.1021/cr300503r
67. Halperin S.D., Fan H., Chang S., Martin R.E., Britton R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4690–4693. doi 10.1002/anie.201400420
68. Staveness D., Bosque I., Stephenson C.R.J. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2295–2306. doi 10.1021/acs.accounts.6b00270

69. Rubinski M.A., Lopez S.E., Dolbier Jr W.R. *J. Fluor. Chem.* **2019**, *224*, 80–88. doi 10.1016/j.jfluchem.2019.05.009
70. Holling D., Sandford G., Batsanov A.S., Yufit D.S., Howard J.A.K. *J. Fluor. Chem.* **2005**, *126*, 1377–1383. doi 10.1016/j.jfluchem.2005.07.007
71. Chambers R.D., Holling D., Sandford G., Batsanov A.S., Howard J.A.K. *J. Fluor. Chem.* **2004**, *125*, 661–671. doi 10.1016/j.jfluchem.2003.11.012
72. Sandford G. *Modern Synthesis Processes and Reactivity of Fluorinated Compounds*. Eds. H. Groult, A. Tressaud, F.R. Leroux. London: Elsevier Inc. **2017**, *12*, 339–348. doi 10.1016/B978-0-12-803740-9.00012-3
73. Abele S., Schmidt G., Fleming M.J., Steiner H. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 993–1001. doi 10.1021/op500100b
74. Chambers R.D., Fox M.A., Sandford G. *Lab Chip.* **2005**, *5*, 1132–1139. doi 10.1039/b504675k
75. Vints I., Rozen S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7261–7265. doi 10.1021/jo5009542
76. Dalinger I.L., Shkineva T.K., Vatsadze I.A., Popova G.P., Shevelev S.A. *Mendeleev Commun.* **2011**, *21*, 48–49. doi 10.1016/j.mencom.2011.01.020
77. Harsanyi A., Conte A., Pichon L., Rabion A., Grenier S., Sandford G. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 273–276. doi 10.1021/acs.oprd.6b00420
78. Poleschner H., Seppelt K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12838–12842. doi 10.1002/anie.201307161
79. Lothian A.P., Ramsden C.A., Shaw M.M., Smith R.G. *Tetrahedron.* **2011**, *67*, 2788–2793. doi 10.1016/j.tet.2011.02.016
80. Boyd E., Jones R.V.H., Quayle P., Waring A.J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7983–7986. doi 10.1016/j.tetlet.2006.08.122
81. Thanna S., Lindenberger J.J., Gaitonde V.V., Ronning D.R., Sucheck S.J. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7542–7550. doi 10.1039/c5ob00867k
82. Kumamoto H., Fukano M., Nakano T., Iwagami K., Takeyama C., Kohgo S., Imoto S., Amano M., Kuwata-Higashi N., Aoki M., Abe H., Mitsuya H., Fukuhara K., Haraguchi K. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2827–2836. doi 10.1021/acs.joc.6b00105
83. Liu G. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6243–6248. doi 10.1039/c2ob25702e
84. Keglevich A., Hegedus L., Péter L., Gyenese J., Szántay C., Dubrovay Z., Dékány M., Szigetvári Á, Martins A., Molnár J., Hunyadi A., Keglevich P., Hazai L. *Curr. Org. Chem.* **2016**, *20*, 2639–2646. doi 10.2174/1385272820666160617080202
85. Huang S., Tian J., Qi X., Wang K., Zhang Q. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 12787–8900. doi 10.1002/chem.201700403
86. Fan Z.L., Bo X.W., Huan Z.H., Li B.F., Ling Y.M. Пат. 105859649А (**2016**). Китай. С.А. **2016**, 1335516.
87. Лукьянов О.А., Похвиснева Г.В., Терникова Т.В. Пат. 2581050 (**2016**). Россия. С.А. **2016**, 572615
88. Horne D.B., Bartberger M.D., Kaller M.R., Monenschein H., Zhong W., Hitchcock S.A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5452–5455. doi 10.1016/j.tetlet.2009.07.060
89. Bayne J.M., Holthausen M.H., Stephan D.W. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 5949–5957. doi 10.1039/c5dt03796d
90. Isago H., Kagaya Y. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 8447–8454. doi 10.1021/ic301002s
91. Хисамутдинов Г.К., Охлобыстина Л.В., Файнзилберг А.А. *Изв. АН, сер. хим.* **2009**, *58*, 2117–2119. [Khisamutdinov G.K., Okhlobystina L.V., Fainzil'berg A.A. *Russ. Chem. Bull.* **2009**, *58*, 2182–2184.] doi 10.1007/s11172-009-0300-3
92. Azad B.B., Ashique R., Chirakal R., Schrobilgen G.J. *J. Fluor. Chem.* **2008**, *129*, 22–27. doi 10.1016/j.jfluchem.2007.08.004
93. Zhang R., McCarter J.D., Braun C., Yeung W., Brayer G.D., Withers S.G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3070–3077. doi 10.1039/D0SC05380E
94. Gatenyo J., Hagooley Y., Vints I., Rozen S. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1856–1860. doi 10.1039/c2ob06799d
95. Sun H.M., Liu Z.P., Tang L.Q. *Chinese Chem. Lett.* **2008**, *19*, 907–910. doi 10.1016/j.ccllet.2008.05.036
96. Iskra J., Stavber S., Zupan M. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **2008**, *73*, 1671–1680. doi 10.1135/cccc20081671
97. Gakh A.A. *Top. Heterocycl. Chem.* **2012**, *27*, 33–64. doi 10.1007/7081_2011_58
98. Luzzio F.A. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2020**, *132*, 2–84. doi 10.1016/bs.aihch.2020.02.001
99. Troegel B., Lindel T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 468–471. doi 10.1021/ol2029993
100. Heeran D., Sandford G. *Tetrahedron.* **2016**, *72*, 2456–2463. doi 10.1016/j.tet.2016.03.067
101. Heeran D., Sandford G. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2339–2343. doi 10.1002/ejoc.201900185
102. Levchenko V., Dmytriv Y.V., Tymtsunik A.V., Liubchak K., Rudnichenko A., Melnyk A.V., Veselovych S.Y., Borodulin Y.V., Otsalyuk O.M., Tolmachev A.A., Mykhailiuk P.K. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3265–3274. doi 10.1021/acs.joc.8b00199

103. Jiang Z., Ni T., Wei C., Tian S., Li Y., Dai L., Liu H., Zhang D. *Synlett*. **2013**, *24*, 0215–0218. doi 10.1055/s-0032-1317934
104. Albertshofer K., Mani N.S. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1269–1276. doi 10.1021/acs.joc.5b02592
105. Masood M., Bazin M., Bunnage M.E., Calabrese A., Cox M., Fancy S.-A., Farrant E., Pearce D.W., Perez M., Hitzel L., Peakman T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1255–1262. doi 10.1016/j.bmcl.2011.11.033
106. Sloop J.C., Jackson J.L., Schmidt R.D. *Heteroatom. Chem.* **2009**, *20*, 341–345. doi 10.1002/hc
107. Reddy N.S., Kumar N.R., Swaroop D.K., Punna N., Dev G.J., Babu N.J., Narsaiah B. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2409–2413. doi 10.1002/ejoc.201900173
108. Breen J.R., Sandford G., Patel B., Fray J. *Synlett*. **2015**, *26*, 51–54. doi 10.1055/s-0034-1378915
109. Bonacorso H.G., Pittaluga E.P., Porte L.M.F., Libero F.M., Junges A.F., Zanatta N., Martins M.A.P. *Synlett*. **2015**, *26*, 2009–2013. doi 10.1055/s-0034-1381050
110. Walton L.A., Duplain H.R., Knapp A.L., Eidell C.K., Bacsa J., Stephens C.E., *J. Fluor. Chem.* **2015**, *173*, 12–17. doi 10.1016/j.jfluchem.2015.01.003
111. Bao X., Wei S., Zou L., Song Y., Qu J., Wang B. *Tetrahedron Asymmetry*. **2016**, *27*, 436–441. doi 10.1016/j.tetasy.2016.03.013
112. Sato K., Sandford G., Shimizu K., Akiyama S., Lancashire M.J., Yufit D.S., Tarui A., Omote M., Kumadaki I., Harusawa S., Ando A. *Tetrahedron*. **2016**, *72*, 1690–1698. doi 10.1016/j.tet.2016.02.026
113. Meng W.-T., Zheng Y., Nie J., Xiong H.-Y., Ma J.-A. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 559–567. doi 10.1021/jo302419e
114. Zhang H., Wang B., Cui L., Bao X., Qu J., Song Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2143–2147. doi 10.1002/ejoc.201500046
115. Wu J.-W., Li F., Zheng Y., Nie J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* 4828–4831. doi 10.1016/j.tetlet.2012.06.110
116. Phae-nok S., Soorukram D., Kuhakarn C., Reutrakul V., Pohmakotr M. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2879–2888. doi 10.1002/ejoc.201500023
117. Badland M., Compere D., Courte K., Dublanchet A.-C., Blais S., Manage A., Peron G., Wrigglesworth R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 528–530. doi 10.1016/j.bmcl.2010.10.087
118. Mattson M. Пат. Междунар. заявка WO2011115758 A1 (2011). *C.A.* **2011**, 1200109.
119. Zhou G., Tian Y., Zhao X., Dan W. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4858–4861. doi 10.1021/acs.orglett.8b02003
120. Fields S.C., Lo W.C., Brewster W.K., Lowe C.T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 79–81. doi 10.1016/j.tetlet.2009.10.089
121. Danahy K.E., Cooper J.C., Van Humbeck J.F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5134–5138. doi 10.1002/anie.201801280
122. Fischer P., Morris M., Muller-Bunz H., Evans P. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 1165–1176. doi 10.1002/ejoc.202000026
123. Chang M.-Y., Lee N.-C., Lee M.-F., Huang Y.-P., Lin C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5900–5903. doi 10.1016/j.tetlet.2010.08.090
124. Pikun N.V., Sobolev A., Plotniece A., Rucins M., Vigante B., Petrova M., Muhamadejev R., Pajuste K., Shermolovich Y.G. *Molecules*. **2020**, *25*, 3143–3163. doi 10.3390/molecules25143143
125. Sakurai F., Yukawa T., Taniguchi T. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7254–7257. doi 10.1021/acs.orglett.9b02482
126. Liu J., Chan J., Bryant C.M., Duspara P.A. Lee E.E., Powell D., Yang H., Liu Z., Walpole C., Roberts E., Batey R.A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2971–2975. doi 10.1016/j.tetlet.2012.03.074
127. Бородкин Г.И., Еланов И.Р., Шубин В.Г. *ЖОрХ.* **2014**, *50*, 1079–1080. [Borodkin G.I., Elanov I.R., Shubin V.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1064–1065.] doi 10.1134/S1070428014070252
128. Бородкин Г.И., Еланов И.Р., Шубин В.Г. *ЖОрХ.* **2015**, *51*, 1021–1025. [Borodkin G.I., Elanov I.R., Shubin V.G. *Rus. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1003–1007.] doi 10.1134/S1070428015070180
129. Borodkin G.I., Elanov I.R., Gatilov Y.V., Shubin V.G. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 60556–60564. doi 10.1039/c6ra10850d
130. Rangwala H.S., Giraldez J.W., Gurvich V.J. *J. Label Compd. Radiopharm.* **2011**, *54*, 340–343. doi 10.1002/jlcr.1872
131. Rauniyar V., Lackner A.D., Hamilton G.L., Toste F.D. *Science*. **2011**, *334*, 1681–1684. doi 10.1126/science.1213918
132. Harsanyi A., Luckener A., Pasztor H., Yilmaz Z., Tam L., Yufit D.S., Sandfor G. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 3872–3878. doi 10.1002/ejoc.202000503
133. Lozano O., Blessley G., del Campo T.M., Thompson A.L., Giuffredi G.T., Bettati M., Walker M., Borman R., Gouverneur V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8105–8109. doi 10.1002/anie.201103151
134. Liang X.-W., Cai Y., You S.-L. *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 925–928. doi 10.1002/cjoc.201800319
135. Zhang Y., Yang X.-J., Xie T., Chen G.-L., Zhu W.-H., Zhang X.-Q., Yang X.-Y., Wu X.-Y., He X.-P.,

- He H.-M. *Tetrahedron*. **2013**, *69*, 4933–4937. doi 10.1016/j.tet.2013.04.037
136. Jiang X., Wang H., He H., Wang W., Wang Y., Ke Z., Yeung Y.-Y. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4710–4714. doi 10.1002/adsc.201801133
137. Nguyen T.M., Duong H.A., Richard J.-A., Johannes C.W., Pincheng F., Ye D.K.J., Shuying E.L. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10602–10604. doi 10.1039/c3cc46564k
138. Fujiwara T., Seki T., Yakura T., Takeuchi Y. *J. Fluor. Chem.* **2014**, *165*, 7–13. doi 10.1016/j.jfluchem.2014.05.011
139. Lin R., Ding S., Shi Z., Jiao N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4498–4501. doi 10.1021/ol201896p
140. Jiang X., Zhang F., Yang J., Yu P., Yi P., Sun Y., Wang Y. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 853–858. doi 10.1002/adsc.201600786
141. Alcaide B., Almendros P., Cembelln S., del Campo T.M., Muñoz A. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6813–6816. doi 10.1039/c6cc02012g
142. Yang Q., Dai G.-L., Yang Y.-M., Luo Z., Tang Z.-Y. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 6762–6768. doi 10.1021/acs.joc.8b00737
143. Sun X., Zhao X.-J., Wu B. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 690–693. doi 10.1002/ajoc.201700099
144. Lim Y.H., Ong Q., Duong H.A., Nguyen T.M., Johannes C.W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5676–5679. doi 10.1021/ol302666d
145. Bora P.P., Bihani M., Plummer S., Gallou F., Handa S. *ChemSusChem*. **2019**, *12*, 3037–3042. doi 10.1002/cssc.201900316
146. Liu P., Gao Y., Gu W., Shen Z., Sun P. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11559–11565. doi 10.1021/acs.joc.5b01961
147. Wang M., Liu X., Zhou L., Zhu J., Sun X. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 3190–3193. doi 10.1039/c4ob02691h
148. Gu X., Zhang Y., Xu Z.-J., Che C.-M. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7870–7873. doi 10.1039/c4cc01631a
149. Yuan X., Yao J.-F., Tang Z.-Y. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1410–1413. doi 10.1021/acs.orglett.7b00335
150. Wang D., Yuan Z., Liu Q., Chen P., Liu G. *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 507–514. doi 10.1002/cjoc.201800016
151. Zhu C.-L., Fu X.-Y., Wei A.-J., Cahard D., Ma J.-A. *J. Fluor. Chem.* **2013**, *150*, 60–66. doi 10.1016/j.jfluchem.2013.03.007
152. Meanwell M., Adluri B.S., Yuan Z., Newton J., Prevost P., Nodwell M.B., Friesen C.M., Schaffer P., Martin R.E., Britton R. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 5608–5613. doi 10.1039/c8sc01221k
153. Egorov I.N., Santra S., Kopchuk D.S., Kovalev I.S., Zyryanov G.V., Majee A., Ranu B.C., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *Green Chem.* **2020**, *22*, 302–315. doi 10.1039/c9gc03414e
154. Howard J.L., Cao Q., Browne D.L. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 3080–3094. doi 10.1039/c7sc05371a
155. Tan D., Friščić T. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 18–33. doi 10.1002/ejoc.201700961
156. Howard J.L., Nicholson W., Sagatov Y., Browne D.L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 1950–1956. doi 10.3762/bjoc.13.189
157. Hatfield J.M., Eidell C.K., Stephens C.E. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1025–1028. doi 10.1016/j.tetlet.2012.12.052
158. Wang Y., Wang H., Jiang Y., Zhang C., Shao J., Xu D. *Green Chem.* **2017**, *19*, 1674–1677. doi 10.1039/c6gc03306g
159. Li Y., Wu Y., Li G.-S., Wang X.-S. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1412–1418. doi 10.1002/adsc.201400101
160. Petrone D.A., Ye J., Lautens M. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8003–8104. doi 10.1021/acs.chemrev.6b00089
161. Szpera R., Moseley D.F.J., Smith L.B., Sterling A.J., Gouverneur V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 14824–14848. doi 10.1002/anie.201814457
162. Sather A.C., Buchwald S.L. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2146–2157. doi 10.1021/acs.accounts.6b00247
163. Dykstra K.D., Ichiishi N., Krska S.W., Richardson P.F. *Fluorine in Life Sciences: Pharmaceuticals, Medicinal Diagnostics, and Agrochemicals*. Eds. G. Haufe, F.R. Leroux. Amsterdam: Elsevier. **2019**, 1–90. doi 10.1016/B978-0-12-812733-9.00001-5
164. Furuya T., Kamlet I.A.S., Ritter T. *Nature*. **2011**, *473*, 470–477. doi 10.1038/nature10108
165. Hickman A.J., Sanford M.S. *Nature*. **2012**, *484*, 177–185. doi 10.1038/nature11008
166. Testa C., Gigot É., Genc S., Decréau R., Roger J., Hierso J.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5555–5559. doi 10.1002/anie.201601082
167. Lou S.-J., Xu D.-Q., Xia A.-B., Wang Y.-F., Liu Y.-K., Du X.-H., Xu Z.-Y. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6218–6220. doi 10.1039/c3cc42220h
168. Ding Q., Ye C., Pu S., Cao B. *Tetrahedron*. **2014**, *70*, 409–416. doi 10.1016/j.tet.2013.11.034
169. Wang C., Cai J., Zhang M., Zhao X. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1260–1265. doi 10.1021/acs.joc.6b02624
170. Ding J., Zhang Y., Li J. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1528–1532. doi 10.1039/c7qo00211d

171. Luo S.-S., Su L.-J., Jiang Y., Li X.-B., Li Z.-H., Sun H., Liu J.-K. *Synlett*. **2018**, *29*, 1525–1529. doi 10.1055/s-0037-1610130
172. Shao Q., Huang Y. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6584–6586. doi 10.1039/c5cc01407g
173. Simonneau A., Garcia P., Goddard J.-P., Mouries-Mansuy V., Malacria M., Fensterbank L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1379–1386. doi 10.3762/bjoc.7.162
174. Fier P.S., Hartwig J.F. *Science*. **2013**, *342*, 956–960. doi 10.1126/science.1243759
175. Fier P.S., Hartwig J.F. *Org. Synth.* **2017**, *94*, 46–53. doi 10.15227/orgsyn.094.0046
176. Toshio F. *Nippon Noyaku Gakkaishi*. **2016**, *41*, 19–28. doi 10.1584/jpestics.W15-35
177. Takahira Y., Chen Y.M., Mykhailiuk K.P., Nakamura H., Petersa B.K., Reisberg S.H., Li C., Chen L., Hoshikawa T., Shibusguchi T., Baran P.S. *Synlett*. **2019**, *30*, 1178–1182. doi 10.1055/s-0037-1611737
178. Fuchigami T., Inagi S. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 322–334. doi 10.1021/acs.accounts.9b00520
179. Kuribayashi S., Shida N., Inagi S., Fuchigami T. *Tetrahedron*. **2016**, *72*, 5343–5349. doi 10.1016/j.tet.2016.07.016
180. Грязнова Т.В., Хризанфорова В.В., Холин К.В., Хризанфоров М.Н., Будникова Ю.Г. *Изв. АН. Сер. хим.* **2016**, 1798–1804. [Gryaznova T.V., Khri-zanforova V.V., Kholin K.V., Khri-zanforov M.N., Budnikova Yu.H. *Russ. Chem. Bull.* **2016**, *65*, 1798–1804.] doi 10.1007/s11172-016-1513-x
181. Kuribayashi S., Kurioka T., Inagi S., Lu H.-J., Uang B.-J., Fuchigami T. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 389–396. doi 10.3762/bjoc.14.27
182. Roslin S., Odell L.R. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1993–2007. doi 10.1002/ejoc.201601479
183. Marzo L., Pagire S.K., Reiser O., Kcnig B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10034–10072. doi 10.1002/anie.201709766
184. Pitts C.R., Bloom M.S., Bume D.D., Zhang Q.A., Lectka T. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 5225–5229. doi 10.1039/c5sc01973g
185. Bloom S., Knippel J.L., Lectka T. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1175–1178. doi 10.1039/c3sc53261e
186. Ventre S., Petronijevic F.R., MacMillan D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5654–5657. doi 10.1021/jacs.5b02244
187. Rueda-Becerril M., Mahé O., Drouin M., Majewski M.B., West J.G., Wolf M.O., Sammis G.M., Paquin J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2637–2641. doi 10.1021/ja412083f
188. González-Esguevillas M., Miró J., Jeffrey J.L., MacMillan D.W.C. *Tetrahedron*. **2019**, *75*, 4222–4227. doi 10.1016/j.tet.2019.05.043

Electrophilic and Oxidative Fluorination of Heterocyclic Compounds: Contribution to Green Chemistry

G. I. Borodkin^{a, b, *} and V. G. Shubin^a

^a *N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of SB RAS,
prosp. Akademika Lavrentieva, 9, Novosibirsk, 630090 Russia*

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

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

Received April 20, 2021; revised May 15, 2021; accepted May 18, 2021

The analysis of literature data on electrophilic and oxidative fluorination of heterocyclic compounds within the framework of green chemistry approaches is carried out. A special attention has been paid to the consideration of reaction mechanisms and the problem of selectivity.

Keywords: electrophilic and oxidative fluorination, reaction mechanism, selectivity, F₂, XeF₂, OF-, NF-reagents, heterocyclic compounds, green chemistry

ФОТОКАТАЛИТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОМПЛЕКСА РУТЕНИЯ(II) С 3,8-ДИКАРБОКСИ- 1,10-ФЕНАНТРОЛИНОМ В РЕАКЦИЯХ АЭРОБНОГО ОКИСЛЕНИЯ

И. С. Зеньков^a, А. А. Якушев^a, А. С. Абель^a, А. Д. Аверин^{a, b, *},
А. Г. Бессмертных-Лемён^{c, **}, И. П. Белецкая^{a, b}

^a ФГБОУ «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
химический факультет, Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1/3
*e-mail: alexaveron@yandex.ru

^b ФГБУН «Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН»,
Россия, 119071 Москва, Ленинский просп., 31/4

^c ENS de Lyon, UMR 5182, CNRS, Université Claude Bernard Lyon 1, Laboratoire de Chimie,
France, 69342 Lyon, Allée d'Italie, 46
**e-mail: alla.lemeune@ens-lyon.fr

Поступила в редакцию 01.09.2020 г.
После доработки 06.09.2020 г.
Принята к публикации 07.09.2020 г.

Синтезирован и спектрально охарактеризован смешанный комплекс рутения(II) с 2,2'-бипиридином и 1,10-фенантролин-3,8-дикарбоновой кислотой состава $[\text{Ru}(\text{phen-C})(\text{bpy})_2]\text{Cl}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (bpy = 2,2'-бипиридин, phen-C = 1,10-фенантролин-3,8-дикарбоновая кислота). Изучены фотокаталитические свойства этого комплекса в реакциях аэробного окисления. Показано, что комплекс может быть использован для получения фенолов из арилборных кислот, иминов из первичных аминов, а также сульфоксидов из сульфидов в водных средах. На примере окисления сульфидов показана возможность регенерации катализатора.

Ключевые слова: комплекс рутения, 1,10-фенантролин, аэробное окисление, фотокатализ, экологически чистые процессы

DOI: 10.31857/S0514749221090020

ВВЕДЕНИЕ

В последние два десятилетия количество работ по фотокатализу растет экспоненциально и в основном благодаря успехам, достигнутым в изучении фоторедокс катализируемых реакций, протекающих при использовании света видимого диапазона [1–4]. Эти реакции проходят в мягких условиях, часто при комнатной температуре, что позволяет использовать их в синтезе сложных органических соединений, содержащих самые разнообразные функциональные группы [5–7]. Несмотря на то, что за эти годы было разработано

много реакций, катализируемых дешевыми органическими фотоактивными соединениями [2–4], более дорогостоящие комплексы рутения(II) и иридия(III) с полипиридиновыми лигандами и аналогичные циклометаллированные комплексы иридия(III) остаются наиболее широко применяемыми фотокатализаторами, особенно при поиске новых органических реакций [8]. Это является следствием их высокой фотохимической стабильности и благоприятствующих фотофизических и окислительно-восстановительных свойств [9, 10]. Было показано, что фотофизические свойства и каталитическая эффективность комплексов

Ru(II) с полипиридиновыми лигандами зависит от природы заместителей в гетероциклах [11–13]. Функционализация лиганда также требуется для прививки фотокатализатора на органические и неорганические подложки при получении регенируемых каталитических систем. Однако, синтетическая модификация бипиридинового скелета часто сложна. Расширить ряд доступных катализаторов можно путем замены одного из бипиридиновых лигандов в координационной сфере металла на фенантролиновый гетероцикл [14–17], который может быть легко функционализирован различными способами [18]. Эта стратегия должна позволить легко варьировать растворимость и фотофизические характеристики комплексов, проводить их прививку на твердофазные подложки и получать биметаллические каталитические системы для проведения реакций с участием двух различных каталитических центров. Однако, несмотря на то, что фотофизические свойства комплексов рутения с 2,2'-бипиридином и 1,10-фенантролином часто сопоставимы, последние редко используются в фотокатализе, причем описаны только реакции протекающие с участием гомолептических комплексов состава $[Ru(phen)_3]X_2$ ($X = Cl, PF_6$) [19–28].

В настоящей работе мы получили смешанный комплекс рутения(II) с 2,2'-бипиридином и 1,10-фенантролин-3,8-дикарбоновой кислотой состава $[Ru(phen-C)(bpy)_2]Cl_2$, содержащий фенантролиновый лиганд, модифицированный гидрофильными карбоксильными группами, и показали возможность его применения для проведения реакций аэробного окисления в водных средах. На

примере окисления сульфидов в сульфоксиды продемонстрирована возможность его многократного использования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1,10-Фенантролин-3,8-дикарбоновая кислота (**1**) была получена по методике, описанной нами ранее [29], и введена в реакцию с комплексом *цис*- $Ru(bpy)_2Cl_2$ (схема 1). Кипячение этих соединений в водно-этанольной смеси (1:15) в течение 16 ч привело к образованию красного раствора целевого комплекса **2**. В отличие от исходных соединений, образующийся комплекс хорошо растворим в воде. Это позволяет легко выделить его из реакционной смеси в чистом виде путем добавления воды и упаривания фильтрата, полученного после отделения образовавшегося осадка исходных соединений на стеклянном фильтре.

После высушивания в вакууме при 80°C комплекс **2** был получен с выходом 88% в виде темно-красного кристаллического порошка. Наличие в координационной сфере металла двух бипиридиновых и одного фенантролинового лиганда было подтверждено ЯМР 1H спектроскопией. В ИК спектре комплекса присутствовали характерные полосы колебаний карбоксильных групп ($\nu_{OH} = 2450\text{--}3000\text{ см}^{-1}$; $\nu_{C=O} = 1709\text{ см}^{-1}$), а в масс-спектре высокого разрешения (ESI) наблюдался пик иона $[M - Cl]^+$, что говорило о том, что получен комплекс состава $[Ru(phen-C)(bpy)_2]Cl_2$, в котором карбоксилатные группы фенантролинового лиганда протонированы, а противоионами являются анионы хлора. По данным элементного анализа был выделен пентагидрат комплекса **2**.

Схема 1

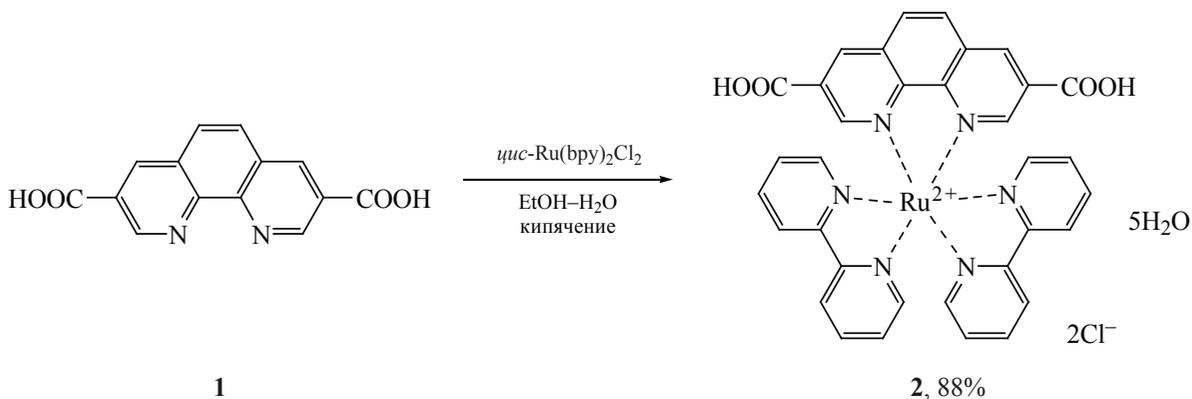
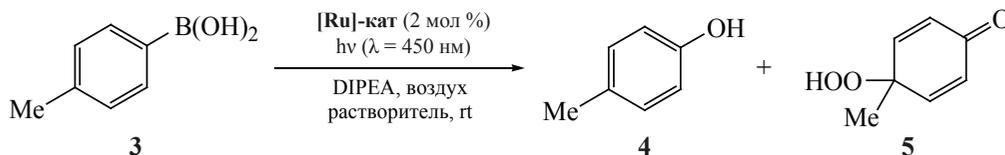


Схема 2



Фотокаталитические свойства этого комплекса были изучены в реакциях аэробного окисления.

Возможность получения фенолов из арилборных кислот была исследована на примере окисления *p*-толилборной кислоты (**3**) в *p*-крезол (**4**) (схема 2, табл. 1). Окисление борных кислот является одним из самых мягких способов введения гидроксильной группы в ароматическое кольцо [30], однако реакция может сопровождаться образованием побочных продуктов. Для протекания реакции требуется донор электронов, которым обычно служит DIPEA, и в ходе реакции образуется супероксид радикал анион, который и окисляет борную кислоту.

Реакцию окисления борной кислоты **3** проводили в стеклянной пробирке, снабженной отводом для доступа воздуха, при перемешивании. Сосуд облучали синим светом при охлаждении током воздуха. Реакционную смесь анализировали методом ЯМР ^1H . Было обнаружено, что при проведении реакции в ацетонитриле в присутствии 2 мол % комплекса **2** и DIPEA полная конверсия достигается за 24 ч и реакция приводит к образованию смеси *p*-крезола и пероксида **4** в соотношении 8:1 (оп. 1). В контрольных опытах было показано, что для протекания реакции требуются и комплекс, и облучение реакционной смеси (оп. 2 и 3).

Селективность реакции значительно увеличилась при проведении реакции в аналогичных условиях, но с использованием классического катализатора $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$, содержащего только 2,2'-бипиридин в качестве лигандов. В этом опыте продукты были получены в соотношении 49:1 (оп. 4). Попытки увеличить селективность реакции, катализируемой комплексом **2**, путем замены ацетонитрила на воду или метанол оказались малоуспешными (оп. 5 и 6). Реакция протекала только в метаноле, но и в этом растворителе конверсия была неполной (87%), а соотношение продуктов было заметно хуже (10:1), чем в контрольном эксперименте с $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ (оп. 2).

Далее было исследовано фотокаталитическое аэробное окисление аминов. В ходе реакции генерируется супероксид радикал анион, который окисляет амин в имин [2–4]. Фотокаталитическое окисление вторичных аминов является удобной альтернативой классического получения высоко реакционноспособных иминов реакцией альдегидов с первичными аминами. Аэробное фотоокисление первичных аминов может быть использовано для получения иминов по реакции окислительного сдвигания (схема 3). В этой работе в качестве модельной реакции мы выбрали получение бензилиденимина **7** из бензиламина (**6**).

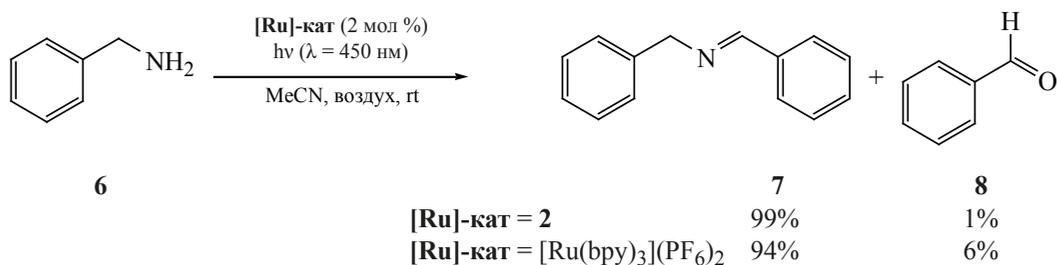
Таблица 1. Аэробное окисление *p*-толилборной кислоты (**3**) в *p*-крезол (**4**)

№ опыта	Катализатор	Время, ч	Растворитель	Конверсия, %	Выход, % ^a	
					4	5
1	2	24	CH ₃ CN	100	89	11
2 ^b	2	24	CH ₃ CN	0	0	0
3	–	24	CH ₃ CN	0	0	0
4	$[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$	24	CH ₃ CN	100	98	2
5	2	24	H ₂ O	0	0	0
6	2	24	MeOH	87	73	7

^a Определен ЯМР ^1H спектроскопией

^b Без освещения

Схема 3



Целевой продукт удалось получить с количественным выходом, облучая раствор амина в ацетонитриле в открытой стеклянной пробирке с трубкой для доступа воздуха синим светом при охлаждении током воздуха в течение 24 ч. Бензальдегид (**8**) был обнаружен в следовых количествах. Следует также отметить, что реакции не протекала без комплекса **2** и без облучения реакционной смеси, но могла быть проведена с гомолептическим комплексом [Ru(bpy)₃](PF₆)₂. С этим фотокатализатором конверсия исходного амина была полной, но целевой продукт образовался с 94% выходом.

Далее была изучена каталитическая активность комплекса **2** в окислении сульфидов в сульфоксиды (схема 4). Для проведения реакции в гомогенных условиях часто используют циклометаллированные комплексы иридия(III) [31] или органические красители [32, 33]. Примеры гомогенных реакций, протекающих в присутствии комплексов рутения(II) с полипиридиновыми лигандами, немногочисленны [34–36]. Механизм этой реакции до конца не выяснен и, по всей видимости, зависит от

условий проведения эксперимента. Сообщалось, что окислителем сульфидов может являться синглетный кислород [37], или что на начальных этапах каталитического цикла может генерироваться радикал-катион сульфида, который затем вступает в реакцию с кислородом [38].

Нами было исследовано аэробное фотоокисление пяти органических сульфидов **9a–e** (табл. 2). В окислении тиоанизола (**9a**) с использованием комплекса **2** решающую роль играла природа растворителя (оп. 1–4).

При проведении реакции в смеси метанол-дихлорметан (оп. 1) при облучении синим светом в течение 24 ч на воздухе реакция протекала не селективно и приводила к образованию сульфоксида **5** (91%) и сульфона **6** (7%). При использовании протонных растворителей, таких как метанол и вода (оп. 2 и 3) наблюдалось количественное образование целевого сульфоксида **5** за 24 ч. Окисление удалось значительно ускорить, используя кислород и проводя реакцию в смеси ацетонитрил–вода (1:1). В этих условиях реакция завершалась за 4.5 ч уже при использовании

Схема 4

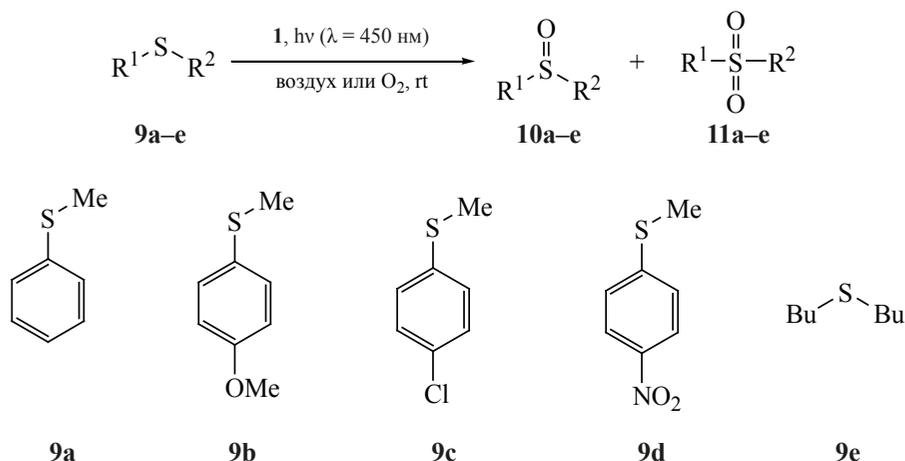


Таблица 2. Окисление органических сульфидов в сульфоксиды

№ опыта	Сульфид	2, мол %	Растворитель	Время, ч	Конверсия, %	Продукт (выход, %) ^a
1 ^b	9a	2	CH ₂ Cl ₂ -MeOH	24	100	10a (91), 11a (9)
2 ^b	9a	2	MeOH	24	100	10a (100)
3 ^b	9a	2	H ₂ O	24	100	10a (100)
4 ^c	9a	0.5	CH ₃ CN-H ₂ O	4.5	100	10a (100)
5 ^{c,d}	9a	0.5	CH ₃ CN-H ₂ O	4.5	0	10a (0)
6 ^c	—	0.5	CH ₃ CN-H ₂ O	4.5	0	10a (0)
7 ^c	9a , 2 цикл	0.5	CH ₃ CN-H ₂ O	4.5	100	10a (100)
8 ^c	9a , 3 цикл	0.5	CH ₃ CN-H ₂ O	4.5	100	10a (100)
9 ^c	9a	0.5 ^e	CH ₃ CN-H ₂ O	4.5	100	10a (100)
10 ^c	9b	0.5	CH ₃ CN-H ₂ O	4.5	100	10b (100)
11 ^c	9c	0.5	CH ₃ CN-H ₂ O	4.5	100	10c (100)
12 ^c	9d	0.5	CH ₃ CN-H ₂ O	4.5	41	10d (41)
13 ^c	9e	0.5	CH ₃ CN-H ₂ O	4.5	100	10e (100)

^a Определен ЯМР ¹H спектроскопией^b Окисление воздухом^c Окисление кислородом, 1 атм^d Без освещения^e Комплекс **2** был заменен на [Ru(bpy)₃](PF₆)₂

0.5 мол % комплекса **2**. При этом окисления не наблюдалось при проведении реакции без освещения (оп. 5) и в отсутствие комплекса **2** (оп. 6). 4-Метокситиоанизол (**9b**) и 4-хлоротиоанизол (**9c**) давали соответствующие сульфоксиды с количественным выходом (оп. 10 и 11). Однако, введение в *para*-положение ароматического кольца такого сильного акцепторного заместителя, как нитро группа, приводило к снижению конверсии до 41% (оп. 12). Дибутилсульфид (**9e**) был окислен в соответствующий сульфоксид в этих условиях количественно (оп. 13). Следует отметить, что в реакциях, протекающих с количественным выходом (оп. 6–8, 10, 11 и 13) продукты могут быть получены в чистом виде без использования хроматографии, так как высокая растворимость комплекса **2** в воде позволяет выделить продукт путем его экстракции в хлористый метилен. Регенерация комплекса **2** также крайне проста и требует лишь упаривания водной фазы. Фотокаталитическая активность регенерированного комплекса была проверена в окислении 4-метокситиоанизола (**9b**)

(оп. 7 и 8). Две последовательных реакции с регенерированным комплексом протекали с количественным выходом и без потери селективности. Гомолептический комплекс рутения с бипиридином [Ru(bpy)₃](PF₆)₂ в аналогичных условиях дал сульфоксид **10a** тоже с количественным выходом (оп. 9). Однако этот комплекс экстрагировался в хлористый метилен вместе с продуктом реакции, что затрудняло очистку продукта и не позволяло повторно использовать катализатор.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для облучения использовалась светодиодная лента LP IP65 5050/60, максимум излучения при 450 нм (синий свет). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на приборе Bruker Avance-400 (рабочие частоты 400 и 100.6 МГц соответственно). Спектры регистрировали в CDCl₃, MeOD и DMSO-*d*₆, в качестве внутреннего стандарта использовали сигналы остаточных протонов дейтерированных растворителей. 1,10-Фенантролин-3,8-дикарбоновая кислота получена по методике

[29] из 3,8-дибром-1,10-фенантролина. Масс-спектр высокого разрешения регистрировали на приборе Thermo LTQ Orbitrap XL с использованием электрораспыления (ESI) в качестве источника ионизации. Элементный анализ осуществляли на приборе EA1112 CHNS Thermo Electron Flash. Коммерчески доступные диизопропилэтиламин (DIPEA), *n*-толилборную кислоту (**3**), бензиламин (**6**), тиоанизол (**9a**), 4-метокситиоанизол (**9b**), 4-хлортиоанизол (**9c**), 4-нитротиоанизол (**9d**), дибутилсульфид (**9e**), и *cis*-Ru(bpy)₂Cl₂ марки Aldrich использовали без дополнительной очистки. ДМФА очищали перегонкой в вакууме над гидридом кальция, дихлорметан и ацетонитрил перегоняли над гидридом кальция, метанол использовали свежеперегнанным. Деионизованную воду получали с помощью аппарата Millipore Simplicity.

Бис(2,2'-бипиридин)(1,10-фенантролин-3,8-дикарбоновая кислота)рутений(II) дихлорид пентагидрат (2). В одностороннюю колбу, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, поместили 340 мг (1.27 ммоль) 1,10-фенантролин-3,8-дикарбоновой кислоты, 484 мг (1 ммоль) *cis*-Ru(bpy)₂Cl₂, 4 мл воды и 61 мл этилового спирта. Реакционную смесь кипятили 16 ч и затем охладили до комнатной температуры. После добавления 400 мл воды, осадок непрореагировавшей кислоты отделили на стеклянном фильтре. Фильтрат упарили на роторном испарителе и высушили в вакууме при 80°C. Выход 740 мг (88%). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3311 ш.ср (OH), 3064 сл, 3010 сл, 2720 ш.ср (HO-CO), 2388 ш.ср (HO-CO), 1969 сл, 1709 с (C=O), 1599 ср (C=N, C=C), 1463 ср, 1441 ср, 1387 с, 1322 ср, 1268 ср, 1240 ср, 1196 с, 1066 сл, 1021 сл, 921 сл, 887 сл, 808 сл, 764 с, 728 с, 664 с, 595 сл, 558 сл, 526 сл. Спектр ЯМР ¹H (MeOD), δ , м.д.: 7.32 д.д.д [2H, H(bpy)], ³J_{HH} 6.1, ³J_{HH} 5.8, ⁴J_{HH} 1.1 Гц], 7.59 д.д.д [2H, H(bpy)], ³J_{HH} 5.6, 5.7, ⁴J_{HH} 1.1 Гц], 7.70 д.т [2H, H(bpy)], ³J_{HH} 5.7, ⁴J_{HH} 0.7 Гц], 7.99 д.т [2H, H(bpy)], ³J_{HH} 5.6, ⁴J_{HH} 0.7 Гц], 8.07 т.д [2H, H(bpy)], ³J_{HH} 7.8, ⁴J_{HH} 1.4 Гц], 8.22 т.д [2H, H(bpy)], ³J_{HH} 7.9, ⁴J_{HH} 1.3 Гц], 8.48 с [2H, H⁵(phen)], 8.57 д [2H, H⁴(Phen)], ⁴J_{HH} 1.6 Гц], 8.72 д [2H, H(bpy)], ³J_{HH} 8.2 Гц], 8.78 д [2H, H(bpy)], ³J_{HH} 8.2 Гц], 9.27 д [2H, H²(Phen)], ⁴J_{HH} 1.6 Гц]. Вычислено, % Н 4.07; С 48.46; N 9.97. С₃₄H₃₄Cl₂N₆O₉Ru (М·5H₂O). Найдено, %: Н 3.62; С 48.41; N 9.64. Масс-спектр (ESI-HRMS), *m/z*:

717.0585 [M - Cl]⁺. С₃₄H₂₄ClN₆O₄Ru. [M - Cl]⁺
717.0580.

Проведение фотокатализируемого окисления борной кислоты **3, бензиламина (**6**) и тиоанизола (**9a**) кислородом воздуха.** В стеклянную вialу, снабженную магнитной мешалкой помещали 0.1 ммоль реагента, 2–5 мол % катализатора и 4 мл растворителя. Реакционную смесь перемешивали на воздухе при облучении синим светом при охлаждении в токе воздуха в течение 16–24 ч. Смесь упаривали в вакууме и растворяли в CD₃OD и анализировали методом ЯМР ¹H с добавлением 1,4-диоксана в качестве внутреннего стандарта. Спектры соединений **4**, **5**, **7** и **10** совпадают с приведенными в литературе [31, 39, 40].

Проведение фотокатализируемого окисления сульфидов **9a–e кислородом.** В стеклянную вialу, снабженную магнитной мешалкой, помещали 0.5 ммоль органического сульфида **9a–e** и добавляли раствор 0.5 мол % катализатора **2** в 2 мл смеси ацетонитрил–вода (1:1). Реакционную смесь облучали синим светом в течение 4.5 ч при барботировании кислородом. После окончания реакции, в реакционную смесь добавляли 7 мл воды, продукты реакции экстрагировали хлористым метиленом (3×5 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и упаривали при уменьшенном давлении при комнатной температуре. Выход и чистоту продуктов определяли методом ЯМР ¹H с добавлением толуола в качестве внутреннего стандарта. Во всех экспериментах комплекс **2** был успешно регенерирован упариванием водной фазы после экстракции. Возможность повторного использования фотокатализатора **2** была показана проведением трех последовательных реакции окисления сульфида **9b** в описанных выше условиях с использованием одной навески катализатора.

ВЫВОДЫ

Показано, что комплекс **2** является эффективным и регенерируемым фотокатализатором окисления сульфидов в сульфоксиды в экологически чистом процессе, протекающем в водной среде и не требующем хроматографической очистки продуктов. Он может быть также использован как фоторедокс катализатор в аэробном окислении арил-

борных кислот и первичных аминов. Эти первые примеры использования гетеролептических комплексов состава $[\text{Ru}(\text{phen-C})(\text{bpy})_2]\text{Cl}_2$ в катализе позволяют надеяться на их дальнейшее широкое применение в качестве регенерируемых гомогенных и гетерогенных фотокатализаторов в органическом синтезе.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 18-29-04030). Изучение регенерации катализатора выполнено при поддержке РНФ (грант № 19-13-00223).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Зеньков Илья Сергеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7156-8811>

Якушев Алексей Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7807-9546>

Абель Антон Сергеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2951-4529>

Аверин Алексей Дмитриевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6757-8868>

Бессмертных-Лемён Алла Георгиевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6707-6868>

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hoffmann N. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1052–1103. doi 10.1021/cr0680336
- Narayanam J.M.R., Stephenson C.R.J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102–113. doi 10.1039/B913880N
- Prier C.K., Rankic D.A., MacMillan D.W.C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363. doi 10.1021/cr300503r
- Schultz D.M., Yoon T.P. *Science*. **2014**, *343*, 1239176. doi 10.1126/science.1239176
- Ghogare A.A., Greer A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9994–10034. doi 10.1021/acs.chemrev.5b00726
- Yayla H.G., Peng F., Mangion I.K., McLaughlin M., Campeau L.-C., Davies I.W., DiRocco D.A., Knowles R.R. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 2066–2073. doi 10.1039/C5SC03350K
- Beatty J.W., Douglas J.J., Miller R., McAtee R.C., Cole K.P., Stephenson C.R.J. *Chem.* **2016**, *1*, 456–472. doi 10.1016/j.chempr.2016.08.002
- Teply F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2011**, *76*, 859–917. doi 10.1135/cccc2011078
- Juris A., Balzani V., Barigelletti F., Campagna S., Belser P., von Zelewsky A. *Coord. Chem. Rev.* **1988**, *84*, 85–277. doi 10.1016/0010-8545(88)80032-8
- Sugihara H., Hiratani, K. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *148*, 285–299. doi 10.1016/0010-8545(95)01178-1
- Park J.W., Kim M.H., Ko S.H., Paik Y.H. *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 5424–5429. doi 10.1021/j100122a039
- Kovács M., Ronayne K.L., Browne W.R., Henry W., Vos J.G., McGarvey J.J., Horváth A. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2007**, *6*, 444–453. doi 10.1039/B611825A
- Phungsripheng S., Akita M., Inagaki A. *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 12996–13006. doi 10.1021/acs.inorgchem.7b01764
- Inagaki A., Nakagawa H., Akita M., Inoue K., Sakai M., Fujii M. *Dalton Trans.* **2008**, *37*, 6709–6723. doi 10.1039/B809020C
- Perrier S., Mugeniwabagara E., Kirsch-De Mesmaeker A., Hore P.J., Luhmer M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12458–12465. doi 10.1021/ja9024287
- Pfeffer M.G., Zedler L., Kupfer S., Paul M., Schwalbe M., Peuntinger K., Guldi D.M., Guthmuller J., Popp J., Gräfe S., Dietzek B., Rau S. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 11676–11686. doi 10.1039/C4DT01034E
- Shalan H., Colbert A., Nguyen T.T., Kato M., Cheruzel L. *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 6558–6564. doi 10.1021/acs.inorgchem.7b00685
- Abel A.S., Averin A.D., Beletskaya I.P., Bessmertnykh-Lemeune A. *Targets in Heterocyclic Systems: Chemistry and Properties*. Eds. O.A. Attanasi, B. Gabriele, P. Merino, D. Spinelli. Rome: Società Chimica Italiana. **2020**, *24*, 419–444. doi 10.17374/targets.2021.24.419
- Iqbal N., Jung J., Park S., Cho E.J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 539–542. doi 10.1002/anie.201308735
- Chatterjee T., Cho J.Y., Cho E.J. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6995–7000. doi 10.1021/acs.joc.6b00989
- Zhu X., Han M.-Y., Li P., Wang L. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1640–1646. doi 10.1039/C7QO00242D
- Park G.-R., Moon J., Cho E.J. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 12786–12789. doi 10.1039/C7CC08067K
- Chen J., Guo H.-M., Zhao Q.-Q., Chen J.-R., Xiao W.-J. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 6780–6783. doi 10.1039/C7CC09871E
- Key R.J., Vannucci A.K. *Organometallics*. **2018**, *37*, 1468–1472. doi 10.1021/acs.organomet.8b00121

25. Ji J., Chen L.-Y., Qiu Z.-B., Ren X., Li Y. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 1436–1440. doi 10.1002/ajoc.201900378
26. Li X., Wang M., Wang Z., Wang L. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 1426–1435. doi 10.1002/ajoc.201900386
27. Guo J., Fan Y.-Z., Lu Y.-L., Zheng S.-P., Su C.-Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 8661–8669. doi 10.1002/anie.201916722
28. Wang B., Zou L., Wang L., Sun M., Li P. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, *32*, 1229–1232. doi 10.1016/j.cclet.2020.08.013
29. Abel A.S., Mitrofanov A.Yu., Yakushev A.A., Zenkov I.S., Morozkov G.V., Averin A.D., Beletskaya I.P., Michalak J., Brandès S., Bessmertnykh-Lemeune A. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 2128–2142. doi 10.1002/ajoc.201900569
30. Hao L., Ding G., Deming D.A., Zhang Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 7307–7321. doi 10.1002/ejoc.201901303
31. Li L.-P., Ye B.-H. *Inorg. Chem.* **2019**, *58*, 7775–7784. doi 10.1021/acs.inorgchem.9b00220
32. Foote C.S., Peters, J.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3795–3796. doi 10.1021/ja00744a055
33. Liang J.J., Gu C.L., Kacher M.L., Foote C.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4717–4721. doi 10.1021/ja00352a033
34. Hikita T., Tamaru K., Yamagishi A., Iwamoto T. *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 2221–2223. doi 10.1021/ic00310a043
35. Zheng M., Sun Z., Xie Z., Jing X. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 2807–2812. doi 10.1002/asia.201300668
36. He H., Li W., Xie Z., Jing X., Huang Y. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2014**, *30*, 310–314. doi 10.1007/s40242-014-3367-9
37. Wang C., Xie Z., deKrafft K.E., Lin W. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13445–13454. doi 10.1021/ja203564w
38. Ganesan M., Sivasubramanian V.K., Rajendran T., Swarnalatha K., Rajagopal S., Ramaraj R. *Tetrahedron.* **2005**, *61*, 4863–4871. doi 10.1016/j.tet.2005.02.051
39. Zhang R., Qin Y., Zhang L., Luo S. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 2542–2555. doi 10.1021/acs.joc.8b02948
40. Sideri I.K., Voutyritsa E., Kokotos C.G. *Synlett.* **2018**, *29*, 1324–1328. doi 10.1055/s-0036-1591837

Photocatalytic Properties of Ruthenium(II) Complex with 1,10-Phenanthroline-3,8-dicarboxylic Acid in Aerobic Oxidation Reactions

I. S. Zenkov^a, A. A. Yakushev^a, A. S. Abel^a, A. D. Averin^{a, b, *},
A. Bessmertnykh-Lemeune^{c, **}, and I. P. Beletskaya^{a, b}

^a *M.V. Lomonosov Moscow State University, Department of Chemistry,
Leninskie gory, 1/3, Moscow, 119991 Russia
e-mail: alexaveron@yandex.ru

^b *A.N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry RAS,
Leninskii prosp., 31/4, Moscow, 119991 Russia*

^c *ENS de Lyon, UMR 5182, CNRS, Université Claude Bernard Lyon 1, Laboratoire de Chimie,
Allée d'Italie, 46, Lyon, 69342 France
**e-mail: alla.lemeune@ens-lyon.fr*

Received September 1, 2020; revised September 6, 2020; accepted September 7, 2020

Ruthenium complex [Ru(phen-C)(bpy)₂]Cl₂·5H₂O (bpy = 2,2'-bipyridine, phen-C = 1,10-phenanthroline-3,8-dicarboxylic acid) was synthesized and spectrally characterized. Photocatalytic properties of this complex were studied in aerobic oxidation reactions. It was demonstrated that the complex can be applied in aqueous media for the synthesis of phenols from arylboronic acids, imines from amines and sulfoxides from organic sulfides. The catalyst recycling was investigated using the oxidation of organic sulfides as an example.

Keywords: ruthenium complex, 1,10-phenanthroline, aerobic oxidation, photocatalysis, sustainable processes

СИНТЕЗ 24-НОР-ПРОИЗВОДНЫХ ОЛЕАНОЛОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2021 г. Л. М. Закирова, Е. В. Третьякова, И. П. Байкова, О. Б. Казакова*

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

Поступила в редакцию 25.03.2021 г.
После доработки 30.03.2021 г.
Принята к публикации 02.04.2021 г.

В результате эпоксицирования 2-циано-3,4-секо-4(23)-енпроизводных олеаноловой кислоты *m*-хлорпербензойной кислотой с последующей обработкой эпоксидов эфиром трифторида бора осуществлен синтез новых 24-нор-олеанов, структура которых установлена с использованием двумерных корреляционных методик $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ COSY, $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ NOESY, $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ HSQC и $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ HMBC. В зависимости от условий реакция метил-2-циано-3,4-секо-4(23)-енолеаноата с *m*-хлорпербензойной кислотой может проходить региоселективно с образованием 4(23)-эпокси- или 12-оксопроизводного, а также продукта аллильного окисления в изопропенильной группе.

Ключевые слова: тритерпеноиды, олеаноловая кислота, 24-нор-тритерпеноиды

DOI: 10.31857/S0514749221090032

ВВЕДЕНИЕ

Олеаноловая кислота (ОА) относится к пентациклическим тритерпеноидам олеананового ряда, обнаружена в растениях многих видов [1] и обладает широким спектром фармакологического действия, в том числе гепатопротекторными, антиоксидантными, гиполипидемическими, противоопухолевыми, противовоспалительными и противовирусными свойствами [2–6]. ОА характеризуется невысокой биодоступностью, что затрудняет ее применение в клинической практике [7]. В то же время известны примеры успешной модификации ОА в производные с еноновым фрагментом и нитрильной группой в цикле А (2-циано-3,12-диоксоолеано-1,9(11)-диен-28-овая кислота (CDDO), CDDO-Me или бардоксолон), обладающие высокой противоопухолевой и противовоспалительной активностью и подтвердившие свою эффективность на стадии клинических исследований [8, 9]. Недавно показано, что удаление C^{24} метильной группы в структуре CDDO привело к 24-нор-

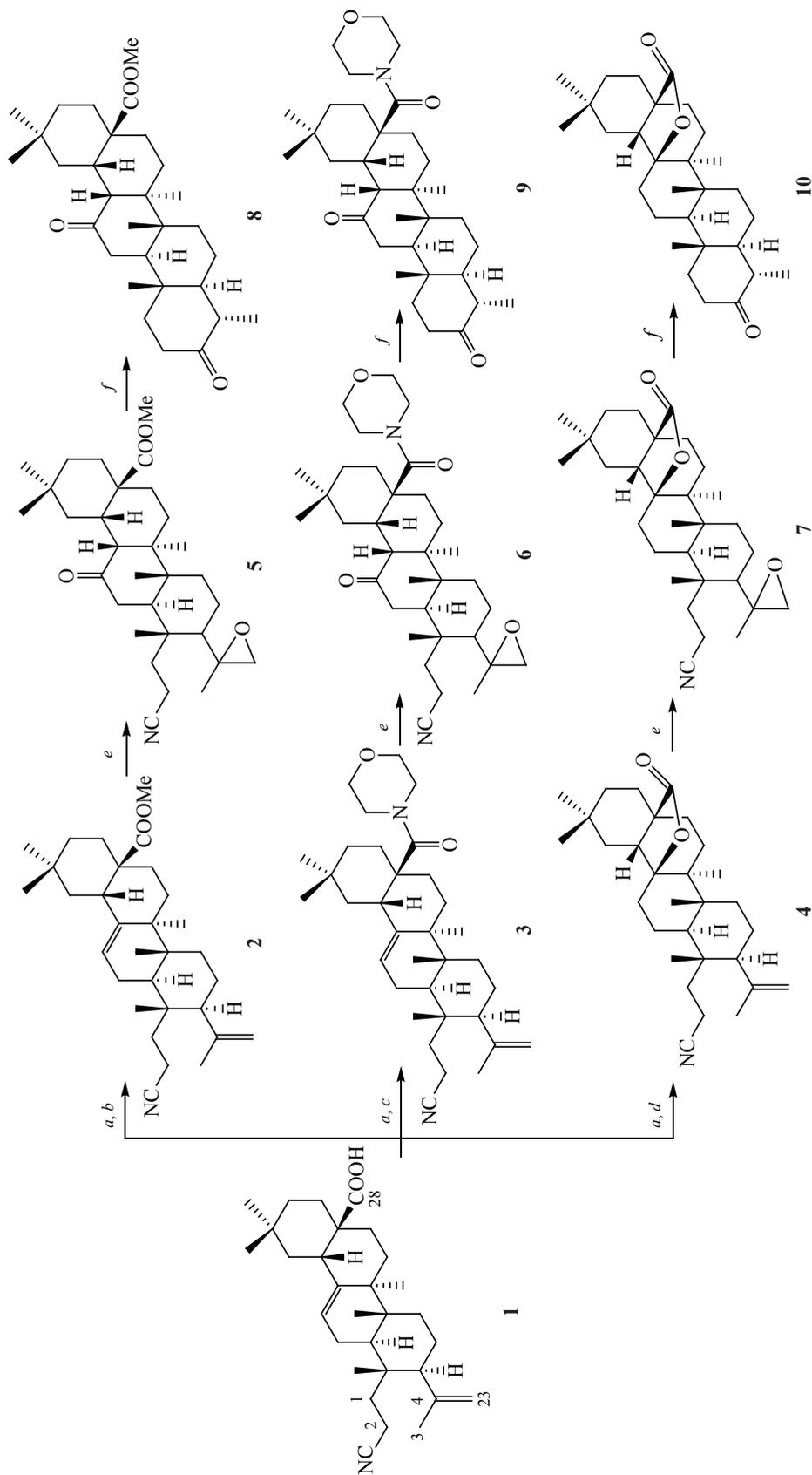
аналогам с улучшенными фармакокинетическими характеристиками, высокой противоопухолевой активностью и способностью ингибировать продукцию оксида азота в активированных макрофагах [10].

В развитие наших исследований по скелетным трансформациям тритерпеноидов [11–14] в настоящей работе осуществлен синтез серии 24-нор-олеанов, исходя из 2-циано-3,4-секо-4(23)-енолеаноловой кислоты (**1**) [15] – доступного продукта перегруппировки Бекмана второго рода 3-оксима ОА.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для синтеза 24-нор-производных ОА использовали тритерпеноиды **2–4**, получаемые из соединения **1** хлорангидридным методом по описанному в литературе методикам (схема 1) [15–18]. Эпоксицирование двойной связи $\text{C}^4(\text{C}^{23})$ проводили 2.2 экв (для соединений **5**, **6**) или 1.1 экв (для соединения **7**) *m*-хлорпербензойной кислотой

Схема 1



Реагенты и условия: *a*, $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 , 23°C , 2 ч; *b*, MeOH, кипячение, 2 ч; *c*, морфолин, CH_2Cl_2 , 22°C , 4 ч; *d*, TSON, CHCl_3 , 22°C , 6 ч; *e*, *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , 0°C , 12 ч; *f*, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, толуол, 110°C , 12 ч.

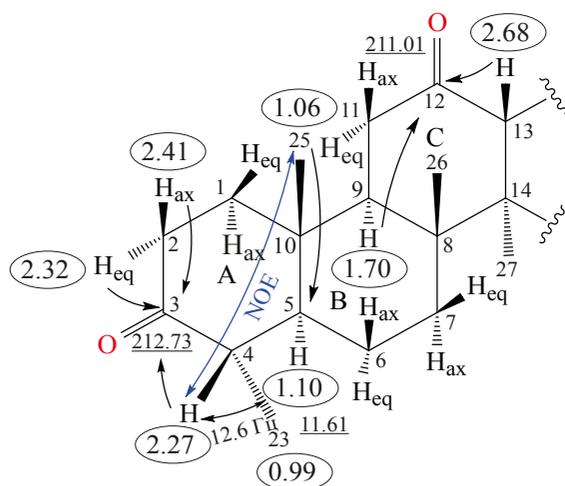


Рис 1. Основные корреляции в циклах А, В и С в спектрах $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ НМВС и $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ NOESY соединения **8**

(*m*-СРВА) в среде CH_2Cl_2 при 0°C в течение 12 ч с образованием эпоксидов **5–7** с выходами 71–79%. О нахождении в реакционной массе эпоксидов в виде смеси α - и β -изомеров в соотношении 9:1 судили по расщеплению характеристических сигналов атомов углерода в спектрах ЯМР ^{13}C , в которых наблюдались удвоенные сигналы углеродных атомов C^4 и C^{23} , а также в спектрах ЯМР ^1H мультиплетные сигналы протонов метиленовой группы C^{24} наблюдались в области δ 2.56–2.62 м.д. для α -изомера и в области δ 2.75–2.80 м.д. для β -изомера.

Обработка изомерной смеси эпоксидов **5–7** эфиром трифторида бора при кипячении в толуоле, согласно методу [10], приводила к соединениям **8–10** с выходами 80–85% после хроматографической очистки. По-видимому, реакция эпоксинитрилов **5–7** с эфиром трифторида бора приводит к промежуточному альдегиду, вступающему в катализируемую кислотой внутримолекулярную реакцию Кляйзена с образованием альдегидамина в соответствии с механизмом, описанным ранее [19]. Последующая обработка интермедиата водным раствором кислоты протекает с замыканием цикла и образованием соответствующих 3-оксо-24-нор-производных **8–10**.

На рис. 1 представлены ключевые НМВС и NOESY корреляции для соединения **8**. Значение вицинальной константы спин-спиновой взаимодействия (КССВ) J 12.6 Гц между протонами H^{24}

и H^5 , соответствующее их трансoidalному расположению, свидетельствует о β -ориентации H^{24} при атоме C^4 . Наличие NOE между протоном H^{24} и протонами группы C^{25}H_3 подтверждает β -ориентацию H^{24} . Анализ НМВС кросс-пиков позволил отнести кетогруппу при δ_{C} 212.73 м.д. в положение C^3 , а сигнал при δ_{C} 211.01 м.д. – в положение C^{12} . Аналогичные взаимодействия в цикле А наблюдались в спектрах ЯМР соединений **9** и **10**.

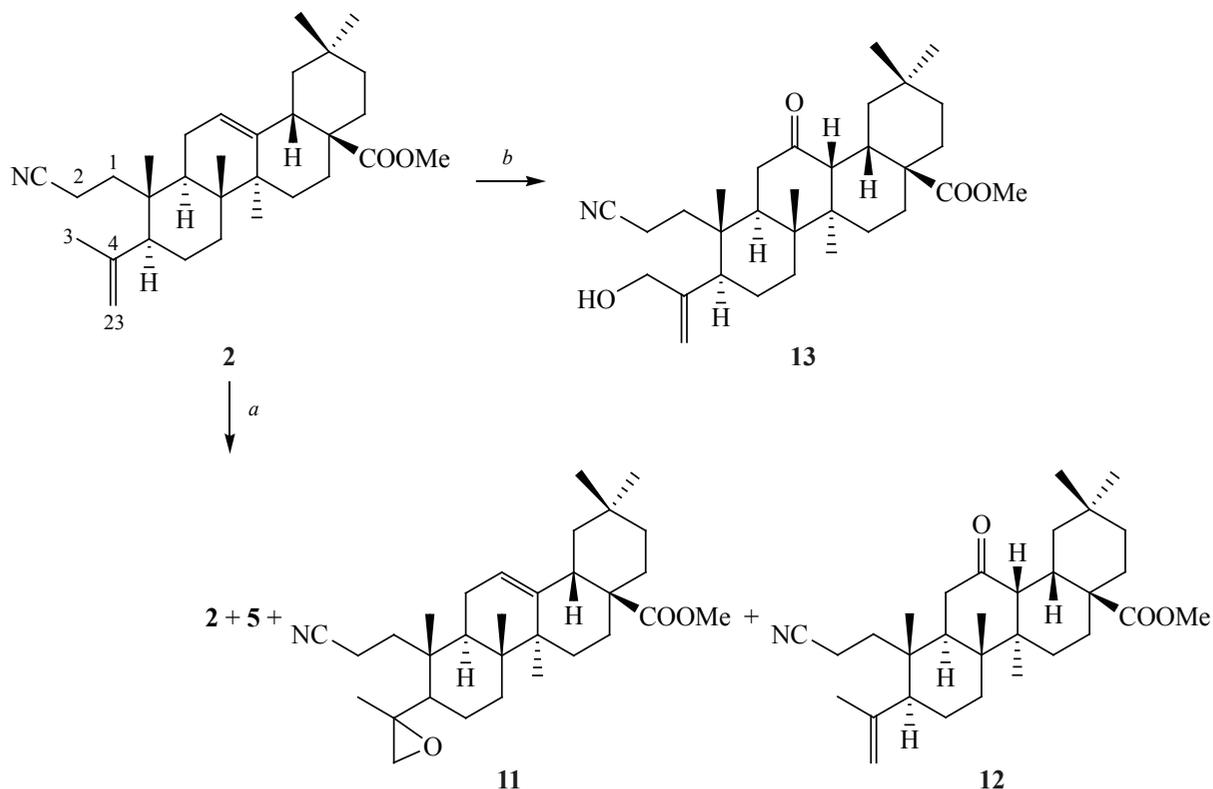
При проведении опытов мы заметили зависимость реакции окисления от условий. Так, взаимодействие соединения **2** с 1.1 экв *m*-СРВА при 0°C в течение 2 ч проходило региоселективно с образованием приблизительно равных количеств 4(23)-эпоксида **11** (38%) и 12-оксопроизводного **12** (43%), следовых количеств продукта полного окисления связей $\text{C}^{12(13)}$ и $\text{C}^{4(23)}$ **5** и неполной конверсией (возврат соединения **2** – 15%) (схема 2). О региоселективном окислении соединения **2** озонном сообщалось ранее [20]. Взаимодействие соединения **2** с 2 экв *m*-СРВА при комнатной температуре в течение 12 ч приводило к количественному образованию 12-оксо-24-гидрокси-4(23)-енпроизводного **13**. Аналогичное аллильное окисление в изопропенильной группе лупановых тритерпеноидов наблюдалось ранее [21, 22].

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **11** отсутствуют сигналы углеродных атомов двойной связи $\text{C}^4\text{--C}^{23}$, сигналы атомов углеродов оксирановой связи $\text{C}^4\text{--C}^{23}$ проявляются при δ 55.5 и 51.9 м.д. Спектр ЯМР ^{13}C соединения **12** содержит сигнал атома углерода кетогруппы C^{12} при δ 211.8 м.д. Для соединения **13** присутствие функциональных групп в положении C^4 , C^{10} и C^{12} подтверждено на основании двумерных корреляционных спектров (рис. 2). Цианоэтильная группа в положении C^{10} подтверждается НМВС кросс-пиком метильной группы H^{25} с атомом C^1 (δ_{C} 34.24 м.д.) и НМВС взаимодействием протонов при C^1 и C^2 с цианогруппой при δ_{C} 119.76 м.д. Для положения C^4 наблюдаются НМВС кросс-пики с протонами двойной связи и протонами метиленовой группы C^{24} , сигналы метиленовой группы C^{24} проявляются при δ 4.0 и 4.1 м.д. в виде 2 дублетов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуру плавления определяли на микростолике «Voetius». Оптическое поглощение
ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 9 2021

Схема 2



Реагенты и условия: *a*, 1.1 экв *m*-CPBA, 0°C, 2 ч; выходы: соединение **2** (15%), соединение **5** (3%), соединение **11** (38%), соединение **12** (43%); *b*, 2 экв *m*-CPBA, 23°C, 12 ч.

измеряли на поляриметре «Perkin-Elmer 241 MC» (Германия) в трубке длиной 1 дм. ТСХ-анализ проводили на пластинках Сорбфил (ЗАО Сорбполимер, Россия), используя систему растворителей хлороформ–этилацетат, 40:1. Вещества обнаруживали 10% раствором серной кислоты с последующим нагреванием при 100–120°C в течение 2–3 мин. Элементный анализ осуществляли на СНNS-анализаторе EuroEA-3000, основной стандарт ацетанилид. Колоночную хроматографию проводили на SiO₂ (Silica 60, Macherey-Nagel). Масс-спектры соединений снимали на приборе Thermo Finnigan MAT 95 XR. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на импульсном спектрометре «Bruker» Avance III с рабочей частотой 500.13 (¹H) и 125.47 (¹³C) МГц с использованием 5 мм датчика с Z-градиентом PABBO при постоянной температуре образца 298 К. Химические сдвиги в спектрах ЯМР приведены в м.д. относительно сигнала внутреннего стандарта тетраметилсилана (ТМС). Синтез соединений **1–4** описан ранее [15–18].

Соединения 5–7 (общая методика). К охлажденному до 0°C раствору 1 ммоль соединения **2, 3** или **4** в 15 мл CH₂Cl₂ при перемешивании добавляли 2.2 экв (соединения **2, 3**) или 1.1 экв (соединение **4**) *m*-CPBA. После окончания реакции реак-

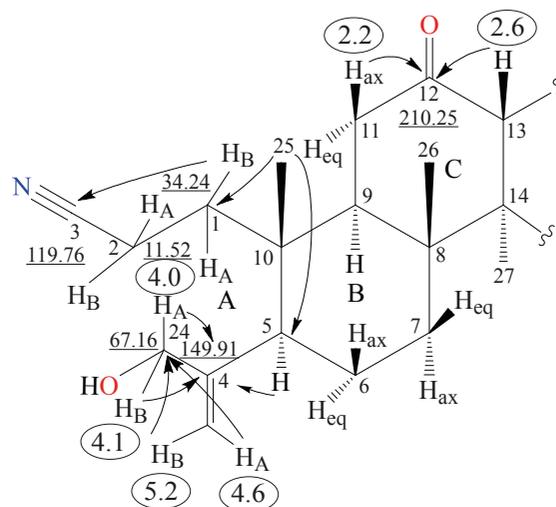


Рис 2. Основные корреляции в циклах А, В и С в спектре ¹H-¹³C НМВС соединения **13**

ционную смесь обрабатывали 20 мл 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, водой, органический слой сушили над CaCl_2 , растворитель упаривали в вакууме, продукт реакции хроматографировали на колонке, элюируя последовательно петролейным эфиром, смесью петролейный эфир–этилацетат, 7:1, 5:1, 3:1.

Метил-2-циано-3,4-секо-4(23)-эпокси-12-оксоолеаноат (5). Получен из 0.46 г (1 ммоль) соединения **2** при добавлении 1 г (2.2 экв) *m*-СРВА. Выход 0.39 г (79%). R_f 0.49, т.пл. 91–93°C. $[\alpha]_D^{20}$ –107.0° (*c* 0.025, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.87 с (3H, H^{25}), 0.89 с (3H, H^{27}), 0.92 с (3H, H^{29}), 0.94 с (3H, H^{30}), 0.97 с (3H, H^{26}), 1.26 с (3H, H^{24}), 1.00–2.40 м (22H, CH, CH_2), 2.61–2.63 м (2H, CH_2 , H^{23} , α -изомер), 2.79–2.81 м (2H, CH_2 , H^{23} , β -изомер), 2.64–2.66 м (1H, H^{13}), 2.69–2.71 м (1H, H^{18}), 3.56 с (3H, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 11.6, 15.8, 18.9, 20.3, 20.9, 21.3, 22.7, 23.1, 27.6, 30.0, 30.6, 31.9, 32.8, 33.4, 34.0, 34.4, 36.2, 38.3, 38.5, 40.9, 41.5, 42.4, 47.2, 49.0 (C^{13}), 51.2 (C^{11}), 51.6 (C^{23} , α -изомер), 51.8 (C^{23} , β -изомер), 55.1 (C^3), 57.6 (C^4 , α -изомер), 57.9 (C^4 , β -изомер), 119.2 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 178.2 (C^{28}), 209.8 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 74.79; H 9.50; N 2.80. $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 74.81; H 9.52; N 2.81. *M* 497.71.

Морфолинамид 2-циано-3,4-секо-4(23)-эпокси-12-оксоолеаноловой кислоты (6). Получен из 0.52 г (1 ммоль) соединения **3** при добавлении 1 г (2.2 экв) *m*-СРВА. Выход 0.42 г (76%). R_f 0.44, т.пл. 104–106°C. $[\alpha]_D^{20}$ –62.9° (*c* 0.025, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.78 с, 0.89 с, 0.90 с, 1.03 с, 1.05 с, 1.45 с (18H, 6CH_3), 1.15–2.30 м (20H, CH, CH_2), 2.35–2.40 м (4H, 2CH_2), 2.59–2.61 м (2H, CH_2 , H^{23} , α -изомер), 2.78–2.81 м (2H, CH_2 , H^{23} , β -изомер), 3.00–3.15 м (4H, 2CH_2), 3.40–3.65 м (4H, 2CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 15.1, 16.9, 19.6, 21.5, 23.5, 23.6, 24.0, 25.9, 26.4, 26.5, 30.7, 31.7, 32.1, 33.2, 33.8, 34.2, 36.7, 39.1, 39.8, 41.7, 41.9, 43.5, 45.9, 46.9, 47.2, 47.4, 53.2 (C^{23} , α -изомер), 53.4 (C^{23} , β -изомер), 54.5 (C^4 , α -изомер), 54.7 (C^4 , β -изомер), 61.5, 66.7, 66.9, 119.8 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 176.6 (C^{28}), 210.6 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 73.77; H 9.50; N 5.00. $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 73.87; H 9.48; N 5.07. *M* 552.79.

2-Циано-3,4-секо-4(23)-эпоксиолеан-13в(28)-олид (7). Получен из 0.45 г (1 ммоль) соединения **4** при добавлении 0.49 г (1.1 экв) *m*-СРВА. Выход

0.33 г (71%). R_f 0.50, т.пл. 96–99°C. $[\alpha]_D^{20}$ –17.9° (*c* 0.025, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.80 с, 0.85 с, 0.93 с, 1.00 с, 1.05 с, 1.42 с (18H, 6CH_3), 1.11–2.30 м (21H, CH, CH_2), 2.35–2.55 м (4H, 2CH_2) 2.56 м (2H, CH_2 , H^{23} , α -изомер), 2.74–2.76 м (2H, CH_2 , H^{23} , β -изомер). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 15.6, 17.2, 20.1, 21.5, 23.8, 24.2, 24.9, 26.3, 26.9, 30.7, 31.9, 32.6, 33.2, 33.8, 34.8, 36.9, 40.3, 40.8, 41.7, 41.9, 43.5, 45.9, 46.9, 47.4, 53.2 (C^{23} , α -изомер), 53.7 (C^{23} , β -изомер), 54.5 (C^4 , α -изомер), 54.9 (C^4 , β -изомер), 61.8, 89.9, 119.2 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 180.3 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 77.08; H 9.81; N 2.93. $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 77.04; H 9.70; N 2.99. *M* 467.68.

Соединения 8–10 (общая методика). К раствору 2 ммоль соединения **5**, **6** или **7** в 10 мл толуола при перемешивании медленно добавляли 2 мл (16.2 ммоль, 8.0 экв) $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$. Реакционную смесь перемешивали 12 ч при 120°C, после охлаждения упаривали на воздухе, продукт реакции промывали водой, сушили, хроматографировали на колонке, элюируя последовательно петролейным эфиром, смесью петролейный эфир–этилацетат, 7:1.

Метил-3,12-диоксо-24-нор-олеаноат (8). Получен из 0.99 г (2 ммоль) соединения **5**. Выход 0.40 г (85%). R_f 0.35, т.пл. 73–90°C. $[\alpha]_D^{20}$ –131° (*c* 0.05, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.89 с (3H, H^{29}), 0.94 с (3H, H^{27}), 0.97 с (3H, H^{30}), 0.99 д (3H, H^{23} , J 6.6 Гц), 1.04 с (3H, H^{26}), 1.06 с (3H, H^{25}), 1.10 д.д.д (1H, H^5 , J 12.6, 11.3, 2.4 Гц), 1.10 д.д.д (1H, H^{15e} , J 13.8, 3.9, 2.7 Гц), 1.19–1.21 м (1H, H^{21e}), 1.20 т (1H, H^{19a} , J 13.5 Гц), 1.28–1.30 м (1H, H^{1a}), 1.31–1.33 м (1H, H^{21a}), 1.34–1.36 м (1H, H^{7e}), 1.37–1.41 м (1H, H^{6a}), 1.41–1.45 м (1H, H^{7a}), 1.47 д.д.д (1H, H^{22e} , J 13.8, 2.8, 3.9 Гц), 1.66–1.68 м (1H, H^{16e}), 1.66–1.70 м (1H, H^{15a}), 1.67–1.69 м (1H, H^{6e}), 1.70 д.д (1H, H^{9e} , J 12.8, 5.1 Гц), 1.79 д.т (1H, H^{22a} , J 13.8, 4.6 Гц), 1.87–1.89 м (1H, H^{1e}), 1.87–1.91 м (1H, H^{16a}), 1.93 д.д.д (1H, H^{19e} , J 13.5, 4.3, 2.3 Гц), 2.24 д.д (1H, H^{11a} , J 16.5, 13.3 Гц), 2.27 д.д.д.д (1H, H^4 , J 12.6, 6.7, 6.6, 6.5 Гц), 2.32 д.д (1H, H^{2e} , J 15.1, 2.2 Гц), 2.33 д.д (1H, H^{11e} , J 16.5, 5.1 Гц), 2.42 д.д.д (1H, H^{2a} , J 15.1, 13.7, 6.8 Гц), 2.68 д (1H, H^{13} , J 4.3 Гц), 2.80 т.д (1H, H^{13} , J 13.5, 4.3, 4.3 Гц), 3.68 с (3H, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 11.61 (C^{23}), 12.85 (C^{25}), 16.21 (C^{26}),

20.53 (C²⁷), 22.27 (C⁶), 22.76 (C¹⁶), 23.19 (C³⁰), 27.55 (C¹⁵), 30.69 (C²⁰), 30.76 (C⁷), 31.96 (C¹⁸), 33.01 (C²²), 33.42 (C²⁹), 34.55 (C²¹), 36.29 (C¹⁹), 36.64 (C¹⁰), 37.20 (C²), 38.91 (C¹¹), 39.54 (C¹), 41.09 (C⁸), 42.12 (C¹⁴), 44.67 (C⁴), 47.13 (C¹⁷), 47.62 (C⁹), 51.93 (C¹¹), 51.97 (C¹³), 53.06 (C⁵), 177.85 (C²⁸), 211.01 (C¹²), 212.73 (C³). Найдено, %: С 76.57; Н 9.89. С₃₀Н₄₆О₄. Вычислено, %: С 76.55; Н 9.85. *M* 470.68.

Морфолинамид 3,12-диоксо-24-нор-олеаноловой кислоты (9). Получен из 1.01 г (2 ммоль) соединения **6**. Выход 0.42 г (80%). *R_f* 0.20, т.пл. 110°C. $[\alpha]_D^{20} -162^\circ$ (*c* 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.89 с (3H, H²⁹), 0.94 с (3H, H²⁷), 0.97 с (3H, H³⁰), 0.99 д (3H, H²³, *J* 6.6 Гц), 1.04 с (3H, H²⁶), 1.06 с (3H, H²⁵), 1.10 д.д.д (1H, H⁵, *J* 12.6, 11.3, 2.4 Гц), 1.10 д.д.д (1H, H^{15e}, *J* 13.8, 3.9, 2.7 Гц), 1.19–1.21 м (1H, H^{21e}), 1.20 т (1H, H^{19a}, *J* 13.5 Гц), 1.27–1.31 м (1H, H^{1a}), 1.31–1.35 м (1H, H^{21a}), 1.34–1.36 м (1H, H^{7e}), 1.37–1.41 м (1H, H^{6a}), 1.41–1.45 м (1H, H^{7a}), 1.47 д.д.д (1H, H^{22e}, *J* 13.8, 2.8, 3.9 Гц), 1.66–1.68 м (1H, H^{16e}), 1.66–1.70 м (1H, H^{15a}), 1.67–1.69 м (1H, H^{6e}), 1.70 д.д. (1H, H^{9e}, *J* 12.8, 5.1 Гц), 1.79 д.т (1H, H^{22a}, *J* 13.8, 4.6 Гц), 1.87–1.89 м (1H, H^{1e}), 1.87–1.91 м (1H, H^{16a}), 1.93 д.д.д (1H, H^{19e}, *J* 13.5, 4.3, 2.3 Гц), 2.24 д.д. (1H, H^{11a}, *J* 16.5, 13.3 Гц), 2.27 д.д.д.д (1H, H⁴, *J* 12.6, 6.7, 6.6, 6.5 Гц), 2.32 д.д. (1H, H^{2e}, *J* 15.1, 2.2 Гц), 2.33 д.д. (1H, H^{11e}, *J* 16.5, 5.1 Гц), 2.42 д.д.д (1H, H^{2a}, *J* 15.1, 13.7, 6.8 Гц), 2.68 д (1H, H¹³, *J* 4.3 Гц), 2.80 т.д. (1H, H¹⁸, *J* 13.5, 4.3, 4.3 Гц), 3.70–3.55 м (8H, CH₂, H¹, H², H³, H⁴). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 11.6 (C²³), 12.80 (C²⁵), 16.17 (C²⁶), 20.51 (C²⁷), 22.20 (C⁶), 22.68 (C¹⁶), 23.14 (C³⁰), 27.48 (C¹⁵), 30.64 (C⁷), 30.76 (C²⁰), 31.89 (C¹⁸), 32.96 (C²²), 33.38 (C²⁹), 34.48 (C²¹), 36.18 (C¹⁹), 36.59 (C¹⁰), 37.17 (C²), 38.86 (C¹¹), 39.49 (C¹), 41.02 (C⁸), 42.05 (C¹⁴), 44.61 (C⁴), 46.27 (C¹, C³), 47.07 (C¹⁷), 47.55 (C⁹), 51.87 (C¹³), 53.00 (C⁵), 66.95 (C², C⁴), 177.82 (C²⁸), 211.05 (C¹²), 212.78 (C³). Найдено, %: С 75.01; Н 9.72; N 2.60. С₃₃Н₅₁NO₄. Вычислено, %: С 75.39; Н 9.78; N 2.66. *M* 525.76.

3-Оксо-24-нор-олеан-13в(28)-олид (10). Получен из 0.93 г (2 ммоль) соединения **7**. Выход 0.37 г (83%). *R_f* 0.30, т.пл. 65–84°C. $[\alpha]_D^{20} -135^\circ$ (*c* 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.83 с (3H, H²⁵), 0.88 с (3H, H²⁶), 0.98 д (3H, H²³,

J 6.6 Гц), 1.08 с (3H, H²⁷), 1.12 с (3H, H²⁹), 1.22 с (3H, H³⁰), 1.20–2.11 м (23H, CH, CH₂), 2.26 д.д.д.д (1H, H⁴, *J* 12.6, 6.7, 6.6, 6.5 Гц), 2.30 д.д. (1H, H^{2e}, *J* 15.1, 2.2 Гц), 2.45 д.д.д (1H, H^{2a}, *J* 15.1, 13.7, 6.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 11.5 (C²³), 13.7 (C²⁵), 17.8, 18.9, 19.3, 21.6, 23.1, 25.9, 26.5, 27.8, 29.9, 31.6, 33.0, 33.5, 35.2, 36.2, 36.5, 37.4, 40.6, 41.1, 43.9, 44.5, 44.9, 47.3, 47.6, 53.2 (C⁵), 89.5 (C¹³), 179.1 (C²⁸), 213.3 (C³). Найдено, %: С 79.00; Н 10.10. С₂₉Н₄₄О₃. Вычислено, %: С 79.04; Н 10.06. *M* 440.66.

Соединения 11, 12 (общая методика). К охлажденному до 0°C раствору 0.46 г. (1 ммоль) соединения **2** в 15 мл CH₂Cl₂ при перемешивании добавляли 1.1 экв *m*-CPBA. После окончания реакции реакционную смесь обрабатывали 20 мл 10% Na₂S₂O₃, водой, органический слой сушили над CaCl₂, растворитель упаривали в вакууме, продукт реакции хроматографировали на колонке, элюируя последовательно петролевым эфиром, смесью петролевым эфир–этилацетат, 7:1, 5:1, 3:1.

Метил-2-циано-3,4-секо-4(23)-эпокси-12-(13)-енолеаноат (11). Выход 0.18 г (38%). *R_f* 0.64, т.пл. 78–80°C. $[\alpha]_D^{20} +64.3^\circ$ (*c* 0.025, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.78 с, 0.89 с, 0.90 с, 1.03 с, 1.05 с, 1.45 с (18H, 6CH₃), 1.15–2.55 м (23H, CH, CH₂), 2.85–2.99 м (2H, 2CH), 3.65 с (3H, CH₃), 5.30 уш.с (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 15.1, 16.9, 19.6, 21.5, 23.6, 24.0, 25.9, 26.5, 30.7, 31.7, 32.1, 33.2, 34.2, 35.6, 36.7, 39.1, 39.8, 41.7, 41.9, 43.5, 45.9, 46.9, 47.2, 47.4, 51.9 (C²³), 55.5 (C⁴), 57.9, 119.8 (C≡N), 128.3 (C¹²), 144.2 (C¹³), 178.2 (C²⁸). Найдено, %: С 77.32; Н 9.85; N 2.93. С₃₁Н₄₇NO₃. Вычислено, %: С 77.29; Н 9.83; N 2.91. *M* 481.71.

Метил-2-циано-3,4-секо-4(23)-ен-12-оксо-олеаноат (12). Выход 0.21 г (43%). *R_f* 0.40, т.пл. 93–95°C. $[\alpha]_D^{20} +11.9^\circ$ (*c* 0.025, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.78 с, 0.89 с, 0.90 с, 1.03 с, 1.05 с, 1.72 с (18H, 6CH₃), 1.15–2.00 м (20H, CH, CH₂), 2.15–2.38 м (2H, CH₂), 2.65–2.68 м (2H, CH₂), 3.58 с (3H, CH₃), 4.65 с и 4.85 с (2H, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 15.1, 16.9, 19.6, 21.4, 22.4, 22.7, 22.9, 23.2, 23.6, 24.2, 25.7, 27.6, 30.5, 31.9, 33.4, 33.9, 34.4, 34.5, 36.2, 38.8, 40.5, 41.4, 45.7, 50.3, 51.8, 56.5, 114.6 (C²³), 119.6 (C≡N), 146.1 (C⁴), 178.3 (C²⁸), 211.8 (C¹²). Найдено, %: С 77.30;

H 9.87; N 2.99. C₃₁H₄₇NO₃. Вычислено, %: C 77.29; H 9.83; N 2.91. M 481.71.

Метил-2-циано-3,4-секо-12(13),4(23)-диен-24-гидроксиолеаноат (13). К раствору 0.46 г (1 ммоль) соединения **2** при 23°C в 15 мл CH₂Cl₂ добавляли 2 экв *m*-CPBA, перемешивали 12 ч, обрабатывали 20 мл 10% Na₂S₂O₃, водой, органический слой сушили над CaCl₂, растворитель упаривали в вакууме, продукт реакции хроматографировали на колонке, элюируя последовательно петролейным эфиром, смесью петролейный эфир–этилацетат, 7:1, 5:1, 3:1. Выход 0.46 г (92%). R_f 0.45, т.пл. 89–91°C. [α]_D²⁰ –98.0° (с 0.025, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.88 с (6H, H²⁹, H²⁶), 0.95 с (3H, H³⁰), 1.00 с (6H, H²⁵, H²⁷), 1.04–2.15 м (20H, CH₂), 2.00 д.д (1H, H⁹, J 12.8, 5.0 Гц), 2.38–2.40 м (2H, H², OH), 2.60 д (1H, H¹³, J 4.2 Гц), 2.77 т.д (1H, H¹⁸, J 13.5, 4.2, 4.2 Гц), 3.70 с (3H, OCH₃), 4.00 д (1H, H²⁴, ²J 13.7 Гц), 4.01 д (1H, H²⁴, ²J 13.7 Гц), 4.90 с (1H, H²³), 5.20 с (1H, H²³). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 11.5 (C²), 16.0 (C²⁵), 18.4 (C²⁶), 20.5 (C²⁷), 22.7 (C⁶), 23.2 (C³⁰), 25.7 (C¹⁶), 27.6 (C¹⁵), 30.6 (C⁷), 30.7 (C²⁰), 32.0 (C¹⁸), 32.9 (C²²), 33.4 (C²⁹), 34.2 (C¹), 34.5 (C²¹), 36.3 (C¹⁹), 38.9 (C¹¹), 39.2 (C⁸), 40.6 (C³¹), 41.1 (C¹⁴), 42.5 (C¹⁰), 45.6 (C⁹), 47.3 (C¹⁷), 51.8 (C⁵), 51.9 (C¹³), 67.2 (CH₂OH), 113.91 (C²³), 119.8 (C≡N), 149.9 (C⁴), 178.4 (C²⁸), 210.2 (C¹²). Найдено, %: C 74.77; H 9.60; N 2.90. C₃₁H₄₇NO₄. Вычислено, %: C 74.81; H 9.52; N 2.81. M 497.71.

ВЫВОДЫ

Реакцией 2-циано-3,4-секо-4(23)-енпроизводных олеаноловой кислоты с *m*-хлорпербензойной кислотой с последующей обработкой эпоксидов эфира бора осуществлен синтез новых 24-нор-производных с морфолинамидным, карбоксиметильным заместителем в положении C¹⁷ или 13β,28-лактонным фрагментом. Установлено, что реакция метил-2-циано-3,4-секо-4(23)-енолеаноата с *m*-CPBA зависит от условий и протекает с образованием 4(23)-эпокси- или 12-оксопроизводного, а также продукта аллильного окисления в изопрופןильной группе.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по темам Госзадания № АААА-А20-120012090023-8 и № АААА-А20-120012090029-0.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Закирова Лиана Марсельевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5143-8836>

Третьякова Елена Валерьевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0693-220X>

Байкова Ирина Петровна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9572-0702>

Казакова Оксана Борисовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5606-1588>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Chen Y., Liu J., Yang X., Zhao X., Xu H. *J. Pharm. Pharmacol.* **2005**, *57*, 259–264. doi 10.1211/0022357055407
- Ayeleso T.B., Matumba M., Mukwevho E. *Molecules.* **2017**, *22*, 1915. doi 10.3390/molecules22111915
- Somova L.O., Nadar A., Rammanan P., Shode F.O. *Phytomedicine.* **2003**, *10*, 115–121. doi 10.1078/094471103321659807
- Chen S., Wen X., Zhang W., Wang C., Liu J., Liu C. *FASEB J.* **2017**, *31*, 1085–1096. doi 10.1096/fj.201601022R
- Wu H., Zhong Q., Zhong R., Huang H., Xia Z., Ke Z., Zhang Z., Song J., Jia X. *Int. J. Nanomed.* **2016**, *11*, 6337–6352. doi 10.2147/IJN.S119839
- Li-Ting T., Long M., Nian-Sheng D. *China J. Chin. Mat. Med.* **2002**, *12*, 9–11.
- Jeong D.W., Kim Y.H., Kim H.H., Ji H.Y., Yoo S.D., Choi W.R., Lee S.M., Han C.-K., Lee H.S. *Biopharm. Drug Dispos.* **2007**, *28*, 51–57. doi 10.1002/bdd.530
- Liby K., Royce D.B., Williams C.R., Risingsong R., Yore M.M., Honda T., Gribble G.W., Dmitrovsky E., Sporn T.A., Sporn M.B. *Cancer Res.* **2007**, *67*, 2414–2419. doi 10.1158/0008-5472.CAN-06-4534
- To C., Ringelberg C.S., Royce D.B., Williams C.R., Risingsong R., Sporn M.B., Liby K.T. *Carcinogenesis.* **2015**, *36*, 769–781. doi 10.1093/carcin/bgv061
- Fu L.-F., Lin Q.-X., Onyango E.O., Liby K.T., Sporn M.B., Gribble G.W. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6001–6005. doi 10.1039/C7OB01420A
- Kazakova O.B., Kazakov D.V., Yamansarov E.Yu., Medvedeva N.I., Tolstikov G.A., Suponitsky K.Yu., Arkhipov D.E. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 976–979. doi 10.1016/j.tetlet.2010.12.047

12. Хуснутдинова Э.Ф., Лобов А.Н., Куковинец О.С., Катаев В.Е., Казакова О.Б. *ЖОрХ.* **2015**, *51*, 271–278. [Husnutdinova E.F., Lobov A.N., Kukovinets O.S., Kazakova O.B., Kataev V.E., *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 261–268.] doi 10.1134/S1070428015020219
13. Khusnutdinova E.F., Medvedeva N.I., Kazakov D.V., Kukovinets O.S., Lobov A.N., Suponitsky K.Yu., Kazakova O.B. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 214–151. doi 10.1016/j.tetlet.2015.11.086
14. Khusnutdinova E.F., Kazakova O.B., Lobov A.N., Kukovinets O.S., Suponitsky K.Yu., Meyers C.B., Prichard M.N. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 585–597. doi 10.1039/C8OB02624F
15. Finlay H.J., Honda T., Gribble G.W., Danielpour D., Benoit N.E., Suh N., Williams C., Sporn M.B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1769–1772. doi 10.1016/S0960-894X(97)00310-7
16. Bednarczyk-Cwynar B., Ruszkowski P., Bobkiewicz-Kozłowska T., Zaprutko L. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2016**, *16*, 579–592. doi 10.2174/1871520615666150907095756
17. Bednarczyk-Cwynar B., Partyka D., Zaprutko L. *PLOS ONE*, **2015**, *10*, 1–14. doi 10.1371/journal.pone.0122857
18. Rao L.K., Ramraj S.K., Sundararamaiah T. *J. Indian Chem. Soc.* **1980**, *57*, 833–834.
19. Cohen K.F., Kazlauskas R., Pinhey J.T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1973**, 2076–2082. doi 10.1039/p19730002076
20. Kazakova O.B., Khusnutdinova E.F., Lobov A.N., Medvedeva N.I., Spirikhin L.V. *Chem. Nat. Compd.* **2011**, *47*, 579–582.
21. Klinot J., Hovorkova N., Vystriil A. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1970**, *35*, 1105–1109.
22. Chrobak E., Bebenek E., Marciniak K., Kadela-Tomanek M., Siudak S., Latocha M., Boryczka S. *J. Mol. Struct.* **2021**, *1226*, 129394. doi 10.1016/j.molstruc.2020.129394

Synthesis of Oleanolic Acid 24-Nor-Derivatives

L. M. Zakirova, E. V. Tretyakova, I. P. Baikova, and O. B. Kazakova*

*Ufa Institute of Chemistry of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Science,
prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia
e-mail: obf@anrb.ru

Received March 25, 2021; revised March 30, 2021; accepted April 2, 2021

As a result of epoxidation of 2-cyano-3,4-seco-4(23)-ene derivatives of oleanolic acid with *m*-chloroperbenzoic acid followed by treatment of epoxides with boron trifluoride etherate, new 24-nor-oleanes were synthesized, the structure of which was established using two-dimensional correlation techniques $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ COSY, $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ NOESY, $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ HSQC and $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ HMBC and $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ HMBC. Depending on the conditions, the reaction of methyl 2-cyano-3,4-seco-4(23)-enoleanoate with *m*-chloroperbenzoic acid can proceed regioselectively with the formation of a 4(23)-epoxy or 12-oxo derivative, as well as an allylic oxidation product in the isopropenyl group.

Keywords: triterpenoids, oleanolic acid, 24-nor-triterpenoids

НЕТРИВИАЛЬНЫЙ ОЗОНОЛИЗ 3,4-СЕКО-2,17-ДИЦИАНО-4(23),20(29)-ЛУПДИЕНА

© 2021 г. Э. Ф. Хуснутдинова, И. П. Байкова, А. Н. Лобов, О. Б. Казакова*

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

Поступила в редакцию 25.03.2021 г.
После доработки 30.03.2021 г.
Принята к публикации 02.04.2021 г.

В результате окисления 3,4-секо-2,17-дициано-4(23),20(29)-лупдиена озонем в хлористом метиле при -40°C синтезированы 4,20-диоксо-23,29-динорлупан (71%), 4,20-диоксо-24,30-дигидрокси-23,29-динорлупан (15%), 23,24,29,30-тетранорлупан-4,20-диовая (7%) и 23,24,29-тринорлупан-30-гидрокси-4-овая кислоты (4%), структура которых установлена с использованием данных ЯМР-спектроскопии, в том числе двумерных корреляционных методик.

Ключевые слова: бетулин, лупановые тритерпеноиды, окисление, озонлиз

DOI: 10.31857/S0514749221090044

ВВЕДЕНИЕ

Лупановые тритерпеноиды (лупеол, бетулин, бетулиновая кислота) широко распространены, они содержатся в растениях и проявляют разнообразные фармакологические свойства [1, 2]. Одно из направлений их модификации, приводящее к новым биологически активным соединениям, – оксифункционализация с использованием биотрансформации [3], а также, таких реагентов как озон [4–8], гидроперекиси и надкислоты [9], SeO_2 [10, 11], CrO_3 (VI), в том числе на алюминиевых подложках [12, 13], галоген- и галогенорганических окислителей [14, 15]. Среди перечисленных реагентов озон – экологически чистый и эффективный окислитель, его использование в реакциях с тритерпеноидами достаточно часто сопровождается образованием продуктов уникальной структуры [16, 17]. На примерах бетулоновой кислоты, ее метилового эфира и диацетоксибетулина показано, что окисление озонем изопрופןильной группы лупановых тритерпеноидов, наряду с ожидаемыми 20-оксо-29-норпроизводными [18], приводит в зависимости от условий к образова-

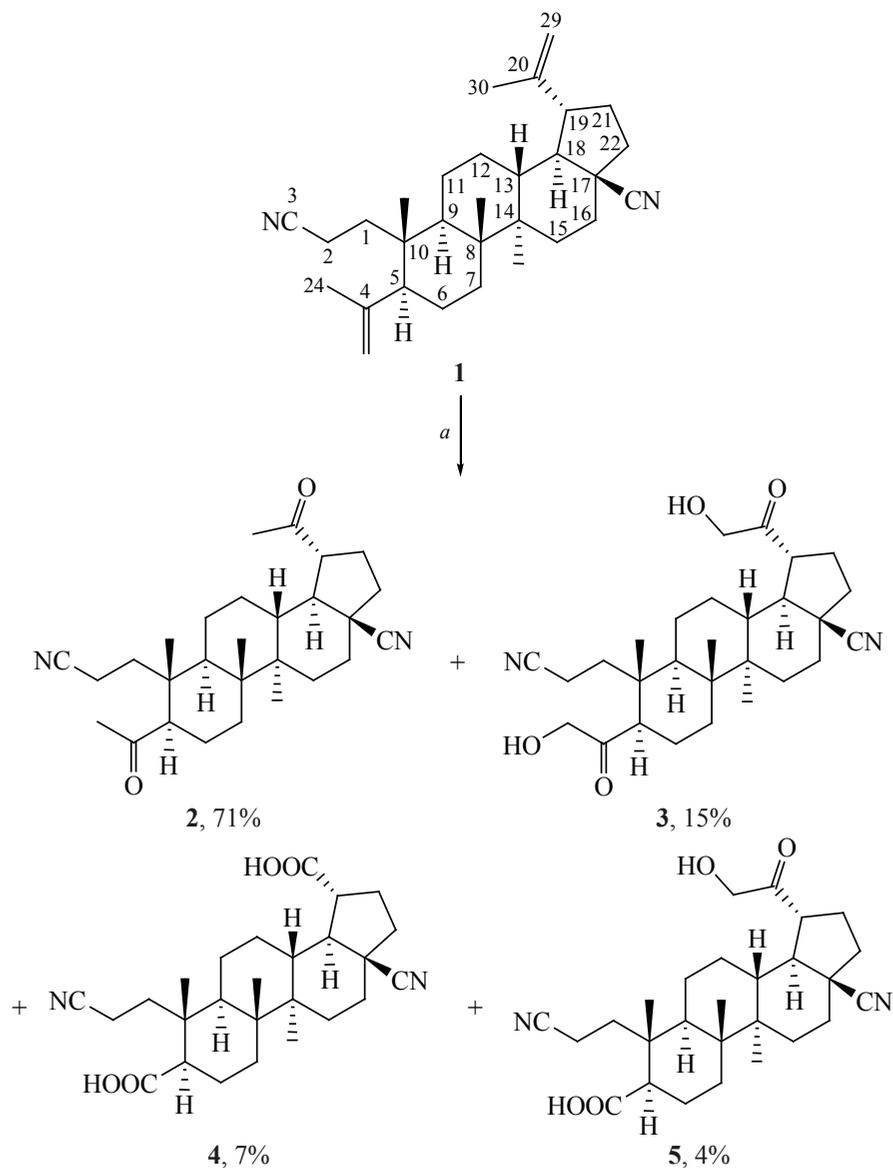
нию минорных 30-гидрокси-20-оксо-29-нор- [19, 20], 19-карбоксо-29,30-динор- или 19 α -гидрокси-3-оксо-20,29,30-тринорпроизводных [20, 21].

Тритерпеноиды, модифицированные с использованием перегруппировки Бекмана второго рода, также содержат изопрופןильную группу в цикле А остова. Основными продуктами окисления этих соединений озонем были 4-оксо-23-нортритерпеноиды [22, 23]. С учетом выхода карбонильных производных, составляющего около 70–75% [22, 23], представляло интерес выделить и определить структуры минорных продуктов окисления изопрופןильной группы в цикле А. В качестве исходного соединения использовали 3,4-секо-2,17-дициано-4(23),20(29)-лупдиен (**1**), содержащий 2 реакционных центра.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Окисление соединения **1** озонем при -40°C в среде хлористого метилена приводило к образованию смеси 4 продуктов **2–5**, которые были выделены в индивидуальном виде с использованием колоночной хроматографии (схема 1). Структура

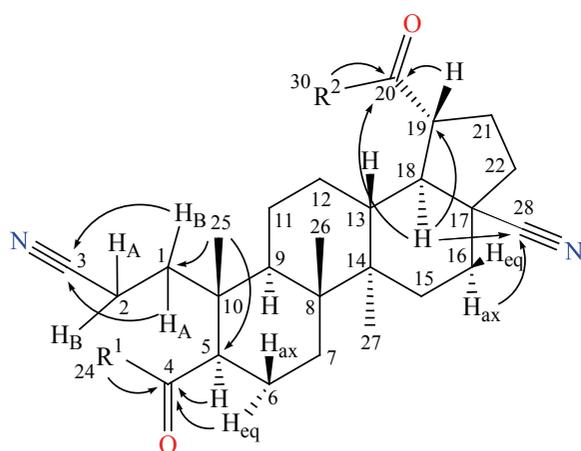
Схема 1



Реагенты и условия: *a*. O₃, CH₂Cl₂, -40°C.

этих соединений, имеющих функциональные группы в положении C⁴ и C²⁰, установлена с использованием ЯМР-спектроскопии, в том числе с привлечением двумерных корреляционных методик (HSQC, HMBC, COSY и NOESY). В частности, для положения C⁴ наблюдаются HMBC кросс-пики с протонами H⁵ и H_{eq}⁶ (см. рисунок), а значения химических сдвигов в спектрах ЯМР ¹³C позволили различить карбоксильную (δ_C 178–179 м.д.), метилкетонную (δ_C 30.62 и 211.46 м.д., δ_H 2.13 м.д.) и гидроксиметилкетонную (δ_C 68.54 и 211.83 м.д., δ_H 4.25 и 4.29 м.д.) группы в положе-

нии C⁴. Наличие цианоэтильной группы в положении C¹⁰ подтверждается HMBC кросс-пиком метильной группы H²⁵ с углеродным атомом C¹ (δ_C 34–35 м.д.) и HMBC взаимодействием протонов при C¹ и C² с цианогруппой при δ_C 119–120 м.д. Присутствие цианогруппы в положении C²⁸ установлено с помощью HMBC кросс-пииков протонов H¹⁸ и H_{ax}⁶ с сигналом при δ_C ~ 122 м.д. Также в спектре HMBC узловые протоны H¹⁸ взаимодействуют с сигналами углеродных атомов в положении C¹⁹ (δ_C 44–51 м.д.) и C²⁰. Аналогично, наличие характерных химических сдвигов для заме-



- 2, $R^1 = R^2 = \text{Me}$ (71%);
 3, $R^1 = R^2 = \text{CH}_2\text{OH}$ (15%);
 4, $R^1 = R^2 = \text{OH}$ (7%);
 5, $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{OH}$ (4%).

Значимые HMBC взаимодействия для соединений 2–5

стителю в положении C^{20} позволило отнести их к карбоксильной, метилкетонной и гидроксиметилкетонной группам. Основной продукт реакции – 4,20-диоксо-23,29-динорлупан (2) (71%), а побочный – 4,20-диоксо-24,30-дигидрокси-23,29-динорлупан (3), 23,24,29,30-тетранорлупан-4,20-дивовая кислота (4) и 23,24,29-тринорлупан-30-гидрокси-4-овая кислота (5).

Механизм образования соединений 2 и 3 аналогичен описанному нами ранее [19] для их 2,3-индолоаналогов. Вероятно, 1,3-циклоприсоединение озона к непредельным связям приводит к вторичному озониду, который перегруппировывается до соединения 2 с 2 метилкетонными фрагментами. Конкурирующий процесс 1,2-циклоприсоединения озона по непредельной связи приводит к эпоксиду, который раскрывается, возможно, до промежуточного аллильного спирта, дальнейшее окисление которого приводит к дигидроксидикетону 3. Независимое образование дикислоты 4 происходит, видимо, по пути иной фрагментации озонида, полученного на основе аллильного спирта с разрывом C–C связи и потерей атома углерода. Соответственно, соединение 5 – продукт 2 различных конкурирующих путей, описанных выше для соединений 3 и 4.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуру плавления определяли на микрошлифе «Voetius». Оптическое поглощение

измеряли на поляриметре «Perkin-Elmer 241 MC» (Германия) в трубке длиной 1 дм. ТСХ-анализ проводили на пластинках Сорбфил (ЗАО Сорбполимер, Россия), используя систему растворителей хлороформ–этилацетат, 40:1. Вещества обнаруживали 10% раствором серной кислоты с последующим нагреванием при 100–120°C в течение 2–3 мин. Элементный анализ осуществляли на СНNS-анализаторе EuroEA-3000, основным стандарт – ацетанилид. Масс-спектры ионизации электрораспылением (ИЭР) получены на ВЭЖХ-масс-спектрометре LCMS-2010EV (Shimadzu). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на импульсном спектрометре «Bruker» Avance III с рабочей частотой 500.13 (^1H) и 125.47 (^{13}C) МГц с использованием 5 мм датчика с Z-градиентом PABBO при постоянной температуре образца 298 К. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C приведены в м.д. относительно сигнала внутреннего стандарта тетраметилсилана (ТМС). Соединение 1 получали согласно [24].

Синтез соединений 2–5 (общая методика). Через раствор 1 ммоль (0.43 г) соединения 1 в 50 мл хлористого метилена при -40°C пропускали озон до исчезновения исходного соединения (контроль ТСХ). Далее реакционную массу упаривали и хроматографировали на колонке с SiO_2 , элюируя смесью хлороформ–этанол (100:0; 50:1; 25:1; 10:1; 5:1).

3,4-Секо-2,17-дициано-4,20-диоксо-23,29-динорлупан (2). Выход 0.31 г (71%), вещество белого цвета. R_f 0.54, т.пл. 81°C . $[\alpha]_D^{20} -66^\circ$ (с 0.025, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.92–0.94 м (1H, H_{eq}^1), 0.97 с (3H, H^{25}), 0.98 с (3H, H^{27}), 1.03–1.05 м (1H, H_{eq}^2), 1.14 с (3H, H^{26}), 1.18–1.22 м (1H, $\text{H}_{\text{ax}}^{12}$), 1.35–1.39 м (1H, $\text{H}_{\text{ax}}^{11}$), 1.39–1.41 м (1H, H_{eq}^7), 1.41–1.45 м (1H, H_{ax}^7), 1.52–1.54 м (1H, H_A^1), 1.56–1.58 м (1H, $\text{H}_{\text{eq}}^{15}$), 1.59 т.д (1H, $\text{H}_{\text{ax}}^{16}$, J 4.2, 2J 12.8, $^3J_{16\text{ax}-15\text{ax}}$ 2.8, $^3J_{16\text{ax}-15\text{eq}}$ 3.5 Гц), 1.61–1.63 м (1H, H_{eq}^6), 1.65–1.69 м (2H, $\text{H}_{\text{ax}}^{21}$, $\text{H}_{\text{ax}}^{22}$), 1.78–1.80 м (1H, H_B^1), 1.83–1.85 м (1H, H^{13}), 1.88 к.д (1H, H_{ax}^6 , 2J 12.8, $^3J_{6\text{ax}-5}$ 12.8, $^3J_{6\text{ax}-7\text{ax}}$ 12.8, $^3J_{6\text{ax}-7\text{eq}}$ 4.2 Гц), 2.03 д.д (1H, H^9 , $^3J_{9-11\text{ax}}$ 11.5, $^3J_{9-11\text{eq}}$ 3.3 Гц), 2.02–2.06 м (1H, $\text{H}_{\text{ax}}^{15}$), 2.09 д.д.д (1H, $\text{H}_{\text{eq}}^{16}$, 2J 13.3, $^3J_{16\text{eq}-15\text{eq}}$ 3.8, $^3J_{16\text{eq}-15\text{ax}}$ 2.8 Гц), 2.09 д.д (1H, H^{24} , $^3J_{18-19}$ 11.2, $^3J_{18-13}$ 11.2 Гц), 2.13 с (3H, H^{24}), 2.14–2.18 м (1H, H_B^{22}), 2.21 с (3H, H^{30}), 2.27 д.д (1H, H^5 , $^3J_{5-6\text{ax}}$ 12.8,

$^3J_{5-6eq}$ 2.9 Гц), 2.26–2.30 м (1H, H_A^2), 2.31–2.35 м (1H, H_B^2), 2.43–2.47 м (1H, H_B^2), 2.89 д.т (1H, H^{19} , $^3J_{19-18}$ 11.3, $^3J_{19-21\beta}$ 11.3, $^3J_{19-21\alpha}$ 5.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 11.52 (C^2), 14.61 (C^{27}), 15.94 (C^{26}), 19.46 (C^{25}), 21.64 (C^{11}), 21.80 (C^6), 26.55 (C^{12}), 27.50 (C^{21}), 28.97 (C^{15}), 30.13 (C^{30}), 30.43 (C^{16}), 30.62 (C^{24}), 31.85 (C^7), 34.67 (C^1), 35.70 (C^{22}), 38.87 (C^{10}), 39.08 (C^9), 40.19 (C^8), 40.36 (C^{13}), 42.63 (C^{14}), 48.77 (C^{17}), 48.92 (C^{18}), 51.79 (C^{19}), 56.29 (C^5), 119.80 (C^3), 122.75 (C^{28}), 209.65 (C^{20}), 211.46 (C^4). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ , м.д.: 245.15 (CN). Масс-спектр (ESI), m/z ($I_{отн}$, %): 437.3 [$M + H$] $^+$. Найдено, %: C 77.01; H 9.20; N 6.40. $C_{28}H_{40}N_2O_2$. Вычислено, %: C 77.02; H 9.23; N 6.42.

3,4-Секо-2,17-дициано-4,20-диоксо-24,30-дигидрокси-23,29-динорлупан (3). Выход 0.07 г (15%), вещество белого цвета. R_f 0.44, т.пл. 118°C. $[\alpha]_D^{20} -78^\circ$ (c 0.025, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.99 с (3H, H^{25}), 1.00 с (3H, H^{27}), 1.08–1.10 м (1H, H_{eq}^2), 1.15 с (3H, H^{26}), 1.20–1.24 м (1H, H_{ax}^2), 1.3–1.35 м (1H, H_{eq}^5), 1.38–1.40 м (1H, H_{eq}^7), 1.39–1.43 м (1H, H_{ax}^1), 1.41–1.45 м (1H, H_{ax}^7), 1.56–1.60 м (1H, H^9), 1.58–1.62 м (1H, H_{ax}^6), 1.60–1.62 м (1H, H_{eq}^1), 1.64–1.66 м (1H, H_{eq}^6), 1.64–1.68 м (1H, H_{ax}^2), 1.65–1.69 м (1H, H_{ax}^{22}), 1.68–1.72 м (1H, H_A^1), 1.85–1.89 м (1H, H_{ax}^5), 1.88–1.92 м (1H, H_B^1), 1.89–1.93 м (1H, H_{ax}^6), 1.90–1.92 м (1H, H^{13}), 2.07–2.09 м (1H, H_{eq}^6), 2.16–2.20 м (1H, H_B^{22}), 2.22–2.24 м (1H, H^{18}), 2.24–2.26 м (1H, H_A^2), 2.32–2.36 м (1H, H_B^2), 2.43–2.45 м (1H, H^5), 2.43–2.47 м (1H, H_B^2), 2.86 д.т (1H, H^{19} , $^3J_{19-18}$ 11.2, $^3J_{19-21\beta}$ 11.2, $^3J_{19-21\alpha}$ 5.6 Гц), 4.25 д (1H, H_A^{24} , 2J 19.5 Гц), 4.26 уш.с (2H, 2OH), 4.29 д (1H, H_B^{24} , 2J 19.5 Гц), 4.30 д (1H, H_A^{30} , 2J 19.5 Гц), 4.37 д (1H, H_B^{30} , 2J 19.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 11.54 (C^2), 14.52 (C^{27}), 15.86 (C^{26}), 19.51 (C^{25}), 20.92 (C^{11}), 21.03 (C^6), 26.58 (C^{12}), 28.24 (C^{21}), 28.90 (C^{15}), 30.36 (C^{16}), 31.87 (C^7), 34.52 (C^1), 35.81 (C^{22}), 39.11 (C^8), 39.24 (C^{10}), 39.84 (C^9), 40.17 (C^{13}), 42.64 (C^{14}), 47.30 (C^{19}), 48.67 (C^{17}), 49.35 (C^{18}), 52.33 (C^5), 68.19 (C^{30}), 68.56 (C^{24}), 119.97 (C^3), 122.38 (C^{28}), 211.06 (C^{20}), 211.83 (C^4). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ , м.д.: 244.91 (CN). Масс-спектр (ESI), m/z ($I_{отн}$, %): 469.3 [$M + H$] $^+$. Найдено, %: C 71.74; H 8.59; N 5.96. $C_{28}H_{40}N_2O_4$. Вычислено, %: C 71.76; H 8.60; N 5.98.

3,4-Секо-2,17-дициано-23,24,29,30-тетранорлупан-4,20-диовая кислота (4). Выход 0.03 г

(7%), вещество белого цвета. R_f 0.25, т.пл. 121°C. $[\alpha]_D^{20} -87^\circ$ (c 0.025, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.97 с (3H, H^{25}), 0.97 с (3H, H^{27}), 1.06–1.08 м (1H, H_{eq}^2), 1.14 с (3H, H^{26}), 1.23–1.27 м (1H, H_{ax}^2), 1.34–1.36 м (1H, H_{eq}^5), 1.39–1.43 м (1H, H_{ax}^1), 1.40–1.42 м (1H, H_{eq}^7), 1.42–1.46 м (1H, H_{ax}^7), 1.49–1.51 м (1H, H_{eq}^1), 1.56–1.60 м (1H, H^9), 1.59 т.д (1H, H_{ax}^6 , J 4.22, 2J 12.8, $^3J_{16ax-15ax}$ 12.8, $^3J_{16ax-15eq}$ 3.5 Гц), 1.65–1.69 м (1H, H_{ax}^{21}), 1.66–1.68 м (1H, H_{ax}^{22}), 1.67–1.71 м (1H, H_A^1), 1.68–1.70 м (1H, H_{eq}^6), 1.84–1.88 м (1H, H_{ax}^5), 1.88 т.д (1H, H^{13} , $^3J_{13-12ax}$ 11.3, $^3J_{13-18}$ 11.3, $^3J_{13-12eq}$ 3.6 Гц), 1.91–1.93 м (1H, H_B^1), 1.92 т (1H, H^{18} , $^3J_{18-19}$ 11.3, $^3J_{18-13}$ 11.3 Гц), 1.93–1.97 м (1H, H_{ax}^6), 2.06 д.д.д (1H, H_{eq}^6 , 2J 13.3, $^3J_{16eq-15eq}$ 3.8, $^3J_{16eq-15ax}$ 2.8 Гц), 2.16 м (1H, H_B^{22}), 2.26 д.д (1H, H^5 , $^3J_{5-6ax}$ 12.8, $^3J_{5-6eq}$ 2.9 Гц), 2.26–2.30 м (1H, H_B^2), 2.28–2.32 м (1H, H_A^2), 2.46–2.50 м (1H, H_B^2), 2.48 м (1H, H_B^2), 2.72 д.т (1H, H^{19} , $^3J_{19-18}$ 11.3, $^3J_{19-21\beta}$ 11.3, $^3J_{19-21\alpha}$ 5.5 Гц), 9.81 уш.с (2H, 2COOH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 11.49 (C^2), 14.48 (C^{27}), 15.87 (C^{26}), 19.35 (C^{25}), 21.03 (C^6), 21.05 (C^{11}), 25.10 (C^{12}), 28.76 (C^{21}), 28.84 (C^{15}), 30.46 (C^{16}), 31.24 (C^7), 34.90 (C^1), 35.82 (C^{22}), 38.60 (C^{10}), 40.14 (C^{13}), 39.88 (C^9), 40.14 (C^8), 42.61 (C^{14}), 44.57 (C^{19}), 48.64 (C^{17}), 48.90 (C^{15}), 51.06 (C^{18}), 120.10 (C^3), 122.34 (C^{28}), 179.55 (C^4), 181.79 (C^{20}). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ , м.д.: 247.40 (CN). Масс-спектр (ESI), m/z ($I_{отн}$, %): 441.2 [$M + H$] $^+$. Найдено, %: C 70.86; H 8.22; N 6.34. $C_{26}H_{36}N_2O_4$. Вычислено, %: C 70.88; H 8.24; N 6.36.

3,4-Секо-2,17-дициано-23,24,29-тринорлупан-30-гидрокси-4-овая кислота (5). Выход 0.02 г (4%), вещество белого цвета. R_f 0.18, т.пл. 115°C. $[\alpha]_D^{20} -38^\circ$ (c 0.025, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.96 с (3H, H^{25}), 0.99 с (3H, H^{27}), 1.03–1.05 м (1H, H_{eq}^2), 1.13 с (3H, H^{26}), 1.18–1.22 м (1H, H_{ax}^2), 1.35–1.37 м (1H, H_{eq}^5), 1.37–1.41 м (1H, H_{ax}^1), 1.39–1.41 м (1H, H_{eq}^7), 1.41–1.45 м (1H, H_{ax}^7), 1.47–1.49 м (1H, H_{eq}^1), 1.57 д.д (1H, H^9 , $^3J_{9-11ax}$ 11.5, $^3J_{9-11eq}$ 2.9 Гц), 1.60 т.д (1H, H_{ax}^6 , J 4.22, 2J 12.8, $^3J_{16ax-15ax}$ 12.8, $^3J_{16ax-15eq}$ 3.5 Гц), 1.65–1.69 м (1H, H_{ax}^{21}), 1.66–1.68 м (1H, H_{ax}^{22}), 1.67–1.71 м (1H, H_A^1), 1.68–1.70 м (1H, H_{eq}^6), 1.84–1.88 м (1H, H_{ax}^5), 1.88 т.д (1H, H^{13} , $^3J_{13-12ax}$ 11.3, $^3J_{13-18}$ 11.3, $^3J_{13-12eq}$ 3.6 Гц), 1.90–1.94 м (1H, H_B^1), 1.93 к.д (1H, H_{ax}^6 , 2J 12.8, $^3J_{6ax-5}$ 12.8, $^3J_{6ax-7ax}$ 12.8, $^3J_{6ax-7eq}$ 4.2 Гц), 2.08 д.д.д (1H, H_{eq}^6 , 2J 13.3, $^3J_{16eq-15eq}$ 3.8, $^3J_{16eq-15ax}$

2.8 Гц), 2.14–2.18 м (1H, H_B²²), 2.22 т (1H, H¹⁸, ³J₁₈₋₁₉ 11.3, ³J₁₈₋₁₃ 11.3 Гц), 2.25 д.д (1H, H⁵, ³J_{5-6ax} 12.8, ³J_{5-6eq} 2.9 Гц), 2.24–2.28 м (1H, H_A²), 2.24–2.28 м (1H, H_A²), 2.31–2.35 м (1H, H_B²¹), 2.85 д.т (1H, H¹⁹, ³J₁₉₋₁₈ 11.3, ³J_{19-21β} 11.3, ³J_{19-21α} 5.5 Гц), 4.26 уш.с (1H, OH), 4.30 д (1H, H_A³⁰, ²J 19.5 Гц), 4.37 д (1H, H_B³⁰, ²J 19.5 Гц), 9.50 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 11.45 (C²), 14.48 (C²⁷), 15.85 (C²⁶), 19.34 (C²⁵), 21.09 (C⁶), 21.10 (C¹¹), 26.61 (C¹²), 28.15 (C²¹), 28.87 (C¹⁵), 30.36 (C¹⁶), 31.24 (C⁷), 34.89 (C¹), 35.83 (C²²), 38.56 (C¹⁰), 39.79 (C¹³), 39.87 (C⁹), 40.13 (C⁸), 42.67 (C¹⁴), 47.28 (C¹⁹), 48.83 (C⁵), 48.83 (C¹⁷), 49.38 (C¹⁸), 68.17 (C³⁰), 119.84 (C³), 122.43 (C²⁸), 178.94 (C⁴), 211.16 (C²⁰). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃), δ, м.д.: 244.91 (CN). Масс-спектр (ESI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 455.2 [*M* + H]⁺. Найдено, %: C 71.32; H 8.41; N 6.15. C₂₇H₃₈N₂O₄. Вычислено, %: C 71.34; H 8.43; N 6.16.

ВЫВОДЫ

В результате окисления лупанового тритерпеноида 3,4-секо-2,17-дициано-4(23),20(29)-лупидиена озонем в хлористом метиле при –40°C синтезированы и выделены в индивидуальном виде 4,20-диоксо-23,29-динорлупан (**2**), 4,20-диоксо-24,30-дигидрокси-23,29-динорлупан (**3**), 23-, 24,29,30-тетранорлупан-4,20-диовая (**4**) и 23,24-, 29-тринорлупан-30-гидрокси-4-овая (**5**) кислоты.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках тем Госзадания № АААА-А20-120012090023-8 и № АААА-А20-120012090029-0.

БЛАГОДАРНОСТИ

ЯМР и масс-спектры записаны на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН и РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Хуснутдинова Эльмира Фанилевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6769-6063>

Байкова Ирина Петровна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9572-0702>

Лобов Александр Николаевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9223-508X>

Казакова Оксана Борисовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5606-1588>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Толстикова Г.А., Флехтер О.Б., Шульц Э.Э., Балтина Л.А., Толстикова А.Г. *Хим. в интересах устойчив. развития*. **2005**, *1*, 1–30. [Tolstikov G.A., Flekhter O.B., Shultz E.E., Baltina L.A., Tolstikov A.G. *Chem. Sustainable Develop.* **2005**, *13*, 1–29.]
2. Krasutsky P.A. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 919–942. doi 10.1039/B606816B
3. Janocha S., Schmitz D., Bernhardt R. *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* **2015**, *148*, 215–50. doi 10.1007/10_2014_296
4. Хуснутдинова Э.Ф., Лобов А.Н., Куковинец О.С., Катаев В.Е., Казакова О.Б. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 271–278. [Khusnutdinova E.F., Lobov A.N., Kukovinets O.S., Kataev V.E., Kazakova O.B. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *52*, 261–268.] doi 10.1134/S1070428015020219
5. Grishko V.V., Galaiko N.V., Igosheva E.V., Dmitriev M. *Tetrahedron*. **2018**, *74*, 4489–4494. doi 10.1016/j.tet.2018.07.004
6. Хуснутдинова Э.Ф., Казакова О.Б., Лобов А.Н., Куковинец О.С. *ХПС*. **2014**, *50*, 903–907. [Khusnutdinova E.F., Kazakova O.B., Lobov A.N., Kukovinets O.S. *Chem. Nat. Compd.* **2014**, *50*, 1037–1041.] doi 10.1007/s10600-014-1154-y
7. Kazakova O.B., Khusnutdinova E.F., Petrova A.V., Yamansarov E.Y., Lobov A.S., Fedorova A.V., Suponitsky K.Y. *J. Nat. Prod.* **2019**, *82*, 2550–2558. doi 10.1021/acs.jnatprod.9b00393
8. Khusnutdinova E.F., Kazakova O.B., Lobov A.N., Kukovinets O.S., Suponitsky K.Yu., Meyers C.B., Prichard M.N. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 585–597. doi 10.1039/C8OB02624F
9. Wong M.H.L., Bryan H.K., Copple I.M., Jenkins R.E., Chiu P.H., Bibby J., Berry N.G., Kitteringham N.R., Goldring C.E., O'Neill P.M., Park B.K. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 2396–2409. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b01292
10. Ashim G., Bittu S., Prasad P.B., Pranab G. *Res. J. Chem. Sci.* **2013**, *3*, 64–68.
11. Pokorny J., Krajcovicova S., Hajduch M., Holoubek M., Gurska S., Dzubak P., Volna T., Popa I., Urban M. *Future Med. Chem.* **2018**, *10*, 483–491. doi 10.4155/fmc-2017-0171
12. Ledeti I., Bosca S.C., Cosma C., Badea V., Todea A., Bercean V.N. *Rev. Chim.* **2014**, *65*, 1289–1293.

13. Melnikova N., Burlova I., Kiseleva T., Klabukova I., Gulenova M., Kislitsin A., Vasin V., Tanaseichuk B. *Molecules*. **2012**, *17*, 11849–11863. doi 10.3390/molecules171011849
14. Флехтер О.Б., Ашавина О.Ю., Смирнова И.Е., Балтина Л.А., Галин Ф.З., Кабальнова Н.Н., Толстик Г.А. *ХПС*. **2004**, *40*, 121–122. [Flekhter O.B., Ashavina O.Yu., Galin F.Z., Kabal'nova N., Tolstikov G.A. *Chem. Nat. Compd.* **2004**, *40*, 141–143.] doi 10.1023/B:CONC.0000033930.76751.b7
15. Martins D.C.S., Silva F.C., Meireles A.M., Soares E.A.R., Silva G.D.F., Vieira-Filho S.A., Duarte L.P., Rebouças J.S., Idemori Y.M. *Catalys. Commun.* **2016**, *86*, 104–107. doi 10.1016/j.catcom.2016.08.014
16. Hanson J.R. *J. Chem. Res.* **2017**, *41*, 557–563. doi 10.3184/174751917X15064232103029
17. Ornum S.G.V., Champeau R.M., Pariza R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2990–3001. doi 10.1021/cr040682z
18. Флехтер О.Б., Гиниятуллина Г.В., Галин Ф.З., Басченко Н.Ж., Макара Н.С., Зарудий Ф.С., Борко Е.И., Савинова О.В., Павлова Н.И., Старикова З.А., Толстик Г.А. *ХПС*. **2005**, *41*, 582–584. [Flekhter O.B., Giniyatullina G.V., Galin F.Z., Baschenko N.Zh., Makara N.S., Zarudii F.S., Boreko E.I., Savinova O.V., Pavlova N.I., Starikova Z.A., Tolstikov G.A. *Chem. Nat. Compd.* **2005**, *41*, 706–709.] doi 10.1007/s10600-006-0016-7
19. Khusnutdinova E.F., Petrova A.V., Ha Nguyen Thi Thu, Anh Le Thi Tu, Tra Nguyen Thanh, Cham Ba Thi, Babkov D.A., Kazakova O.B. *Bioorg. Chem.* **2019**, *88*, 102957. doi 10.1016/j.bioorg.2019.102957
20. Khusnutdinova E., Galimova Z., Lobov A., Baikova I., Kazakova O., Ha Nguyen T.T., Nguyen V.T., Gatilov Y., Csuk R., Serbian I., Hoenke S. *Nat. Prod. Res.* **2021**, *10*, 1–10. doi 10.1080/14786419.2021.1922904
21. Aplin R.T., Chan R.P.K., Halsall T.G. *J. Chem. Soc.* **1969**, *17*, 2322–2327. doi 10.1039/J39690002322
22. Flekhter O.B., Medvedeva N.I., Suponitsky K.Yu. *Acta Cryst.* **2007**, *E63*, o2603.
23. Казакова О.Б., Медведева Н.И., Куковинец О.С., Толстик Г.А., Хуснутдинова Э.Ф., Zaprutko L., Bednarczyk-Сwynar В., Paryzek Z. *ХПС*. **2010**, *17*, 336–338. [Kazakova O.B., Medvedeva N.I., Kukovinets O.S., Tolstikov G.A., Khusnutdinova E.F., Zaprutko L., Bednarczyk-Сwynar В., Paryzek Z. *Chem. Nat. Compd.* **2010**, *46*, 397–399.] doi 10.1007/s10600-010-9627-0
24. Kazakova O.B., Lopatina T.V., Baikova I.P., Zileeva Z.R., Vakhitova Yu.V., Suponitsky K.Yu. *Med. Chem. Res.* **2020**, *29*, 1507–1519. doi 10.1007/s00044-020-02577-6

Nontrivial Ozonolysis of 3,4-Seco-2,17-dicyano-4(23),20(29)-lup-diene

E. F. Khusnutdinova, I. P. Baikova, A. N. Lobov, and O. B. Kazakova*

*Ufa Institute of Chemistry of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences,
prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia
e-mail: obf@anrb.ru

Received March 24, 2021; revised March 30, 2021; accepted April 2, 2021

As a result of the oxidation of 3,4-seco-2,17-dicyano-4(23),20(29)-lup-diene with ozone in methylene chloride at -40°C 4,20-dioxo-23,29-dinorlupane (71%), 4,20-dioxo-24,30-dihydroxy-23,29-dinorlupane (15%), 23,24,29,30-tetranorlupane-4,20-di-acid (7%) and 23,24,29-trinorlupane-30-hydroxy-4-oic acid (4%) were obtained and isolated as individual products, their structure was established using the NMR spectroscopy, including two-dimensional correlation techniques.

Keywords: betulin, lupane type triterpenoids, oxidation, ozonolysis

КОРРОЗИЯ ЗОЛОТОГО АНОДА В ВОДНОМ РАСТВОРЕ 1-АМИНО-3-(ДИМЕТИЛАМИНО)ПРОПАНА

© 2021 г. М. Д. Веденяпина*, В. В. Кузнецов, С. А. Кулайшин,
Н. Н. Махова, М. М. Казакова

ФГБУН Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук,
Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 47
*e-mail: mvedenyapina@yandex.ru

Поступила в редакцию 07.04.2021 г.
После доработки 17.04.2021 г.
Принята к публикации 19.04.2021 г.

Изучены кинетика и механизм коррозии Au-анода в слабоосновном водном растворе 1-амино-3-(диметиламино)пропана методами циклической вольтамперометрии и гравиметрии. Методами сканирующей и просвечивающей электронной микроскопии установлено, что продукты коррозии золотого анода в гальваностатических условиях восстанавливаются как на стальном, так и на платиновом катодах с образованием не только электролитического осадка Au, но и с формированием наночастиц коллоидного золота в среде электролита.

Ключевые слова: 1-амино-3-(диметиламино)пропан, Au электрод, коррозия, кинетика, наночастицы коллоидного золота

DOI: 10.31857/S0514749221090056

ВВЕДЕНИЕ

Металлическое золото устойчиво как к химическому, так и к электрохимическому воздействию [1, 2]. Поэтому поиск путей извлечения золота из различных источников постоянно продолжается. В течение нескольких лет наша научная группа исследует коррозию золотого анода методами циклической вольтамперометрии и гравиметрии в присутствии диаминосоединений различного строения [3–10]. В качестве диаминов были исследованы гексагидропиримидин (**1**) [1], 1,5-диазабицикло[3.1.0]гексаны (**2–4**) [3, 4], этилендиамин (**5**) [5, 6], 1,3-диаминопропан (**6**) [5, 7], 1,2-диаминопропан (**7**) [8], 2,2-диметил-1,3-диаминопропан (**8**) [9] и 1,4-диаминобутан (**9**) [5, 10] (рис. 1). Во всех случаях в процессе электролиза наблюдался перенос золота на катод с образованием компактного осадка. Количество золота, переходящего в результате коррозии анода в раствор, и количество золота, осаждающееся на катоде, определялось методом гравиметрии. На основании этого метода

по разнице массы анода и катода можно определить расчетным путем массу золота, находящегося в растворе в каждый данный момент проведения электролиза.

В зависимости от структуры лиганда, наряду с образованием осадка золота на катоде, в ряде случаев часть золота выпадала в среде электролита в виде коллоидного осадка или осаждалась на стенках электрохимической ячейки в виде золотого зеркала. Образование золотого зеркала наблюдалось при электролизе в растворах 6-алкилпроизводных 1,5-диазабицикло[3.1.0]гексанов (**3**, **4**), а коллоидное золото образовывалось при электролизе в растворах 1,2-диаминопропана (**7**), 1,3-диаминопропана (**6**) и его 2,2-диметилпроизводного (**8**). В отдельных случаях из раствора электролита были выделены комплексы золота с соответствующими лигандами. Проведенные исследования показали, что, по всей вероятности, процесс электролиза начинается с образования комплекса диамина с Au на поверхности анода, затем комплекс

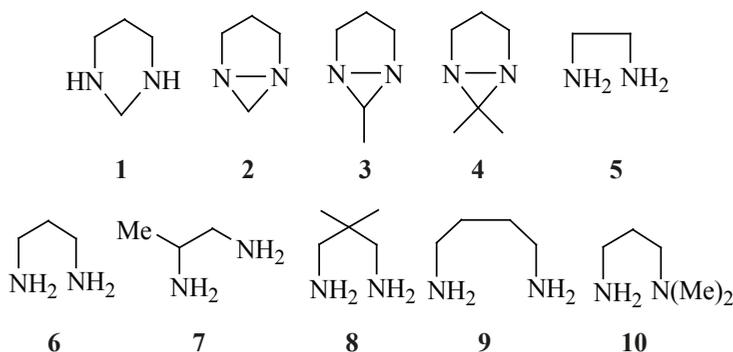


Рис. 1. Органические диамины, изученные в качестве лигандов для анодной коррозии золота

переходит в раствор и в гальваностатических условиях восстанавливается на катоде с образованием электролитического осадка Au. Прочность комплекса, как было показано, зависит от структуры лиганда. Если лиганд бициклический или содержит дополнительные заместители, то прочность комплекса снижается, и после восстановления часть золота не осаждается на катоде, а переходит в раствор электролита, образуя золотое зеркало или коллоидное золото. Таким образом, можно прогнозировать результаты электролиза Au-анода, подбирая соответствующий лиганд. Поскольку коллоидное золото находит широкое применение в различных областях науки и техники (в качестве катализаторов в органической химии, в наномедицине (получение конъюгатов с биомолекулами), наноэлектронике, нанофотонике, наносенсорике, косметологии, реставрации и др.) [11, 12], поиск новых подходов к его получению до сих пор востребован. В настоящей работе в качестве лиганда нами был выбран ранее не изученный разветвленный диамин 1-амино-3-(диметиламино)пропан (**10**). Предполагалось исследовать кинетику и механизм коррозии золота в слабоосновном водном растворе этого лиганда методами циклических вольтамперограмм (ЦВА) и гравиметрии. Можно было ожидать, что из-за структурных особенностей лиганда в результате электролиза будет получено коллоидное золото.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Регистрация ЦВА для золотого электрода в растворе исследуемого 1-амино-3-(диметиламино)пропана (**10**) в интервале потенциалов (0) – (+1500) мВ была проведена при разных скоростях сканирования потенциала (рис. 2).

На анодных ветвях ЦВА обнаруживаются пики в области потенциалов $E = 700\text{--}1200$ мВ. Видно, что значения максимумов тока $I_{p,a}$ возрастают с увеличением скорости сканирования потенциала v и смещаются в сторону более анодных потенциалов. Значение потенциалов этих максимумов токов выше по сравнению со значениями потенциалов на ЦВА, зарегистрированных на Au-аноде в растворе лигандов 1,3-диаминопропана [5, 7] и 2,2-диметил-1,3-диаминопропана [9] при всех значениях сканирования потенциала.

При регистрации нескольких циклов ЦВА было видно, что отклики на анодной и катодной ветвях ЦВА наблюдаются в первом и последующих циклах. Это указывает на то, что прочной адсорбции субстрата, приводящей к пассивации поверхности анода, не наблюдается. Кроме этого, можно сделать вывод о том, что такое высокое значение потенциала максимума тока окисления на ЦВА связано с меньшей активностью в процессе коррозии золота по сравнению с ранее исследованными нами лигандами. Высокие значения потенциалов максимумов тока были характерны для лигандов – производных 1,5-диазабицикло[3.1.0]гексана **2–4** [4].

Токи анодных пиков ($I_{p,a}$) возрастают с увеличением v и находятся в линейной зависимости от $v^{0.5}$ (рис. 3), что указывает на процесс, контролируемый диффузией растворенного субстрата.

При обратном сканировании потенциала на катодных ветвях видны пики в интервале потенциалов $E = 400\text{--}25$ мВ, присутствие которых указывает на восстановление продуктов коррозии золота. Токи максимумов катодных пиков ($I_{p,c}$) линейно зависят от скорости сканирования потенциалов

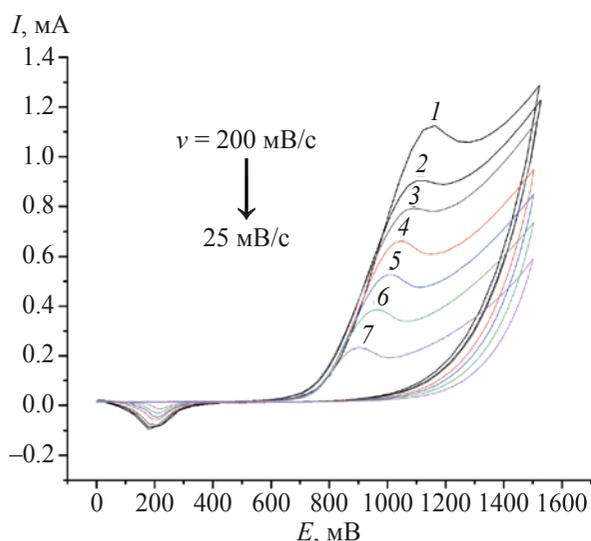


Рис. 2. ЦВА в растворе 1-амино-3-(диметиламино)пропана (**10**) при скоростях развертки потенциала 1 – 200, 2 – 175, 3 – 150, 4 – 100, 5 – 75, 6 – 50 и 7 – 25 мВ/с

(рис. 4). Это говорит о том, что восстановление продуктов коррозии Au протекает непосредственно на поверхности электрода и лимитирующей стадией реакции является перенос электрона. В этом случае применимо уравнение Лавирона [13]:

$$I_p = nFQv/4RT,$$

где n – число электронов, участвующих в реакции, в расчете на 1 молекулу; F – число Фарадея 96485 Кл; Q – заряд, соответствующий площади пика на катодной ветви ЦВА; v – скорость сканирования потенциала, мВ/с; R – газовая постоянная, равная 8.314 Дж/моль К; T – абсолютная температура, К. Из этого уравнения для катодного процесса было рассчитано число участвующих в реакции электронов в интервале $v = 200$ –25 мВ/с.

Оно оказалось равным 1.6–1.8. На основании этого принимаем, что в процессе катодного восстановления продуктов коррозии в среде 1-амино-3-(диметиламино)пропана (**10**) участвует 2 электрона.

При проведении электролиза в растворе 1-амино-3-(диметиламино)пропана в гальваностатическом режиме при токе 10 мА на Au электроде было показано, что, как и в случае [3–10], Au электрод подвергается коррозии с потерей массы. При этом на катоде (стальная или платиновая проволока) осаждается металлическое золото. На рис. 5 и 6 приведена кинетика анодного растворения золо-

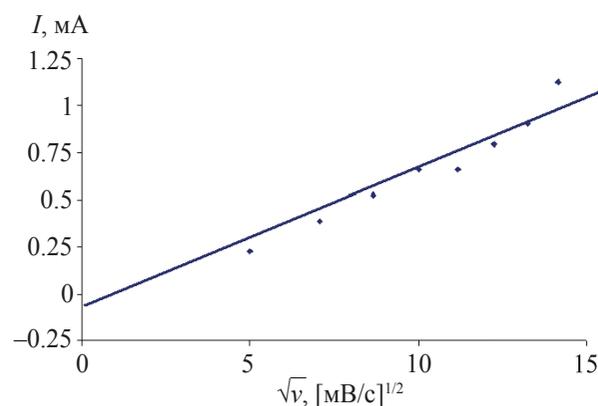


Рис. 3. Зависимость тока анодного максимума от квадратного корня из скорости развертки потенциала по данным ЦВА в растворе соединения **10** (рис. 2)

та ($m_{\text{соп}}$) и роста массы катодного осадка ($m_{\text{деп}}$). Из разности этих величин рассчитывалась масса золота, находящегося в рабочем растворе ($m_{\text{сол}}$). Найдено, что в процессе электролиза $m_{\text{соп}}$ возрастает линейно, а $m_{\text{деп}}$ и $m_{\text{сол}}$ увеличивается нелинейно и монотонно. При сравнении данных можно видеть сходство расчетных кинетических параметров процесса коррозии в среде диаминоалканов, исследованных ранее [3–10], с 1-амино-3-(диметиламино)пропаном. Как и ранее, для интерпретации наблюдаемых кинетических закономерностей сумма реакций анодного растворения и катодного осаждения золота может быть представлена в виде системы дифференциальных уравнений:

$$dm_1/dt = k_1, \quad (1)$$

$$dm_2/dt = k_1 - k_2m_2, \quad (2)$$

$$dm_3/dt = k_2m_2, \quad (3)$$

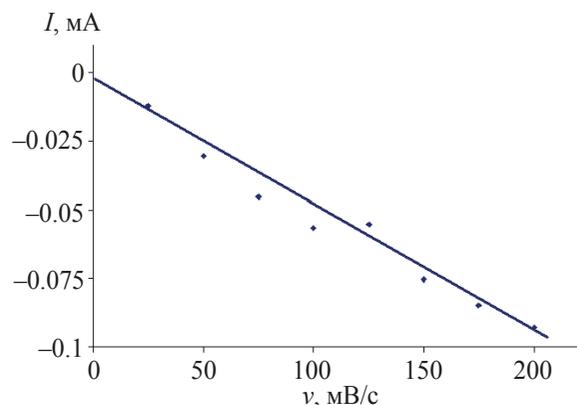


Рис. 4. Зависимость тока катодного максимума от скорости развертки потенциала по данным ЦВА (рис. 2)

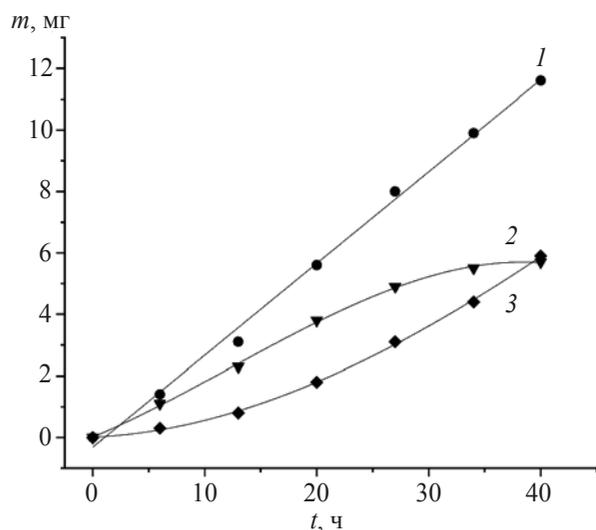


Рис. 5. Кинетика анодного растворения золота в водном растворе 1-амино-3-(диметиламино)пропана (**10**) при силе тока 10 мА и $C = 1.0$ моль/л; 1 – убыль массы золотого анода ($m_{\text{сolv}}$); 2 – расчетная масса золота (m_{sol}), находящегося в растворе 1-амино-3-(диметиламино)пропана; 3 – масса катодного осадка металлического золота (m_{dep}) на платиновом катоде

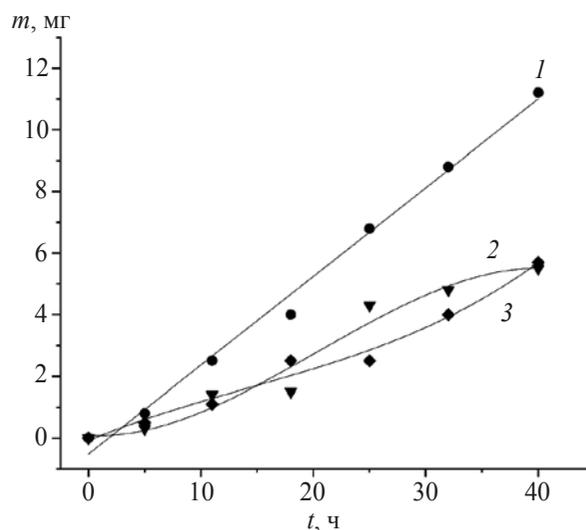


Рис. 6. Кинетика анодного растворения золота в водном растворе 1-амино-3-(диметиламино)пропана (**10**) при силе тока 10 мА и $C = 1.0$ моль/л; 1 – убыль массы золотого анода ($m_{\text{сolv}}$); 2 – расчетная масса золота (m_{sol}), находящегося в растворе 1-амино-3-(диметиламино)пропана; 3 – масса катодного осадка металлического золота (m_{dep}) на стальном катоде

где $m_1 - m_{\text{сolv}}$, $m_2 - m_{\text{sol}}$ и $m_3 - m_{\text{dep}}$. Решение этой системы уравнений с помощью системы Mathcad позволило найти значения k_1 и k_2 , наиболее точно описывающие полученные экспериментальные данные, приведенные на рис. 4 и 5. Значение k_1 и k_2 представлены в таблице и равны для 1-амино-3-(диметиламино)пропана с платиновым катодом 0.288 мг/ч и 0.025 ч⁻¹, а с катодом из стали 0.288 мг/ч и 0.026 ч⁻¹, соответственно. При сравнении этих значений констант можно сделать вывод о том, что материал катода незначительно влияет на скорость осаждения золота, но по фор-

ме кривых можно сделать заключение о некотором индукционном периоде в первые часы электролиза в случае использования в качестве катода платины. Данные, представленные в таблице, позволяют утверждать, что, несмотря на высокое значение потенциала максимума анодного тока и значений рассчитанных констант для коррозии золота в растворе соединения **10**, процесс этот протекает со скоростью, сопоставимой со скоростью процесса с участием в качестве лиганда 1,3-диаминопропана. Величины скорости растворения золотого анода в процессе электролиза по данным таблицы также

Кинетические и электрохимические характеристики процесса коррозии золотого анода в водных растворах диаминоалканов

Соединение	k_1 , мг/ч	k_2 , ч ^{-1a}	E_a , мВ ^b	Скорость растворения, мг/(см ² ч)	Литературная ссылка
6	0.42	0.040	680	6.66	[5, 7]
5	0.55	0.110	572	8.73	[5, 6]
8	0.09	0.020	770	1.43	[9]
10	0.29	0.026	1125	4.58	настоящая работа

^a k_2 – восстановление на стальном катоде

^b E_a – значение потенциалов максимумов тока на анодной ветви ЦВА

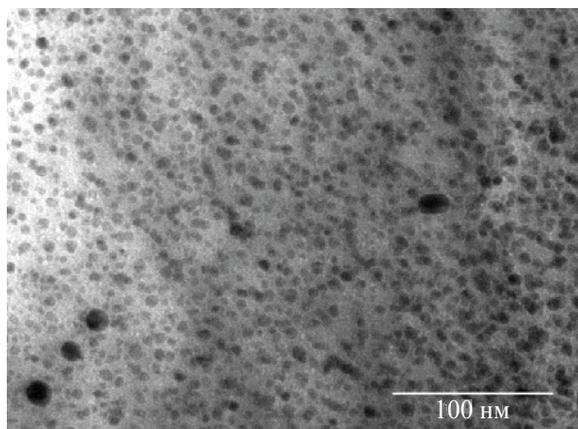


Рис. 7. Электронно-микроскопическое изображение коллоидных частиц Au в растворе 1-амино-3-(диметиламино)пропана (**10**) через 10 ч электролиза

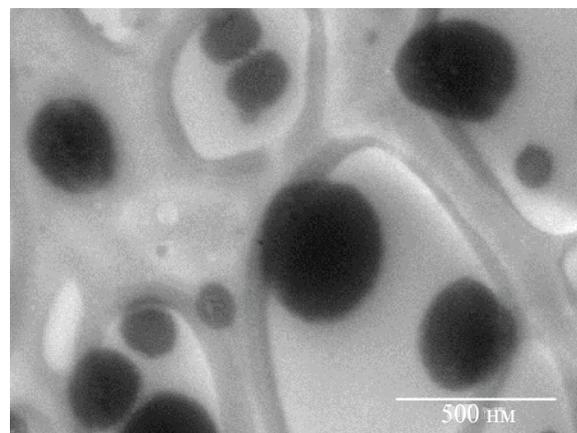


Рис. 8. Электронно-микроскопическое изображение коллоидных частиц Au в растворе 1-амино-3-(диметиламино)пропана (**10**) через 40 ч электролиза

подтверждают этот вывод. Интенсивность электрохимического процесса восстановления, протекающего на 2 исследуемых катодах с участием 1-амино-3-(диметиламино)пропана (**10**), согласно значениям константы k_2 , также имеет среднее значение для всех ранее изученных лигандов. Отмеченная закономерность в изменении электрохимических свойств Au в растворах различных диаминов может быть связана как с различием в электронной плотности на атомах азота в этих соединениях, так и с влиянием структурных факторов.

В первые часы проведения процесса коррозии золота в растворе 1-амино-3-(диметиламино)пропана (**10**) при значении тока 10 мА раствор приобретает бледно-фиолетовый цвет. А через 10 ч электролиза было отмечено интенсивное темно-фиолетовое окрашивание раствора электролита. При исследовании раствора электролита методом про-

свечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) было выявлено наличие коллоидных частиц золота в этом растворе со средним размером частиц 5–15 нм (рис. 7). Через 40 ч электролиза раствор приобретает бледно-желтый цвет и методом ПЭМ было показано, что частицы коллоидного золота укрупняются до размера 50–200 нм (рис. 8).

После завершения электролиза с помощью сканирующего электронного микроскопа (СЭМ) было проведено исследование поверхности анода и катода. Из результатов исследований поверхности анода и катода методом СЭМ видно, что Au-анод в процессе электролиза корродировал (рис. 9, а), а на поверхности стального катода образовался катодный осадок Au в виде дендритов (рис. 9, б).

Исследование химического состава поверхности стального катода методом энерго-дисперсион-

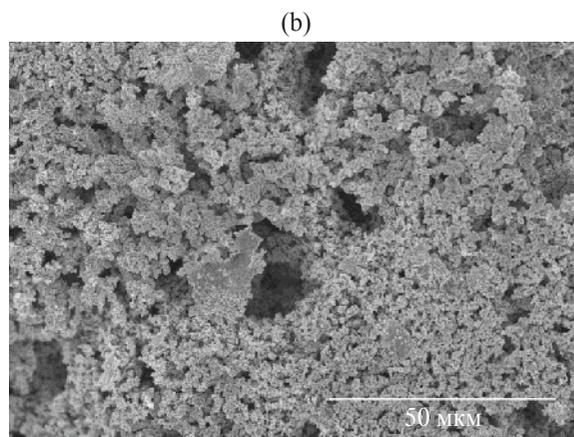
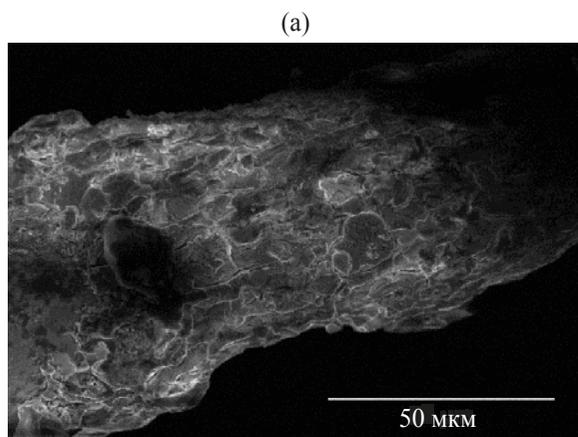


Рис. 9. Электронно-микроскопическое изображение поверхностей (а) золотого анода и (б) стального катода

ной рентгеновской спектроскопии (EDX) показало наличие Au на его поверхности.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали коммерчески доступный 1-амино-3-(диметиламино)пропан фирмы «ACROS». Рабочие растворы были приготовлены на бидистиллированной воде. K_2CO_3 имел квалификацию ч.д.а. Циклические вольтамперограммы получали с помощью потенциостата IPC-Comract, управляемого компьютером, в трехэлектродной ячейке. В качестве рабочего электрода использовали Au проволоку (99.99% Au), впаянную в стекло, диаметром 0.3 мм и длиной 0.3 см. Вспомогательным электродом служила таких же размеров впаянная в стекло Pt проволока, электродом сравнения был хлорсеребряный электрод (Ag/AgCl/3M KCl). Фоновым электролитом являлся 0.05 М раствор K_2CO_3 (pH 11.1). Концентрация 1-амино-3-(диметиламино)пропана составляла 0.1 моль/л. Катодами служили платиновая и стальная проволоки диаметром 0.3 мм. Анод и катод погружали в раствор электролита на 15 мм.

Анодную коррозию золота проводили в двухэлектродной ячейке без разделения анодного и катодного пространств. Электролиз проводили в гальваностатическом режиме, объем рабочего раствора был равен 20 мл. Взвешивание электродов проводили на электронных аналитических весах ABJ220-4NM («Kern», США) ($d = 0.0001$ г). Процесс проводили в течение 40 ч.

Микроструктуру электродов, полученных после электролиза Au-анода в водном растворе 1-амино-3-(диметиламино)пропана, изучали методом сканирующей электронной микроскопии с полевой эмиссией (FE-STEM) на электронном микроскопе Hitachi SU8000. Съемку изображений производили в режиме регистрации вторичных электронов при ускоряющем напряжении 2–30 кВ и рабочем расстоянии 8.4–11.0 мм. Исследование образцов методом энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии (EDX) осуществляли с помощью энергодисперсионного спектрометра «OxfordInstruments X-max» (Великобритания). Исследование образцов проводили, помещая их на поверхность алюминиевого столика диаметром 25 мм, образцы твердых выделенных продуктов,

полученных после электролиза, фиксировали при помощи проводящей липкой ленты, а образцы проволок – при помощи 2 винтов.

Коллоидные частицы золота, полученные после электролиза золотого анода в водном растворе 1-амино-3-(диметиламино)пропана, исследовали методом ПЭМ на электронном микроскопе Hitachi HT7700. Съемку изображений вели в режиме регистрации прошедших электронов (режим светлого поля) при ускоряющем напряжении 100 кВ. Перед съемкой рабочий раствор наносили на тонкую углеродную пленку, закрепленную на медной сетке диаметром 3 мм, которую закрепляли в специальном держателе. Образец наносили в жидком виде с последующим высушиванием в вакууме. Оптимизацию аналитических измерений проводили в рамках описанного ранее подхода [14].

ВЫВОДЫ

Изучение механизма и кинетики коррозии Au-анода в слабоосновном водном растворе 1-амино-3-(диметиламино)пропана (**10**) методами гравиметрии и циклической вольтамперометрии показало, что процессы коррозии Au анода в растворе этого лиганда протекают со скоростью, сопоставимой со скоростью процесса с участием в качестве лиганда 1,3-диаминопропана. Методами СЭМ и ПЭМ установлено, что продукты коррозии Au анода в гальваностатических условиях восстанавливаются как на платиновом, так и на стальном катоде с образованием не только электролитического осадка Au на катоде, но и с формированием наночастиц коллоидного золота в среде электролита. Материал катода не оказывает влияния на процесс коррозии золота, однако отмечен некоторый индукционный эффект в первые часы электролиза при использовании в качестве катода платины.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Отделу структурных исследований Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук за исследование образцов методом электронной микроскопии.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы развития научных школ Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук.

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 9 2021

ганической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Веденяпина Марина Дмитриевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5348-8618>

Кузнецов Владимир Владимирович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2889-3715>

Кулайшин Станислав Андреевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0204-407X>

Махова Нина Николаевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2913-4622>

Казакова Марина Михайловна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6393-9002>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zhang X.M., Senanayake G. *Miner. Process. Extr. Metall. Rev.* **2016**, *37*, 385–411. doi 10.1080/08827508.2016.1218872
- Konyratbekova S.S., Baikonurova A., Akcil A. *Miner. Process. Extr. Metall. Rev.* **2015**, *36*, 198–212. doi 10.1080/08827508.2014.942813
- Симакова А.П., Веденяпина М.Д., Кузнецов В.В., Махова Н.Н., Веденяпин А.А. *ЖФХ.* **2014**, *88*, 344–350. [Simakova A.P., Vedenyapina M.D., Kuznetsov V.V., Makhova N.N., Vedenyapin A.A. *Russ. J. Phys. Chem. A.* **2014**, *88*, 331–337.] doi 10.1134/S0036024414020241
- Веденяпина М.Д., Кузнецов В.В., Махова Н.Н., Веденяпин А.А. *ЖФХ.* **2016**, *90*, 1428–1433. [Vedenyapina M.D., Kuznetsov V.V., Makhova N.N., Vedenyapin A.A. *Russ. J. Phys. Chem. A.* **2016**, *90*, 1903–1908.] doi 10.1134/S0036024416090284
- Vedenyapina M.D., Kuznetsov V.V., Rodikova D.I., Makhova N.N., Vedenyapin A.A. *Mendeleev Commun.* **2018**, *28*, 181–183. doi 10.1016/j.mencom.2018.03.024
- Веденяпина М.Д., Кузнецов В.В., Махова Н.Н., Родикова Д.И. *ЖФХ.* **2019**, *93*, 381–384. [Vedenyapina M.D., Kuznetsov V.V., Makhova N.N., Rodikova D.I. *Russ. J. Phys. Chem. A.* **2019**, *93*, 466–469.] doi 10.1134/S0036024419020304
- Веденяпина М.Д., Убушиева Г.Ц., Кузнецов В.В., Махова Н.Н., Веденяпин А.А. *ЖФХ.* **2016**, *90*, 1748–1751. [Vedenyapina M.D., Ubushieva G.Ts., Kuznetsov V.V., Makhova N.N., Vedenyapin A.A. *Russ. J. Phys. Chem. A.* **2016**, *90*, 2312–2315.] doi 10.1134/S0036024416110297
- Веденяпина М.Д., Кузнецов В.В., Махова Н.Н., Родикова Д.И. *Изв. АН. Сер. хим.* **2020**, *10*, 1884–1891. [Vedenyapina M.D., Kuznetsov V.V., Makhova N.N., Rodikova D.I. *Russ. Chem. Bull.* **2020**, *69*, 1884–1891.] doi 10.1007/s11172-020-2974-5
- Веденяпина М.Д., Кузнецов В.В., Дмитренко А.С., Миняев М.Е., Махова Н.Н., Казакова М.М. *Изв. АН. Сер. хим.* **2021**, *4*, 735–744. [Vedenyapina M.D., Kuznetsov V.V., Dmytrinok A.S., Minyaev M.E., Makhova N.N., Makhova N.N. *Russ. Chem. Bull.* **2021**, *70*, 735–744.] doi 10.1007/s11172-021-3144-0
- Веденяпина М.Д., Кузнецов В.В., Махова Н.Н., Родикова Д.И. *Изв. АН. Сер. хим.* **2019**, *11*, 1997–2001. [Vedenyapina M.D., Kuznetsov V.V., Makhova N.N., Rodikova D.I. *Russ. Chem. Bull.* **2019**, *68*, 1997–2001.] doi 10.1007/s11172-019-2658-1
- Дыкмана Л.А., Хлебцов Н.Г. *Усп. хим.* **2019**, *88*, 229–247. [Dykman L.A., Khlebtsov N.G. *Russ. Chem. Rev.* **2019**, *88*, 229–247.] doi 10.1070/RCR4843
- Saldan I., Dobrovtsseva O., Sus L., Makota O., Pereviznyk O., Kuntiyi. O., Reshetnyak O. *J. Solid State Electrochem.* **2018**, *22*, 637–656.
- Laviron E. *J. Electroanal. Chem. Interf. Electrochem.* **1979**, *101*, 19–28.
- Качала В.В., Хемчян Л.Л., Кашин А.С., Орлов Н.В., Грачев А.А., Залесский С.С., Анаников В.П. *Усп. хим.* **2013**, *82*, 648–685. [Kachala V.V., Khemchyan L.L., Kashin A.S., Orlov N.V., Grachev A.A., Zaleskiy S.S., Ananikov V.P. *Russ. Chem. Rev.* **2013**, *82*, 648–685.] doi 10.1070/RC2013v082n07ABEH004413

Anodic Corrosion of Gold in Aqueous Solution of 1-Amino-3-(dimethylamino)propane

M. D. Vedenyapina*, V. V. Kuznetsov, S. A. Kulaishin, N. N. Makhova, and M. M. Kazakova

*N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry of the Russian Academy of Sciences,
Leninsky prosp., 47, Moscow, 119991 Russia
e-mail: mvedenyapina@yandex.ru

Received April 7, 2021; revised April 17, 2021; accepted April 19, 2021

The kinetics and mechanism of corrosion of the Au-anode in a weakly basic aqueous solution of 1-amino-3-(dimethylamino)propane were studied by cyclic voltammetry and gravimetry. By scanning and transmission electron microscopy, it was found that the corrosion products of the gold anode under galvanostatic conditions are reduced, both on steel and platinum cathodes, with the formation of not only an electrolytic Au deposition, but also with the formation of colloidal gold nanoparticles in the electrolyte medium.

Keywords: 1-amino-3-(dimethylamino)propane, Au electrode, corrosion, kinetics, colloidal gold nanoparticles

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПИРРОЛООКСАЗИНТРИОНОВ С ДИФЕНИЛГУАНИДИНОМ. СИНТЕЗ ЗАМЕЩЁННЫХ СПИРО[ИМИДАЗОЛ-2,2'-ПИРРОЛОВ]

© 2021 г. Н. А. Третьяков, Н. В. Башорина, А. И. Белозерова, А. Н. Масливец*

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

Поступила в редакцию 05.04.2021 г.
После доработки 10.04.2021 г.
Принята к публикации 12.04.2021 г.

8-Ароил-3,4-дигидропирроло[2,1-с][1,4]оксазин-1,6,7(1*H*)-трионы взаимодействуют с дифенилгуанидином с образованием 9-ароил-6-(2-гидроксиалкил)-2-иминио-4,7-диоксо-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-8-олатов. Спектральные характеристики этих соединений весьма близки к характеристикам 9-бензоил-6-(2-гидроксифенил)-2-иминио-4,7-диоксо-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-8-олата, структура которого подтверждена РСА. Spiro-бисгетероциклические производные гидантоина – перспективный класс химических соединений для проведения исследований в области фармацевтической химии и медицины.

Ключевые слова: гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионы, пирролооксазинтрионы, дифенилгуанидин, спиро[имидазол-2,2'-пирролы], гидантоин.

DOI: 10.31857/S0514749221090068

ВВЕДЕНИЕ

Фрагмент гидантоина – структурное звено многих современных антибактериальных, противогрибковых, антиандрогенных (противоопухолевых) и других препаратов [1, 2] (см. рисунок).

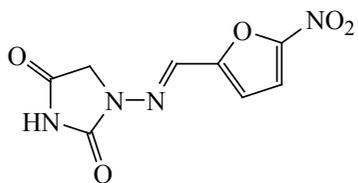
Спиро-бисгетероциклические системы, в структуру которых входит фрагмент гидантоина или его производные, образуются при взаимодействии 1*H*-пиррол-2,3-дионов, аннелированных оксазиноновым и бензоксазиноновым фрагментом (пирроло[2,1-с][1,4]оксазинтрионов и пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазинтрионов) с различными 1,3-*N,N*-бинуклеофилами (мочевинной, тиомочевинной, замещенными тиомочевинами, дифенилгуанидином) [3–8]. Реакции пирроло[2,1-с][1,4]-оксазин-1,6,7-трионов с дифенилгуанидином ранее не изучались.

При выдерживании раствора 8-ароил-3,4-дигидропирроло[2,1-с][1,4]оксазин-1,6,7(1*H*)-три-

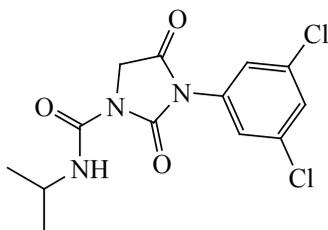
онов **1a–h** с дифенилгуанидином в соотношении 1:1 в безводном этилацетате при комнатной температуре в течение 1–2 ч (до исчезновения красной окраски исходных соединений **1**) получены 9-ароил-6-(2-гидроксиалкил)-2-иминио-4,7-диоксо-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-8-олаты **2a–h** (схема 1). Спектральные характеристики этих соединений весьма близки к характеристикам 9-бензоил-6-(2-гидроксифенил)-2-иминио-4,7-диоксо-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-8-олата **3**, структура которого подтверждена РСА.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

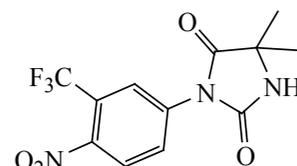
Соединения **2a–h** – бесцветные кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, легко растворимые в ДМСО и ДМФА, труднорастворимые в спирте, ацетоне, хлороформе, 1,2-дихлорэтане, 1,4-диоксане, ароматических углеводородах, четыреххлористом углероде, этилацетате,



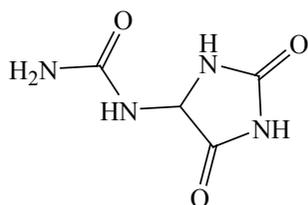
Нитрофурантоин
(антибактериальная активность)



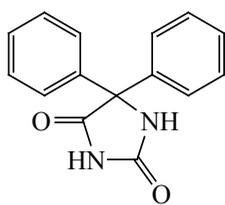
Ипродион
(противогрибковая активность)



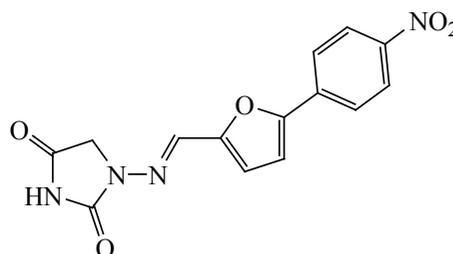
Нулитамид
(антиандрогенная активность)



Аллантоин
(Противовоспалительная
активность)



Фенитоин
(противоэпилептическая
активность)



Дантролен
(миорелаксант)

Биологически активные соединения, содержащие гидантоиновый фрагмент

нерастворимые в алканах и воде, дающие положительную пробу (вишневое окрашивание) на наличие енольной гидроксильной группы со спиртовым раствором хлорида железа (III).

В спектрах ИК соединений **2a–h**, снятых в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют уширенные сигналы групп ОН ($3342\text{--}3434\text{ см}^{-1}$) и N^+H_2 ($3060\text{--}3070\text{ см}^{-1}$), лактамной карбонильной группы $\text{C}^7\text{=O}$ ($1787\text{--}1805\text{ см}^{-1}$), кетонной карбонильной группы: $\text{C}^4\text{=O}$ ($1681\text{--}1697\text{ см}^{-1}$) и ароматической карбонильной группы C=O ($1624\text{--}1656\text{ см}^{-1}$).

В спектрах ЯМР ^1H соединений **2a–h**, записанных в растворах в ДМСО- d_6 , кроме сигналов протонов алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют уширенный синглет протона спиртовой группы ОН в области $4.85\text{--}4.92$ м.д. и уширенный синглет двух протонов иминогруппы (N^+H_2) в области $9.09\text{--}9.32$ м.д.

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **2a–h**, записанных в растворах в ДМСО- d_6 , кроме сигналов атомов углерода алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют сигналы атомов углерода: спиро-атома C^5 ($84.3\text{--}84.9$ м.д.), C^9 ($103.3\text{--}103.9$ м.д.), $\text{C}^2\text{=N}^+\text{H}_2$

($156.5\text{--}157.1$ м.д.), $\text{C}^7\text{=O}$ ($167.3\text{--}168.6$ м.д.), $\text{C}^4\text{=O}$ ($169.0\text{--}170.0$ м.д.), C^8 ($169.5\text{--}170.2$ м.д.), ароматической карбонильной группы ArC=O ($182.5\text{--}184.2$ м.д.).

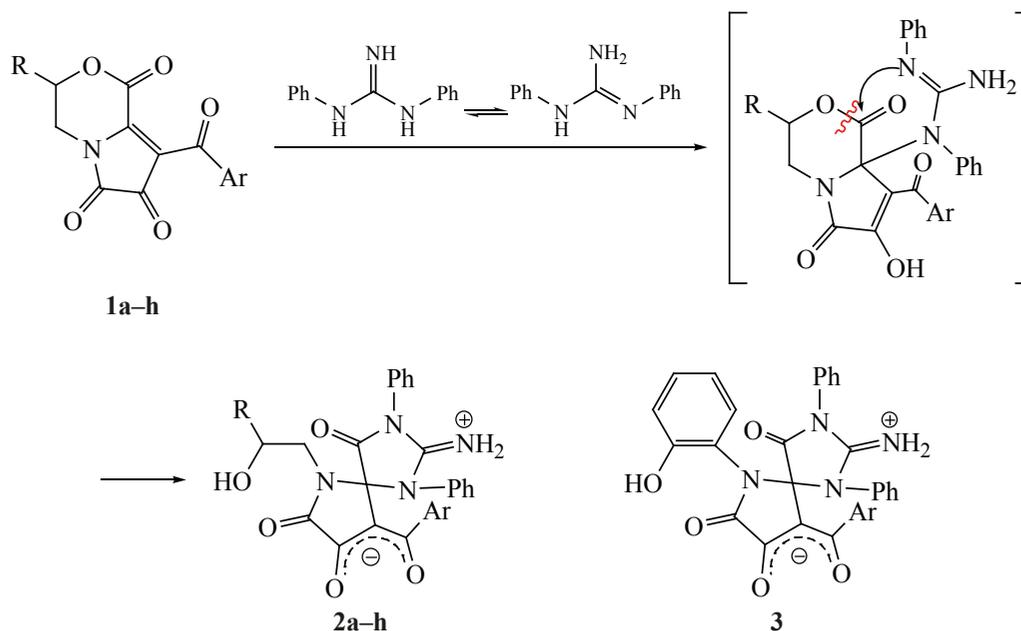
Исследуемое взаимодействие протекает, по-видимому, через стадию присоединения иминогруппы дифенилгуанидина к атому C^{3a} пирролдионов **1a–h** с последующим замыканием имидазольного цикла вследствие внутримолекулярной атаки второй иминогруппы дифенилгуанидина лактонной карбонильной группы оксазинонового цикла и его раскрытия по связи $\text{C}^1\text{--O}^2$.

Предложенная в настоящей работе реакция представляет собой новый удобный препаративный метод синтеза труднодоступных функционально замещенных спиро[имидазол-2,2'-пирролов], содержащих гидроксиэтильный фрагмент, способный к дальнейшей химической функционализации.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записывали на спектрометре Bruker Avance III HD 400 (Швейцария) [рабочая частота 400 (^1H) и 100 (^{13}C) МГц] в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (2.50 м.д. для ядер ^1H ,

Схема 1



1, 2, Ar = Ph, R = H (**a**), Ar = C₆H₄Cl-4, R = H (**b**), Ar = C₆H₄Br-4, R = H (**c**), Ar = C₆H₄CH₃-4, R = H (**d**),
Ar = Ph, R = CH₃ (**e**), Ar = C₆H₄Cl-4, R = CH₃ (**f**), Ar = C₆H₄Br-4, R = CH₃ (**g**),
Ar = C₆H₄CH₃-4, R = CH₃ (**h**).

39.5 м.д. для ядер ¹³C) в ДМСО-*d*₆. ИК спектры записывали на спектрофотометре Spectrum Two (PerkinElmer, США) в виде пасты в вазелиновом масле. Элементный анализ выполняли на анализаторе vario MICRO cube (Германия). Оптимизацию условий реакций проводили методом ультра-ВЭЖХ (на приборе Waters ACQUITY UPLC I-Class (США), колонка Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм), подвижные фазы – ацетонитрил–вода, скорость потока 0.6 мл/мин, диодно-матричный детектор ACQUITY UPLC PDA eL Detector (спектральный диапазон 230–780 нм), масс-детектор Xevo TQD, ионизация пробы электрораспылением в режиме регистрации положительных или отрицательных ионов, температура источника 150°C, напряжение на капилляре 3500–4000 В, напряжение на конусе 20–70 В, температура испарения 150–300°C. Индивидуальность синтезированных соединений подтверждали методом ТСХ на пластинках Merck Silica gel 60 F₂₅₄ (Германия), элюенты – толуол, этилацетат, толуол–этилацетат, 5:1, этилацетат–метанол, 3:1, проявляли парами иода и УФ излучением 254 нм. Исходные пирролооксазинтрионы **1** синтезированы взаимодействием соответствующих гетероциклических енаминов с

оксалилхлоридом по ранее описанной методике [9]. Дифенилгуанидин – коммерчески доступный реагент.

9-Бензоил-6-(2-гидроксиэтил)-2-имино-4,7-диоксо-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-8-олат (2a). К раствору 0.271 г (1.0 ммоль) пирролдиона **1a** в 10 мл сухого этилацетата добавляли 0.211 г (1.0 ммоль) дифенилгуанидина, перемешивали в течение 2 ч (до исчезновения красной окраски исходного пирролдиона **1a**), образовавшийся осадок отфильтровывали. Выход 0.453 г (94%), бесцветные кристаллы, т.пл. 190–192°C (этилацетат). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3434 ш (ОН), 3060 ш (N⁺H₂), 1792 (C⁷=O), 1697 (C⁴=O), 1656 (COPh). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.49–3.59 м (2H, NCH₂CH₂OH), 3.63–3.73 м (2H, NCH₂CH₂OH), 4.92 уш.с (1H, OH), 7.21–7.25 м (2H_{аром}), 7.26–7.32 м (4H_{аром}), 7.44–7.46 м (3H_{аром}), 7.62–7.68 м (6H_{аром}), 9.09 уш.с (2H, N⁺H₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 42.8, 58.5, 84.3 (C⁵), 103.6 (C⁹), 123.8, 126.0, 126.9, 127.8, 128.3, 128.5, 129.4, 129.6, 129.7, 129.8, 130.1, 130.4, 131.8, 153.7, 156.5 (C²), 167.3 (C⁷), 169.0 (C⁴), 170.2 (C⁸), 184.2 (COPh). Найдено, %: С 67.35, Н 4.48, N 11.54. С₂₇H₂₂N₄O₅. Вычислено, %: С 67.21, Н 4.60, N 11.61.

Соединения **2b–h** синтезировали аналогично.

6-(2-Гидроксиэтил)-2-иминио-4,7-диоксо-1,3-дифенил-9-(4-хлорбензоил)-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-8-олат (2b). Получен из 0.306 г (1.0 ммоль) пирролдиона **1b** и 0.211 г (1.0 ммоль) дифенилгуанидина. Выход 0.470 г (91%), бесцветные кристаллы, т.пл. 198–200°C (этилацетат). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3364 ш (ОН), 3070 ш (N^+H_2), 1787 ($\text{C}^7=\text{O}$), 1692 ($\text{C}^4=\text{O}$), 1646 (COAr). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.49–3.60 м (2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.64–3.74 м (2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4.92 уш.с (1H, ОН), 7.20–7.24 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.29 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц), 7.37 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.6 Гц), 7.46–7.49 м ($3\text{H}_{\text{аром}}$), 7.63–7.69 м ($6\text{H}_{\text{аром}}$), 9.22 уш.с (2H, N^+H_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 42.9, 58.6, 84.3 (C^5), 103.4 (C^9), 123.9, 126.1, 127.0, 127.8, 128.5, 129.4, 129.7, 129.9, 130.1, 130.2, 130.3, 131.3, 134.5, 135.8, 138.3, 153.8, 156.7 (C^2), 167.6 (C^7), 168.6 (C^4), 170.0, 170.2 (C^8), 182.5 (COAr). Найдено, %: С 62.87; Н 4.01; N 10.69. $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: С 62.73; Н 4.09; N 10.84.

9-(4-Бромбензоил)-6-(2-гидроксиэтил)-2-иминио-4,7-диоксо-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-8-олат (2c). Получен из 0.350 г (1.0 ммоль) пирролдиона **1c** и 0.211 г (1.0 ммоль) дифенилгуанидина. Выход 0.480 г (98%), бесцветные кристаллы, т.пл. 178–180°C (этилацетат). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3366 ш (ОН), 3070 ш (N^+H_2), 1787 ($\text{C}^7=\text{O}$), 1691 ($\text{C}^4=\text{O}$), 1645 (COAr). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.50–3.61 м (2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.64–3.74 м (2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4.92 уш.с (1H, ОН), 7.21–7.23 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.29 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.1 Гц), 7.47–7.49 м ($3\text{H}_{\text{аром}}$), 7.52 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.6 Гц), 7.62 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.6 Гц), 7.64–7.69 м ($4\text{H}_{\text{аром}}$), 9.22 уш.с (2H, N^+H_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 43.0, 58.6, 84.4 (C^5), 103.3 (C^9), 123.4, 123.9, 127.8, 128.5, 129.5, 129.8, 129.8, 129.9, 130.0, 130.4, 131.0, 138.6, 156.9 (C^2), 167.6 (C^7), 168.5 (C^4), 170.0, 170.2 (C^8), 182.6 (COAr). Найдено, %: С 57.93; Н 3.65; N 9.87. $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: С 57.77; Н 3.77; N 9.98.

6-(2-Гидроксиэтил)-2-иминио-9-(4-метилбензоил)-4,7-диоксо-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-8-олат (2d). Получен из 0.285 г (1.0 ммоль) пирролдиона **1d** и 0.211 г (1.0 ммоль) дифенилгуанидина. Выход 0.487 г (98%), бесцветные кристаллы, т.пл. 196–198°C

(этилацетат). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3395 ш (ОН), 3060 ш (N^+H_2), 1790 ($\text{C}^7=\text{O}$), 1688 ($\text{C}^4=\text{O}$), 1631 (COAr). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.33 с (3H, Me), 3.49–3.59 м (2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.63–3.74 м (2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4.91 уш.с (1H, ОН), 7.12 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.20–7.22 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.29 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.45–7.48 м ($3\text{H}_{\text{аром}}$), 7.62 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.3 Гц), 7.64–7.69 м ($4\text{H}_{\text{аром}}$), 9.26 уш.с (2H, N^+H_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.9, 42.9, 58.6, 84.6 (C^5), 103.5 (C^9), 123.9, 127.5, 127.9, 128.5, 129.4, 129.7, 129.8, 130.0, 130.4, 131.1, 136.8, 139.6, 156.8 (C^2), 167.0 (C^7), 168.9 (C^4), 170.2 (C^8), 184.0 (COAr). Найдено, %: С 67.89; Н 4.71; N 11.15. $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: С 67.73; Н 4.87; N 11.28.

9-Бензоил-6-(2-гидроксипропил)-2-иминио-4,7-диоксо-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-8-олат (2e). Получен из 0.285 г (1.0 ммоль) пирролдиона **1e** и 0.211 г (1.0 ммоль) дифенилгуанидина. Выход 0.407 г (82%), бесцветные кристаллы, т.пл. 188–190°C (этилацетат). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3378 ш (ОН), 3060 ш (N^+H_2), 1793 ($\text{C}^7=\text{O}$), 1681 ($\text{C}^4=\text{O}$), 1629 (COPh). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.08 д (3H, Me, J 6.4 Гц), 3.51 д.д (1H, NCH_2CHOH , J 14.7, 3.4 Гц), 3.63 д.д (1H, NCH_2CHOH , J 14.2, 5.9 Гц), 4.02–4.07 м (1H, NCH_2CHOH), 4.87 уш.с (1H, ОН), 7.24–7.26 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.30 т ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.3 Гц), 7.39 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.8 Гц), 7.45–7.48 м ($3\text{H}_{\text{аром}}$), 7.61–7.70 м ($7\text{H}_{\text{аром}}$), 9.19 уш.с (2H, N^+H_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.3, 48.2, 64.7, 84.8 (C^5), 103.8 (C^9), 123.8, 126.9, 127.8, 128.3, 128.5, 129.4, 129.7, 129.7, 129.9, 130.1, 130.3, 131.4, 139.8, 157.0 (C^2), 167.3 (C^7), 169.6 (C^4), 169.7 (C^8), 184.2 (COPh). Найдено, %: С 67.85; Н 4.69; N 11.10. $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: С 67.73; Н 4.87; N 11.28.

6-(2-Гидроксипропил)-2-иминио-4,7-диоксо-1,3-дифенил-9-(4-хлорбензоил)-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-8-олат (2f). Получен из 0.320 г (1.0 ммоль) пирролдиона **1f** и 0.211 г (1.0 ммоль) дифенилгуанидина. Выход 0.520 г (98%), бесцветные кристаллы, т.пл. 198–200°C (этилацетат). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3345 ш (ОН), 3062 ш (N^+H_2), 1794 ($\text{C}^7=\text{O}$), 1688 ($\text{C}^4=\text{O}$), 1628 (COAr). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.07 д (3H, Me, J 6.4 Гц), 3.53 д.д (1H, NCH_2CHOH , J 14.2, 2.9 Гц), 3.64 д.д (1H, NCH_2CHOH , J 14.7, 5.9 Гц), 4.02–4.07 м (1H, NCH_2CHOH), 4.88 уш.с (1H, ОН), 7.22–7.25

м ($2H_{\text{аром}}$), 7.37 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.3 Гц), 7.47–7.48 м ($3H_{\text{аром}}$), 7.63–7.70 м ($7H_{\text{аром}}$), 9.25 уш.с ($2H$, N^+H_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.2, 48.2, 64.7, 84.7 (C^5), 103.7 (C^9), 123.7, 127.0, 127.7, 128.5, 129.7, 129.8, 129.9, 130.2, 130.4, 131.3, 134.5, 138.4, 157.1 (C^2), 167.5 (C^7), 169.3 (C^4), 169.5 (C^8), 182.6 (COAr). Найдено, %: С 63.51; Н 4.21; N 10.42. $C_{28}H_{23}ClN_4O_5$. Вычислено, %: С 63.34; Н 4.37; N 10.55.

9-(4-Бромбензоил)-6-(2-гидроксипропил)-2-иминио-4,7-диоксо-1,3-дифенил-1,3,6-триаза-спиро[4.4]нон-8-ен-8-олат (2g). Получен из 0.364 г (1.0 ммоль) пирролдиона **1g** и 0.211 г (1.0 ммоль) дифенилгуанидина. Выход 0.529 г (92%), бесцветные кристаллы, т.пл. 197–199°C (этилацетат). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3342 ш (ОН), 3063 ш (N^+H_2), 1805 ($C^7=O$), 1686 ($C^4=O$), 1624 (COAr). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.07 д (3H, Me, J 6.4 Гц), 3.52 д.д (1H, NCH_2CHOH , J 14.2, 2.9 Гц), 3.64 д.д (1H, NCH_2CHOH , J 14.2, 5.9 Гц), 4.02–4.08 м (1H, NCH_2CHOH), 4.87 уш.с (1H, OH), 7.22–7.24 м ($2H_{\text{аром}}$), 7.46–7.48 м ($3H_{\text{аром}}$), 7.51 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.8 Гц), 7.59 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.3 Гц), 7.61–7.70 м ($5H_{\text{аром}}$), 9.25 уш.с ($2H$, N^+H_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.2, 48.2, 64.7, 84.7 (C^5), 103.7 (C^9), 123.3, 123.9, 127.7, 128.5, 129.7, 129.8, 129.9, 129.9, 130.4, 130.4, 131.3, 138.7, 157.1 (C^2), 167.6 (C^7), 169.2 (C^4), 169.5 (C^8), 182.7 (COAr). Найдено, %: С 58.62; Н 3.92; N 9.62. $C_{28}H_{23}BrN_4O_5$. Вычислено, %: С 58.45; Н 4.03; N 9.74.

6-(2-Гидроксипропил)-2-иминио-9-(4-метилбензоил)-4,7-диоксо-1,3-дифенил-1,3,6-триаза-спиро[4.4]нон-8-ен-8-олат (2h). Получен из 0.299 г (1.0 ммоль) пирролдиона **1h** и 0.211 г (1.0 ммоль) дифенилгуанидина. Выход 0.388 г (76%), бесцветные кристаллы, т.пл. 192–194°C (этилацетат). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3348 ш (ОН), 3061 ш (N^+H_2), 1793 ($C^7=O$), 1683 ($C^4=O$), 1629 (COAr). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.07 д (3H, Me, J 5.9 Гц), 2.33 с (3H, Me), 3.50 д.д (1H, NCH_2CHOH , J 14.2, 3.4 Гц), 3.61 д.д (1H, NCH_2CHOH , J 14.2, 5.9 Гц), 4.03–4.06 м (1H, NCH_2CHOH), 4.85 уш.с (1H, OH), 7.11 д ($2H_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.22–7.24 м ($2H_{\text{аром}}$), 7.29 т ($1H_{\text{аром}}$, J 6.8 Гц), 7.43–7.46 м ($3H_{\text{аром}}$), 7.59 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.3 Гц), 7.62–7.69 м ($4H_{\text{аром}}$), 9.14 уш.с ($2H$, N^+H_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.3, 20.9, 48.2, 64.7, 84.9 (C^5), 103.9 (C^9),

123.8, 126.1, 127.4, 127.8, 128.5, 128.5, 129.4, 129.6, 129.8, 130.2, 130.2, 131.5, 135.8, 137.0, 139.5, 156.9 (C^2), 167.0 (C_7), 169.7 (C^4), 169.8 (C^8), 184.1 (COAr). Найдено, %: С 68.37; Н 5.01; N 10.88. $C_{29}H_{26}N_4O_5$. Вычислено, %: С 68.22; Н 5.13; N 10.97.

ВЫВОДЫ

Спиро-бисгетероциклические производные гдантоина – перспективный класс химических соединений для проведения исследований в области фармацевтической химии и медицины.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научных проектов № 19-33-90222, 20-43-596008, Минобрнауки России (проект № FSNF-2020-0008) и Правительства Пермского края.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Konnert L., Lamaty F., Martinez J., Colacino E. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13757–13809. doi 10.1021/acs.chemrev.7b00067
- Cho S.H., Kim S.H., Shin D. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *164*, 517–545. doi 10.1016/j.ejmech.2018.12.066
- Машевская И.В., Кольцова С.В., Воронина Е.В., Одегова Т.Ф., Масливец А.Н. *Хим.-фарм. ж.* **2001**, *35*, 19–21. [Mashevskaya I.V., Kol'tsova S.V., Voronina E.V., Odegova T.F., Maslivets A.N. *Pharm. Chem. J.* **2001**, *35*, 18–21.] doi 10.1023/A:1010494525001
- Бабеньшева А.В., Масливец В.А., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* **2007**, *43*, 1579–1580. [Babenysheva A.V., Maslivets V.A., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 1577–1578.] doi 10.1134/S107042800710034X
- Kobelev A.I., Tretyakov N.A., Stepanova E.E., Dmitriev M.V., Rubin M., Maslivets A.N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 2864–2871. doi 10.3762/bjoc.15.280
- Третьяков Н.А., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 653–655. [Tretyakov N.A., Maslivets A.N. *Russ.*

- J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 726–728.] doi 10.1134/S1070428020040260
7. Тутынина Н.М., Таирова Л.Ф., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* **2014**, *50*, 1232–1233. [Tutyntina N.M., Tairova L.F., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1218–1219.] doi 10.1134/s1070428014080284
 8. Кобелев А.И., Дмитриев М.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* **2021**, *57*, 103–108. [Kobelev A.I., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 108–112.] doi 10.1134/S1070428021010152
 9. Третьяков Н.А., Дмитриев М.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 1203–1210. [Tretyakov N.A., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1367–1373.] doi 10.1134/S1070428021010152
 10. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET).
 11. Palatinus L., Chapuis G. *J. Appl. Crystallogr.* **2007**, *40*, 786. doi 10.1107/S0021889807007637
 12. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr. Sect. A.* **2015**, *7*, 3–8. doi 10.1107/S2053273314026370
 13. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339. doi 10.1107/S0021889808042726

Interaction of Pyrrolooxazinetriones with Diphenylguanidine. Synthesis of Substituted Spiro[imidazole-2,2'-pyrroles]

N. A. Tretyakov, N. V. Bashorina, A. I. Belozerova, and A. N. Maslivets*

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

*e-mail: koh2@psu.ru

Received April 5, 2021; revised April 10, 2021; accepted April 12, 2021

8-Aroyl-3,4-dihydropyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-1,6,7(1*H*)-triones react with diphenylguanidine to form 9-aroyle-6-(2-hydroxyalkyl)-2-imino-4,7-dioxo-1,3-diphenyl-1,3,6-triazaspiro[4.4]non-8-en-8-olates. The spectral characteristics of these compounds are very close to those of 9-benzoyl-6-(2-hydroxyphenyl)-2-imino-4,7-dioxo-1,3-diphenyl-1,3,6-triazaspiro[4.4]non-8-en-8-olate, the structure of which are confirmed by X-ray diffraction analysis.

Keywords: hetareno[*e*]pyrrole-2,3-diones, pyrrolooxazinetriones, diphenylguanidine, spiro[imidazole-2,2'-pyrroles], hydantoin

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ТЕТРА(4-*трет*-БУТИЛ-5-ФЕНИЛСУЛЬФАНИЛ)ФТАЛОЦИАНИНА В КИСЛОТНО-ОСНОВНОМ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ С ОРГАНИЧЕСКИМИ ОСНОВАНИЯМИ

© 2021 г. О. А. Петров*, Г. В. Осипова, В. Е. Майзлиш, К. А. Аганичева, М. М. Чуркина

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

Поступило в редакцию 29.03.2021 г.

После доработки 05.04.2021 г.

Принята к публикации 10.04.2021 г.

Изучено взаимодействие тетра(4-*трет*-бутил-5-фенилсульфанил)фталоцианина с циклическими и ациклическими азотсодержащими протонноакцепторными молекулами в бензоле и системе бензол-диметилсульфоксид. Реакция кислотно-основного взаимодействия относится к числу необычно медленных процессов и приводит к образованию устойчивых во времени комплексов с переносом протонов. Рассмотрено изменение реакционной способности тетра(4-*трет*-бутил-5-фенилсульфанил)фталоцианина в зависимости от полярности среды, протонноакцепторной способности и пространственного строения азотсодержащего основания.

Ключевые слова: тетра(4-*трет*-бутил-5-фенилсульфанил)фталоцианин, азотсодержащее основание, диметилсульфоксид, кислотно-основное взаимодействие, реакционная способность, комплексы с переносом протонов

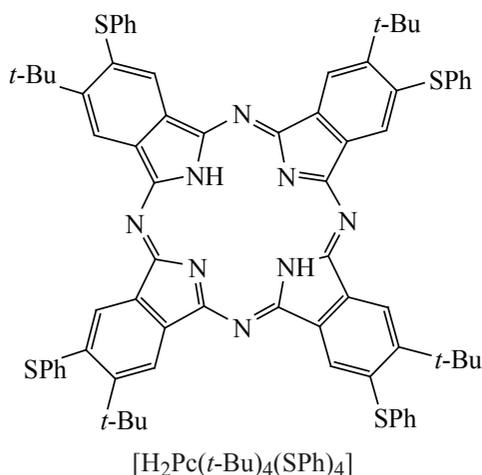
DOI: 10.31857/S051474922109007X

ВВЕДЕНИЕ

Фталоцианины (H_2Pc), благодаря разнообразным возможностям модификации их структуры, – предмет все более пристального внимания исследователей, поскольку наличие четких представлений о взаимосвязи строения и реакционной способности H_2Pc в различных химических процессах создает хорошую базу для использования результатов эксперимента в практических целях. В настоящее время фталоцианины нашли применение в качестве адсорбционно-полупроводниковых датчиков токсических газов, фотосенсибилизаторов, жидкокристаллических и каталитических материалов [1]. Расширить спектр полезных свойств этого класса соединений возможно не только при разработке новых эффективных методов синте-

за H_2Pc , но и благодаря всестороннему изучению их реакционной способности в различных физико-химических процессах. К их числу относятся редко наблюдаемые кинетически контролируемые кислотно-основные взаимодействия, количественные данные о которых до сих пор весьма не многочисленны [2, 3].

В связи с этим в данной работе изучено взаимодействие тетра(4-*трет*-бутил-5-фенилсульфанил)фталоцианина [$H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4$] с азотсодержащими основаниями (В) в бензоле и системе бензол-диметилсульфоксид (DMSO). В качестве В были взяты пиридин, 2-метилпиридин, морфолин (MorPh), пиперидин (Pip), *n*-бутиламин ($BuNH_2$), *трет*-бутиламин *t-BuNH_2*), диэтиламин (Et_2NH) и триэтиламин.



РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Спектрофотометрические исследования показали, что в среде инертного бензола электронный спектр поглощения (ЭСП) H₂Pc(*t*-Bu)₄(SPh)₄ содержит в видимой области расщепленную Q-полосу с $\lambda_I = 720$ и $\lambda_{II} = 689$ нм (D_{2h}-симметрия π -хромфора молекулы). В интервале концентраций $C_{\text{BuNH}_2}^{\circ} = 1.27 - 6.85$ и $C_{\text{Pip}}^{\circ} = 1.26 - 10.12$ моль/л в бензоле в ЭСП H₂Pc(*t*-Bu)₄(SPh)₄ не зависимо от природы основания с течением времени регистрируется уменьшение интенсивности Q_x- и Q_y-составляющих Q-полосы с λ_I и λ_{II} соответственно и одновременный рост интенсивности полосы поглощения с $\lambda = 697$ нм (рис. 1). Картина спектральных изменений, сопровождающих реакцию, идентична таковой в ходе кислотно-основного взаимо-

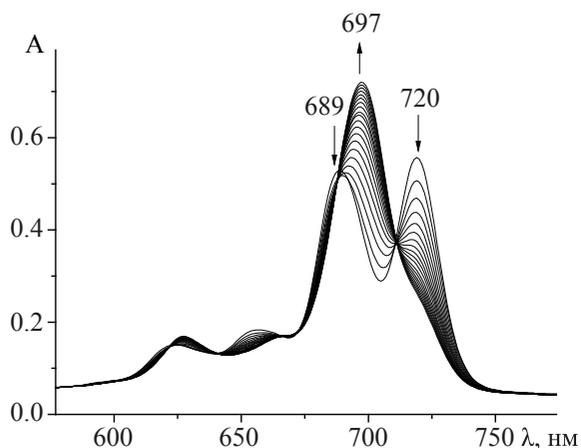


Рис. 1. Изменение электронного спектра поглощения H₂Pc(*t*-Bu)₄(SPh)₄ в присутствии *n*-бутиламина в течение 240 мин при 333 К и $C_{\text{BuNH}_2}^{\circ} = 3.17$ моль/л в бензоле

действия нитрозамещенных тетра(*трет*-бутил)-фталочианина [2, 3] и при образовании комплекса ZnPc(*t*-Bu)₄(SPh)₄ в системе азотсодержащее основание-бензол (рис. 2). Исчезновение расщепления Q-полосы с течением времени, происходящее в результате повышения симметрии π -хромфора молекулы от D_{2h} до D_{4h}, свидетельствует о том, что H₂Pc(*t*-Bu)₄(SPh)₄ в присутствии *n*-бутиламина и пиперидина проявляет свойства двухосновной NH-кислоты. Образующиеся при этом комплексы с переносом протонов, в отличие от комплексов образованных с участием β -замещенных порфиразинов [4], не подвергаются распаду с течением времени. На это указывает характер ЭСП H₂Pc(*t*-Bu)₄(SPh)₄ в системе *n*-бутиламин (пиперидин)-бензол, который остается без изменений в течение ~ 85 ч при 333 К (рис. 1).

Кинетические исследования показали, что реакция H₂Pc(*t*-Bu)₄(SPh)₄ с *n*-бутиламином и пиперидином имеет первый порядок по NH-кислоте (рис. 3) и близкий к единице (в пределах экспериментальной ошибки) – по основанию (рис. 4). Следовательно,

$$k_H = k C_B, \quad (1)$$

и кинетическое уравнение имеет вид:

$$-dC_{\text{H}_2\text{Pc}(t\text{-Bu})_4(\text{SPh})_4}/d\tau = k \cdot C_{\text{H}_2\text{Pc}(t\text{-Bu})_4(\text{SPh})_4} \cdot C_B, \quad (2)$$

где k_H и k – наблюдаемая и истинная константы скорости кислотно-основного взаимодействия соответственно.

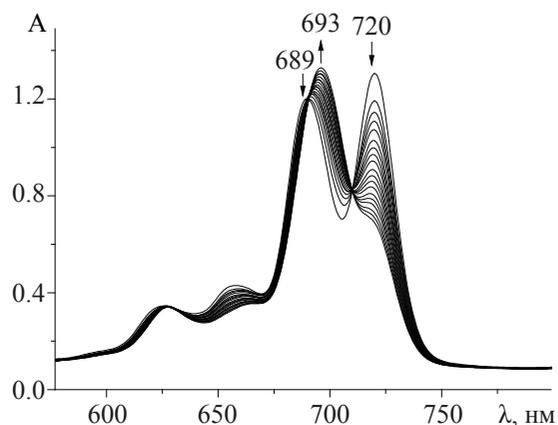


Рис. 2. Изменение электронного спектра поглощения при комплексообразовании H₂Pc(*t*-Bu)₄(SPh)₄ с Zn(OAc)₂ в системе *n*-бутиламин-бензол течение 25 мин при 333 К, $C_{\text{Zn}(\text{OAc})_2}^{\circ} = 1.8 \times 10^{-4}$ моль/л, $C_{\text{BuNH}_2}^{\circ} = 3.17$ моль/л в бензоле

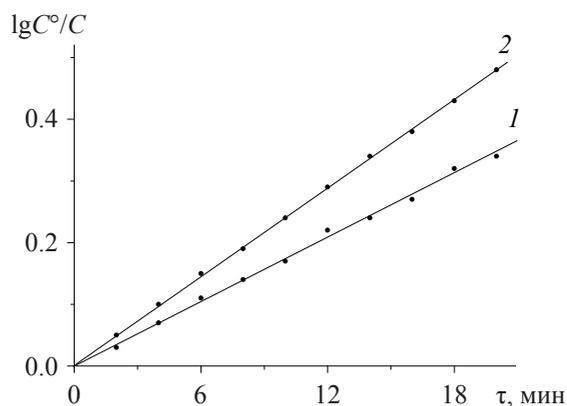
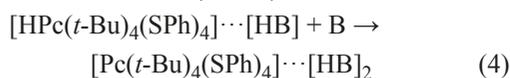
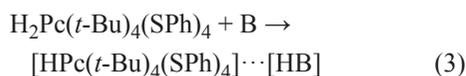


Рис. 3. Зависимости $\lg C^\circ/C$ от времени реакции $H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4$ с 1 – $BuNH_2$, 1 – Pip в бензоле при 343 К (1, 2) и $1 - C_{BuNH_2}^\circ = 5.07$, $2 - C_{Pip}^\circ = 6.30$ моль/л в бензоле

Полученные данные указывают на бимолекулярный характер лимитирующей стадии процесса, а повышение симметрии π -хромофора молекулы от D_{2h} до D_{4h} (рис. 1) свидетельствует о том, что перенос протонов от кислоты к основанию осуществляется в две стадии в соответствии со следующей схемой:



Молекула основания вступает во взаимодействие с одним из двух внутрициклических протонов NH-групп $H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4$ и осуществляет его вывод из плоскости макроцикла. При этом ЭСП образующегося промежуточного комплекса – $[HPc(t-Bu)_4(SPh)_4] \cdots [HB]$ должен иметь вид электронного спектра поглощения $H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4$ по числу полос, но расщепление Q-полосы должно уменьшаться за счет гипсохромного смещения ее длинноволновой компоненты Q_x [5]. Однако подобные спектральные изменения в условиях значительного избытка основания в ходе реакции не наблюдаются (рис. 1). Этот факт дает основание полагать, что образование спектрально не регистрируемого комплекса – $[HPc(t-Bu)_4(SPh)_4] \cdots [HB]$ происходит медленнее, чем образование $[Pc(t-Bu)_4(SPh)_4] \cdots [HB]_2$, т.е. $k_1 < k_2$. Поскольку скорость кислотно-основного взаимодействия определялась по уменьшению оптической плотности раствора наиболее интенсивной полосы поглощения Q_x ($\lambda_1 = 720$ нм), то $k_1 = k_H$.

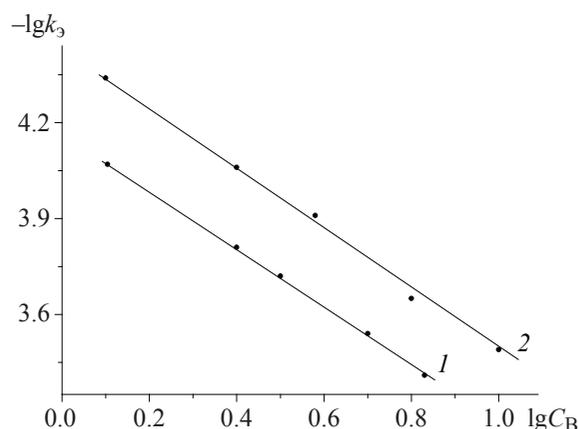


Рис. 4. Зависимости $\lg k_H$ от $\lg C_B$ для реакции $H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4$ с 1 – $BuNH_2$ и 2 – Pip при 2 – 333, 1 – 343 К.

Учитывая слабовыраженную кислотность фталоцианинов [6] и сравнительно низкую полярность среды, комплекс с переносом протонов $[Pc(t-Bu)_4(SPh)_4] \cdots [HB]_2$, скорее всего, следует рассматривать как H-ассоциат, в котором делокализованные протоны NH-групп, связанные с двумя внутрициклическими атомами азота и протоноакцепторным центром основания посредством водородных связей, располагаются над и под плоскостью макроцикла [7, 8]. Перенос протонов от $H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4$ к *n*-бутиламину и пиперидину в среде малополярного бензола, приводящий к образованию ион-ионного ассоциата [4] или разделенных растворителем ионных пар с последующей их диссоциацией представляется маловероятным [9]. Следует однако отметить, что вопрос о степени переноса протонов от NH-кислоты к основанию, а также детальный механизм кислотно-основного взаимодействия с участием фталоцианинового макроцикла представляется чрезвычайно сложным и требует дальнейшего углубленного изучения.

Результаты эксперимента (табл. 1) показывают, что взаимодействие $H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4$ с основаниями в бензоле характеризуется необычно низкими значениями констант скорости и достаточно высокими значениями E_a процесса, не свойственными для подавляющего большинства относительно простых жидкофазных кислотно-основных систем [9, 10]. Причина этого явления связана с геометрической составляющей фталоцианинового макроцикла, которая изменяется несимбатно электронной. Последняя способствует росту полярности

Таблица 1. Кинетические параметры кислотно-основного взаимодействия тетра(4-*трет*-бутил-5-фенилсульфанил)-фталоцианина с азотсодержащими основаниями в бензоле, $C_{\text{H}_2\text{Pc}(t\text{-Bu})_4(\text{SPh})_4}^\circ = 1.12 \times 10^{-5}$ моль/л

C_B° , моль/л	T , К ^a	$k_H \times 10^5$, с ⁻¹	$k \times 10^6$, л/(моль·с)	E_a , кДж/моль
<i>n</i> -Бутиламин				
1.27	298	0.15	1.20	75
	323	1.65	13.00	
	333	3.80	30.70	
	343	8.40	68.00	
2.53	298	0.25	1.10	78
	323	2.80	12.08	
	333	6.70	29.00	
	343	15.30	66.50	
3.17	298	0.37	1.30	74
	323	3.80	13.50	
	333	8.70	31.07	
	343	19.00	67.50	
5.07	298	0.53	1.20	77
	323	5.40	12.60	
	333	12.70	29.50	
	343	28.80	67.10	
6.85	298	0.70	1.20	76
	323	7.35	13.00	
	333	17.50	31.08	
	343	38.70	68.50	
Пиперидин				
1.26	298	0.45	3.50	55
	323	2.50	20.00	
	333	4.50	36.00	
	343	8.30	67.10	
2.53	298	0.90	3.75	54
	323	4.95	20.50	
	333	8.55	35.50	
	343	16.15	67.00	
3.80	298	1.20	3.50	56
	323	6.75	19.00	
	333	12.10	34.05	
	343	23.10	65.07	
6.30	298	2.15	3.70	55
	323	12.05	21.00	
	333	22.40	39.00	
	343	40.20	70.05	
10.12	298	2.95	3.20	57
	323	17.55	19.50	
	333	32.45	36.00	
	343	61.20	68.00	

^a Параметры при 298 К рассчитаны по уравнению Аррениуса.

внутрициклических NH-связей за счет электроноакцепторного влияния четырех *мезо*-атомов азота и β,β -аннелированных бензольных колец [6]. В результате этого создаются благоприятные условия для переноса протонов от кислоты к основанию. Напротив, достаточно высокая конформационная жесткость π -системы внутреннего 16-членного контура (C_8N_8) [11] и наличие в бензольных кольцах молекулы *трет*-бутильных и фенилсульфанильных заместителей способствует экранированию атомами и π -электронами внутрициклических протонов NH-групп. Это противодействует благоприятному контакту реакционных центров взаимодействующих молекул и вносит основной вклад в кинетические параметры кислотно-основного взаимодействия.

Из всех изученных циклических оснований максимальной реакционной способностью при взаимодействии с $H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4$ обладает пиперидин ($pK_a^{298} = 11.23$ [12]), – достаточно сильный акцептор протона, обладающий кресловидной конфигурацией молекулы со стерически доступным атомом азота [13]. Введение в пиперидиновый цикл гетероатома кислорода не влияет на пространственное строение амина [14], однако приводит к понижению pK_a^{298} на ~ 2.5 единицы. В результате этого образование комплекса $H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4$ с морфолином не происходит. Аналогичная картина наблюдается в случае пиридина ($pK_a^{298} = 5.23$ [12]) и 2-метилпиридина ($pK_a^{298} = 6.00$ [12]). Увеличение числа алкильных заместителей в азотсодержащем основании также препятствует благоприятному контакту реакционных центров взаимодействующих молекул вследствие более сильного пространственного экранирования неподеленной электронной пары атома азота в основании. В отличие от *n*-бутиламина ($pK_a^{298} = 10.60$ [12]) близкие по протоноакцепторной способности – диэтиламин ($pK_a^{298} = 10.93$ [12]) и триэтиламин ($pK_a^{298} = 10.87$ [12]) не вступают во взаимодействие с $H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4$ в бензоле. Наряду с увеличением числа алкильных заместителей, оптимальной пространственной ориентации реакционных центров кислоты и основания противодействует разветвление углеводородной цепи в амине. В отличие от *n*-бутиламина кислотно-основное взаимодействие $H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4$ с *трет*-бутиламином ($pK_a^{298} = 10.68$ [12]) не про-

исходит. Аналогичное, но менее сильное влияние пространственно эффекта, судя по величинам k^{298} и E_a (табл. 1), наблюдается при замене пиперидина на *n*-бутиламин.

Дальнейшие исследования показали, что взаимодействие $H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4$ с В протекает значительно быстрее при введении в бензол добавок более полярного диметилсульфоксида. При $C_{BuNH_2}^{\circ} > 1.27$ и $C_{pip}^{\circ} > 1.26$ моль/л в системе бензол–5% DMSO расщепление Q-полосы $H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4$ исчезает предельно быстро, причем так, что скорость реакции уже невозможно измерить обычными кинетическими методами. Напротив, взаимодействие $H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4$ с морфолином, *трет*-бутиламином и диэтиламином, судя по величинам k^{298} (табл. 2), характеризуется низкими скоростями. Увеличение концентрации DMSO в бензоле от 5 до 20% способствует более быстрому образованию продукта кислотно-основного взаимодействия. При этом кинетическое уравнение (2) не претерпевает изменений при переходе от бензола к системе бензол–DMSO, а значение k^{298} возрастает в ~ 170 , 116 и 280 раз для морфолина, *трет*-бутиламина и диэтиламина соответственно на фоне существенного уменьшения энергетических затрат процесса (табл. 2). При концентрации DMSO в бензоле в количестве более 20% реакция между $H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4$ и MorPh, *t*-BuNH₂ и Et₂NH проходит практически мгновенно. Пиридин и 2-метилпиридин, обладающие слабовыраженной протоноакцепторной способностью, не образуют комплексы с переносом протонов $H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4$ даже в системах с более высоким содержанием DMSO. Аналогичный факт установлен для триэтиламина. Следовательно, если молекулы-партнеры обладают слабовыраженной протонодонорной и/или протоноакцепторной способностью и имеют при этом пространственно-экранированный реакционный центр, то увеличение полярности среды, во многом определяемой ее диэлектрической проницаемостью [15], не играет ключевой роли в повышении реакционной способности $H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4$ при взаимодействии с основанием.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Тетра(4-*трет*-бутил-5-фенилсульфанил)фталоцианин синтезировали по методике [16]. Бензол,

Таблица 2. Кинетические параметры кислотно-основного взаимодействия тетра(4-*трет*-бутил-5-фенилсульфанил)фталоцианина с азотсодержащими основаниями в системе бензол–DMSO, $C_{\text{H2Pc}(t\text{-Bu})4(\text{SPh})4}^{\circ} = 1.12 \times 10^{-5}$ моль/л; $C_{\text{MorPh}}^{\circ} = 2.30$, $C_{t\text{-BuNH}_2}^{\circ} = 2.40$, $C_{\text{Et}_2\text{NH}}^{\circ} = 2.41$ моль/л

Среда	T, K^a	$k_{\text{H}} \times 10^5, \text{c}^{-1}$	$k \times 10^6, \text{л}/(\text{моль} \cdot \text{с})$	$E_{\text{a}}, \text{кДж}/\text{моль}$
Морфолин				
Бензол–5%DMSO	298	0.04	0.18	90
	323	0.75	3.00	
	333	2.00	8.10	
	343	5.40	21.50	
Бензол–10%DMSO	298	0.60	0.28	65
	323	4.50	21.30	
	333	9.45	44.70	
	343	18.40	87.20	
Бензол–20%DMSO	298	6.53	30.80	51
	323	31.85	151.00	
	333	56.70	268.70	
	343	97.50	462.00	
<i>трет</i> -Бутиламин				
Бензол–5%DMSO	298	0.30	1.15	73
	323	2.77	10.15	
	333	6.23	23.77	
	343	13.70	52.30	
Бензол–10%DMSO	298	2.23	8.50	53
	323	11.60	44.27	
	333	21.13	80.60	
	343	37.00	141.20	
Бензол–20%DMSO	298	35.12	134.05	28
	323	84.00	320.60	
	333	115.10	439.30	
	343	155.40	539.13	
Диэтиламин				
Бензол–5%DMSO	298	0.10	0.45	83
	323	1.47	6.40	
	333	3.67	15.95	
	343	9.00	39.10	
Бензол–10%DMSO	298	0.72	3.13	72
	323	6.80	29.56	
	333	15.47	67.26	
	343	32.50	141.30	
Бензол–20%DMSO	298	29.40	127.80	37
	323	94.17	409.40	
	333	145.00	630.40	
	343	210.30	914.30	

^a Параметры при 298 К рассчитаны по уравнению Аррениуса

азотсодержащие основания и диметилсульфоксид (ACROS) использовали без дополнительной очистки. Для проведения кинетических измерений в термостатируемую кювету спектрофотометра SHIMADZU-UV-1800 помещали свежеприготовленный раствор $H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4$ с постоянной концентрацией в бензоле (системе бензол-диметил-сульфоксид) и добавляли переменные количества оснований. Скорость кислотно-основного взаимодействия определяли по уменьшению оптической плотности наиболее интенсивной Q_x -полосы при длине волны $\lambda = 720$ нм (рис. 1). Минимальное значение оптической плотности в конце реакции свидетельствовало об отсутствии в реагирующей системе молекулярной формы $H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4$ и указывало на образование продукта реакции. Различие в максимумах полос поглощения $H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4$ и комплекса с переносом протонов – $[Pc(t-Bu)_4(SPh)_4] \cdots [HB]_2$ позволило определить текущую концентрацию $H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4$ по формуле (5).

$$C = C^\circ (A_\tau - A_\infty)/(A_0 - A_\infty), \quad (5)$$

где A_0 , A_τ , A_∞ - оптические плотности растворов в начальный момент времени, в момент времени τ и после завершения реакции (τ_∞). C° и C – начальная и текущая концентрации $H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4$. Все измерения проводили в условиях реакции псевдопервого порядка, поэтому наблюдаемую константу скорости кислотно-основного взаимодействия с *n*-бутиламином, пиперидином, морфолином, диэтиламином и *трет*-бутиламином рассчитывали по формуле (6).

$$k_H = (1/\tau) \lg(C^\circ/C). \quad (6)$$

Точность кинетических параметров оценивалась с помощью обычных методов статистики при доверительном интервале 95%. Использование метода Стьюдента позволило определить относительные ошибки в значениях k_H и E_a , которые составили не более 3 и 5% соответственно.

ВЫВОДЫ

Установлено, что кислотно-основное взаимодействие тетра(4-*трет*-бутил-5-фенилсульфанил)-фталочиаанина с *n*-бутиламином, пиперидином в бензоле и морфолином, *трет*-бутиламином, диэтиламином в системе бензол–DMSO характеризуется низкими значениями констант скорости и

высокими значениями энергии активации процесса.

Обнаружена высокая кинетическая устойчивость комплексов с переносом протонов тетра(4-*трет*-бутил-5-фенилсульфанил)фталочиаанина в системе азотсодержащее основание – бензол (DMSO–бензол).

Показано, что реакционная способность тетра(4-*трет*-бутил-5-фенилсульфанил)фталочиаанина при взаимодействии с основанием уменьшается, если молекулы-партнеры обладают слабовыраженной протоноакцепторной способностью и имеют пространственно-экранированный кислотный и/или основной центр.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке гранта ФГБОУ ВО «Ивановский государственный химико-технологический университет» (13-ISUCT-21).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Петров Олег Александрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3424-7135>

Осипова Галина Вячеславовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0296-2663>

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

Аганичева Ксения Александровна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4698-176X>

Чуркина Мария Михайловна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0435-2057>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шапошников Г.П., Кулинич В.П., Майзлиш В.Е. *Модифицированные фталочиаанины и их структурные аналоги*. М.: Красанд. **2012**, 480.
2. Петров О.А., Прокин Ю.М., Осипова Г.В. *ЖОХ*. **2011**, *81*, 322–326. [Petrov O.A., Prokin Yu.M., Osipova G.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2011**, *81*, 420–424.] doi 10.1134/S107036321102023X
3. Петров О.А., Кузмина Е.Л., Майзлиш В.Е., Родионов А.В. *ЖФХ*. **2014**, *88*, 11–15. [Petrov O.A., Kuzmina E.L., Maizlish V.E., Rodionov A.V. *Russ.*

- J. Phys. Chem. A.* **2014**, *88*, 7–11.] doi 10.1134/S0036024414010208
4. Петров О.А. *ЖФХ.* **2021**, *95*, 549–557. [Petrov O.A. *Russ. J. Phys. Chem. A.* **2021**, *95*, 696–704.] doi 10.1134/S003602442104021X
 5. Stuzhin P.A., Khelevina O.G., Berezin D.B. *Phthalocyanines: Properties and Applications*. Ed. C.C. Lesnoff, A.B.P. Lever. New York: VCH Publ. Inc. **1996**, *4*, 19–47.
 6. Stuzhin P.A. *J. Porphyrins and Phthalocyanines.* **2003**, *7*, 813–832. doi 10.1142/s1088424603001014
 7. Kokareva E.L., Petrov O.A., Khelevina O.G. *Macroheterocycles.* **2009**, *2*, 157–163. doi 10.6060/mhc2009.2.157.
 8. Петров О.А., Аганичева К.А., Гамов Г.А., Киселев А.Н. *ЖФХ.* **2020**, *94*, 1379–1384. [Petrov O.A., Aganicheva K.A., Gamov G.A., Kiselev A.N. *Russ. J. Phys. Chem. A.* **2020**, *94*, 1843–1847.] doi 10.31857/S0044453720090228
 9. *Молекулярные взаимодействия*. Ред. Г. Ратайчака, У. Орвилл-Томаса. М.: Мир. **1984**, *2*, 598.
 10. Zundell G. *Hydrogen Bonds with Large Proton Polarizability and Transfer Processes in Electrochemistry and Biology*. Ed. I. Prigogin, S.F. Rise. New York: Wiley and Sons. Inc. **2000**, 217.
 11. Березин Д.Б. *Макроциклический эффект и структурная химия порфиринов*. М.: Красанд. **2010**, 424.
 12. *Handbook of Chemistry and Physics*. Ed. W.M. Haynes. New York: CRC. **2013**, 2668.
 13. Anet F.A.L., Yavari I. *J. Amer. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2794–2796.
 14. Blackburne I.D., Katritzky A.R., Takeuchi Y. *Accounts Chem. Res.* **1975**, *8*, 300–306.
 15. Райхардт К. *Растворители и эффекты среды в органической химии*. М.: Мир, **1991**. 764.
 16. Майзлиш В.Е., Тихомирова Т.В., Знойко С.А., Александрийский В.В., Вашурин А.С., Шапошников Г.П. *ЖОХ.* **2018**, *88*, 655–661. [Maizlish V.E., Tikhomirova T.V., Znoiko S.A., Aleksandriiskii V.V., Vashurin A.S., Shaposhnikov G.P. *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, *88*, 736–741.] doi 10.1134/S1070363218040187

Reactivity of Tetra(4-*tert*-butyl-5-phenylsulfanyl)phtalocyanine in Acid–Base Interaction with Organic Bases

O. A. Petrov*, G. V. Osipova, V. E. Mayzlish, K. A. Aganicheva, and M. M. Churkina

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

**e-mail: poa@isuct.ru*

Received March 29, 2021; revised April 5, 2021; accepted April 10, 2021

The interaction of tetra(4-*tert*-butyl-5-phenylsulfanyl)phtalocyanine with cyclic and acyclic nitrogen-containing proton-accepting molecules in benzene and the benzene-dimethylsulfoxide system has been studied. The reaction of acid-base interaction is one of the unusually slow processes and leads to the formation of stable complexes with proton transfer. The change in tetra(4-*tert*-butyl-5-phenylsulfanyl)phtalocyanine reactivity depending on environment polarity, proton acceptor ability and dimensional structures of the nitrogen-containing base has been examined.

Keywords: tetra(4-*tert*-butyl-5-phenylsulfanyl)phtalocyanine, nitrogen-containing base, dimethylsulfoxide, acid-base interaction, reactivity, proton transfer complexes

ДИАСТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОЕ АЛЛИЛИРОВАНИЕ α -ГИДРОКСИАЗОМЕТИНОВ 2-ЗАМЕЩЕННЫМИ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫМИ АЛЛИЛБРОМИДАМИ

© 2021 г. И. В. Минеева*

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

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

Поступила в редакцию 28.03.2021 г.

После доработки 11.04.2021 г.

Принята к публикации 13.04.2021 г.

Впервые на основании 2-замещенных функционализированных аллилбромидов, таких как 3-(бромметил)-бут-3-еноат, 2-(бромметил)-4,4-диэтоксидибут-1-ен, метил-(2*E*)-5-(бромметил)гекса-2,5-диеноат продемонстрировано аллилирование α -гидроксиазометин. Изучены различные аллилирующие системы на основе индия и цинка в условиях реакции Барбье. Присоединение аллильной функционализированной группы генерировало новый стереоцентр и приводило к синтезу ряда новых *анти*-вицинальных аминспиртов.

Ключевые слова: 3-(бромметил)бут-3-еноат, 2-(бромметил)-4,4-диэтоксидибут-1-ен, метил-(2*E*)-5-(бромметил)гекса-2,5-диеноат, реакция аллилирования, азометин, диастереоселективность, замещенный гомоаллиламин

DOI: 10.31857/S0514749221090081

ВВЕДЕНИЕ

β -Аминспирты или вицинальные аминспирты являются важным структурным фрагментом многих природных соединений и лекарственных препаратов [1–4]. Примерами соединений, содержащих фрагменты β -аминспиртов, являются алкалоид конгидрин (**1**), компонент липидов сфингозин (**2**), природные иминосахара кастаноспермин (**3**) и деоксиножиримицин (**4**), пептидный антибиотик полиоксин J (**5**), пахастриссамин (**6**), лактон AI-77-B (**7**) из культуры *Bacillus pumilus* с гастрозащитными свойствами, цитотоксичный круцигастерин А (**8**) (схема 1) [1, 3, 5].

Основными синтетическими подходами к получению β -аминспиртов являются реакции: присоединения к α -аминоальдегидам [6–8], присоединения к α -гидроксиальдиминам [5, 9–14], восстановления α -аминокетонов [15–18], восстановления α -гидроксикетиминов [19–21].

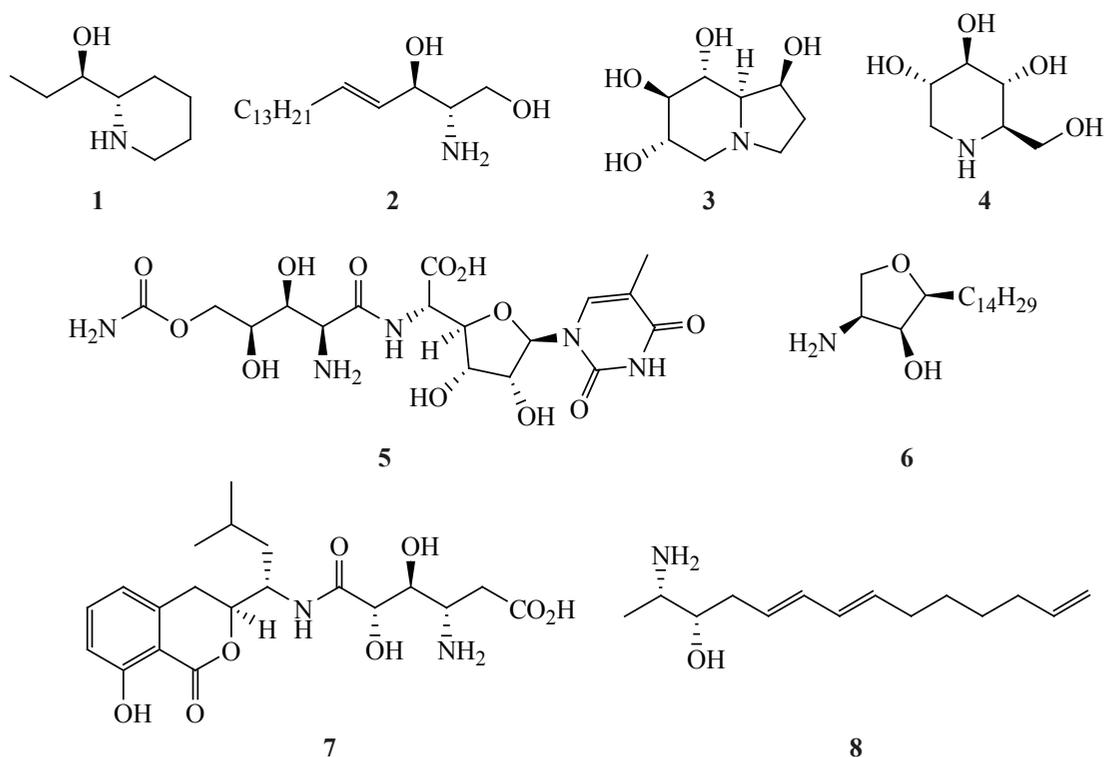
В случае применения синтетического подхода, основанного на реакции аллилирования

α -гидроксизамещенных азометин, может быть реализован эффективный метод формирования углерод-углеродной связи в мягких условиях, а полученные в результате реакции β -аминспирты являются важными промежуточными соединениями для широкого спектра веществ и биологически активных соединений [22]. Высокий уровень как диастерео-, так и энантиоселективности процесса может быть достигнут при использовании хелатирующих групп в α -положении в альдегидном предшественнике, а также хиральных индукторов в аминном фрагменте азометина [23, 24].

Аллилирование по Барбье α -гидроксизамещенных азометин незамещенным аллилбромидом ограничено несколькими примерами [25, 26], случаи применения 2-замещенных функционализированных аллилбромидов нами в литературе не найдены.

В данном исследовании планировалось изучение свойств различных азометин на основе D-циклогексиденглицеральдегида [27], которые

Схема 1



содержат α - и β -гидроксизащищенные фрагменты.

Ранее подобные азометины (схема 2) были изучены недостаточно, есть несколько примеров присоединения цинкорганических соединений и реакции Барбье (табл. 1) [25, 28–33]. Во всех случаях выход продуктов и диастереоселективность процессов были умеренными, преобладающим является *анти*-диастереомер [28, 29, 31–33].

Цель данной работы состояла в изучении возможности аллилирования азометинов на основе

D-циклогексиденглицеральдегида 2-замещёнными функционализированными аллилбромидами, исследовании влияния строения азометинов на протекание реакции и стереоселективность процесса, а также в применении продуктов реакций аллилирования для создания фармакофорных фрагментов.

В реакциях аллилирования азометинов других структурных типов 2-замещённые функционализированные аллилбромиды мало изучены и чаще всего ограничены исследованием приме-

Схема 2

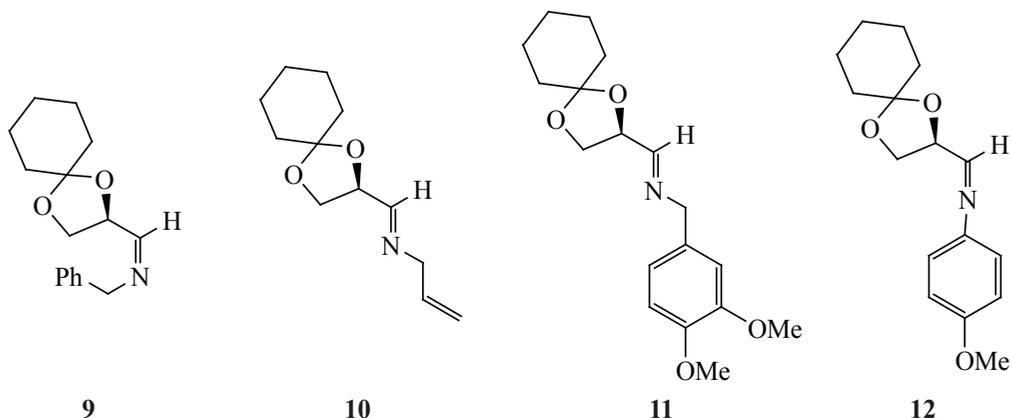
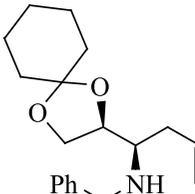
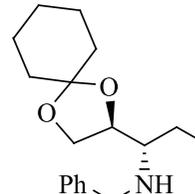
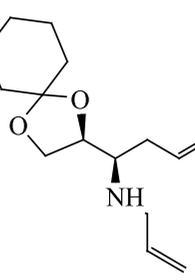
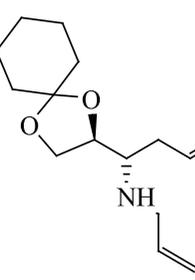
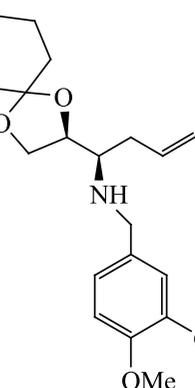
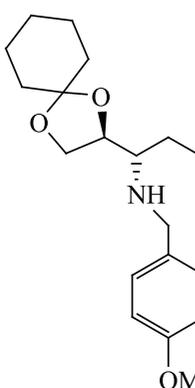


Таблица 1. Реакция аллилирования азометинов на основе D-циклогексиденглицеральдегида

Азометин	Реагенты и условия	Продукты реакции				Лит. ссылка	
		<i>син</i> -аминоспирт	выход, %	<i>анти</i> -аминоспирт	выход, %		
9	CH ₂ =CHCH ₂ ZnBr, ТГФ, 0–20°C, 18 ч		11		74	[31]	
		13	11	14	67		[33]
		13	25	14	75		
10	CH ₂ =CHCH ₂ ZnBr, ТГФ, 0–20°C, 12 ч		19		47	[28]	
		15	15	16	66		[32]
		15	15	16	66		
11	CH ₂ =CHCH ₂ ZnBr, ТГФ, 0–20°C, 12 ч		64		7	[30]	

ния эфиров 2-бромметилакриловой кислоты [34–36].

Результаты данной работы позволят синтезировать новые биологически активные соединения и расширить сферу применения 2-замещённых

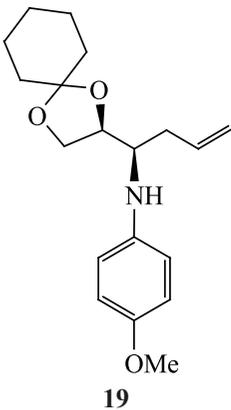
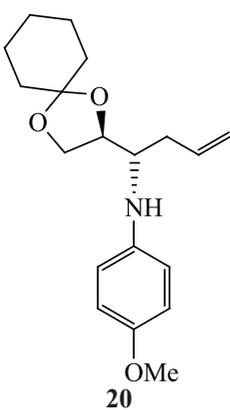
функционализированных аллилбромидов в тонком органическом синтезе.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании на основании данных литературы были выбраны мягкие системы алли-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 9 2021

Таблица 1. (продолжение).

Азометин	Реагенты и условия	Продукты реакции				Лит. ссылка
		<i>син</i> -аминоспирт	выход, %	<i>анти</i> -аминоспирт	выход, %	
12	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$, Cr_2TiCl , ТГФ, 30°C , 3 ч	 <p style="text-align: center;">19</p>	74	 <p style="text-align: center;">20</p>	11	[25]

ллирования на основе цинка и индия [33, 37–53], доступные и воспроизводимые на широком круге субстратов, с отсутствием избытка самого аллилбромидов или аллилирующего агента на его основе, так как в дальнейших исследованиях планировали применение функционализированных соединений, часто синтезируемых многостадийно.

Все основные продукты, полученные при изучении аллилирования модельного азометина **9** 3-(бромметил)бут-3-еноатом (**21**), приведены на схеме 3. Большинство аллилирующих систем на основе индия оказалось неэффективным, невзирая на высокую активность металлического порошка индия, действие более активных систем вызывало ретро-превращение азометина с аллилированием получившегося альдегида [37], при этом целевые аминоспирты не были получены (табл. 2). Это может быть связано с низкой растворимостью функционализированных аллилбромидов по сравнению с незамещенным аналогом в водных средах, характерных для реакции Барбье. Непосредственное генерирование цинк- и индийорганических соединений из функционализированных аллилбромидов или из более активных литий- и магнийорганических соединений оказалось проблематичным. В случае применения метилового и изопропилового спиртов гидролиз азометинов в условиях реакции аллилирования замедлялся, что приводило к возрастанию выхода гомоаллиламина.

Все полученные в ходе исследования продукты были выделены и проанализированы методом

ЯМР- и ИК-спектроскопии. Для установления состава реакционных смесей в опытах по аллилированию применяли также метод ВЭЖХ.

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C соединений **24–27** сравнивали со спектрами, полученными ранее при исследовании аллилирования (*R*)-2,3-О-циклогексилденглицеральдегида в условиях реакции Барбье с добавлением $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{нас. р-р}}$ в качестве катализатора [54]. Исходя из литературных данных [25, 28–33], проведенных ранее исследований и сопоставления спектров ЯМР ^1H и констант спин-спиновой взаимодействия, полученный гомоаллиламин **22** является продуктом *анти*-аллилирования относительно стереоцентра в α -положении к кратной связи азометина.

Во всех проведенных опытах (табл. 2) наблюдали преимущественное образование *анти*-диастереомера, что связано с повышенным хелатированием у β -заместителя (направление А), *син*-процесс был бы основным в случае повышенной координации по α -положению (направление Б). Возможна также реализация трехцентровой координации по всем атомам кислорода, что также приведет к продукту *анти*-аллилирования (направление В) (схема 4).

В основной среде амин **22** был превращен в лактам **28**, восстановление которого как при действии литийалюмогидрида в диэтиловом эфире или тетрагидрофуране (ТГФ), а также комплекса боран–диметилсульфид приводило к хроматографически неразделимой смеси тетрагидропиридина **29** и аминоспирта **30**.

Схема 3

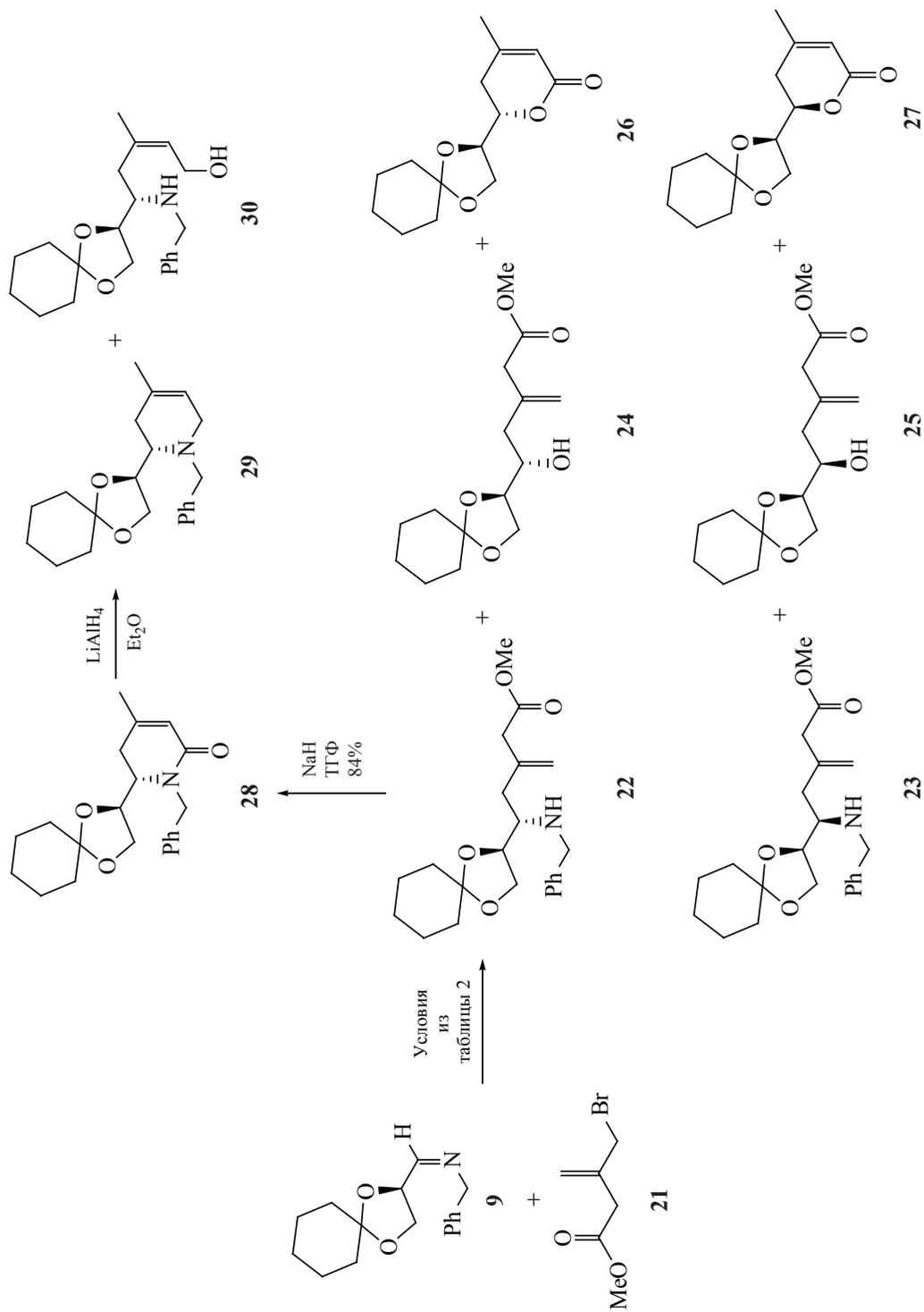


Таблица 2. Реакция аллилирования соединения **9** аллилбромидом **21**

Условия реакции ^a	Температура, °С	Время реакции, ч	Продукты. Состав реакционной смеси, %		
			22 + 23	24 + 25	26 + 27
Zn, NH ₄ Cl _(нас. р-р) ^b , ТГФ [38]	20	1	22 ^c	39 ^d	6 ^e
Zn, NH ₄ Cl _(нас. р-р) ^b , ТГФ [39]	0	1	30 ^c	19 ^d	6 ^e
Zn, NH ₄ Cl _(нас. р-р) ^b , ТГФ	-20	1	45 ^c	15 ^d	8 ^e
Zn, CeCl ₃ ^f , ТГФ[33]	20	24	— ^g	30 ^d	20 ^e
Zn, TMSCl ^h , ДМФА[40]	20	1	— ^g	21 ^d	13 ^e
Zn, TMSCl ⁱ , ТГФ	20	12	— ^g	12 ^d	5 ^e
Zn, ДМФА [41]	20	12	— ^g	18 ^d	13 ^e
Zn, LiCl ^j , ДМФА [42]	20	12	— ^g	23 ^d	15 ^e
Zn, LiCl ^j , <i>i</i> -PrOH, K ₂ CO ₃ ^k [43]	20	4	— ^l	— ^l	— ^l
In, H ₂ O [44, 45]	20	12	— ^m	— ^m	— ^m
In, NaBr ⁿ , H ₂ O [44, 45]	20	12	— ^g	10 ^d	— ^o
In, ТГФ, H ₂ O [38, 46]	20	12	— ^m	— ^m	— ^m
In, ТГФ [47]	20	12	— ^m	— ^m	— ^m
In, ДМФА [48, 49]	20	12	— ^g	13 ^d	8 ^e
In, TBAI ^f , ДМФА [50]	20	12	— ^g	20 ^d	14 ^e
In, NaI ^f , ДМФА [48, 49]	20	12	— ^g	27 ^d	10 ^e
In, MeOH [51]	20	12	49 ^c	14 ^d	7 ^e
In, <i>i</i> -PrOH [52]	20	12	40 ^c	15 ^d	7 ^e
Al, InCl ₃ ^f , ТГФ [53]	20	12	— ^g	12 ^d	4 ^e

^a Опыты проводили при комнатной температуре, на 1 ммоль азометина **9** использовали 2 ммоль металла, 2 ммоль аллилбромидом **21** и 2 мл растворителя (0.5 М раствор). Выход продуктов определяли по массе соединений, выделенных колоночной хроматографией на силикагеле. Реакционные смеси дополнительно анализировали с помощью ¹H ЯМР спектроскопии, а также ВЭЖХ (время удерживания *t_R*: аминов **22** – 6.03 мин, аминов **23** – 5.40 мин, спиртов **24** – 4.78 мин, спиртов **25** – 4.13 мин, лактонов **26** – 6.05 мин, лактонов **27** – 5.58 мин)

^b Использовали 0.5 мл насыщенного раствора хлорида аммония, который добавляли последним реагентом для активации порошка цинка

^c Соотношение аминов **22/23** = 14/1

^d Соотношение эфиров **24/25** = 6/1

^e Соотношение лактонов **26/27** = 6/1

^f Использовали 0.1 ммоль соли

^g Гомоаллиламины **22** и **23** не образуются

^h Использовали: 0.1 мл TMSCl

ⁱ 0.02 мл TMSCl

^j 1 ммоль LiCl

^k 1 ммоль K₂CO₃

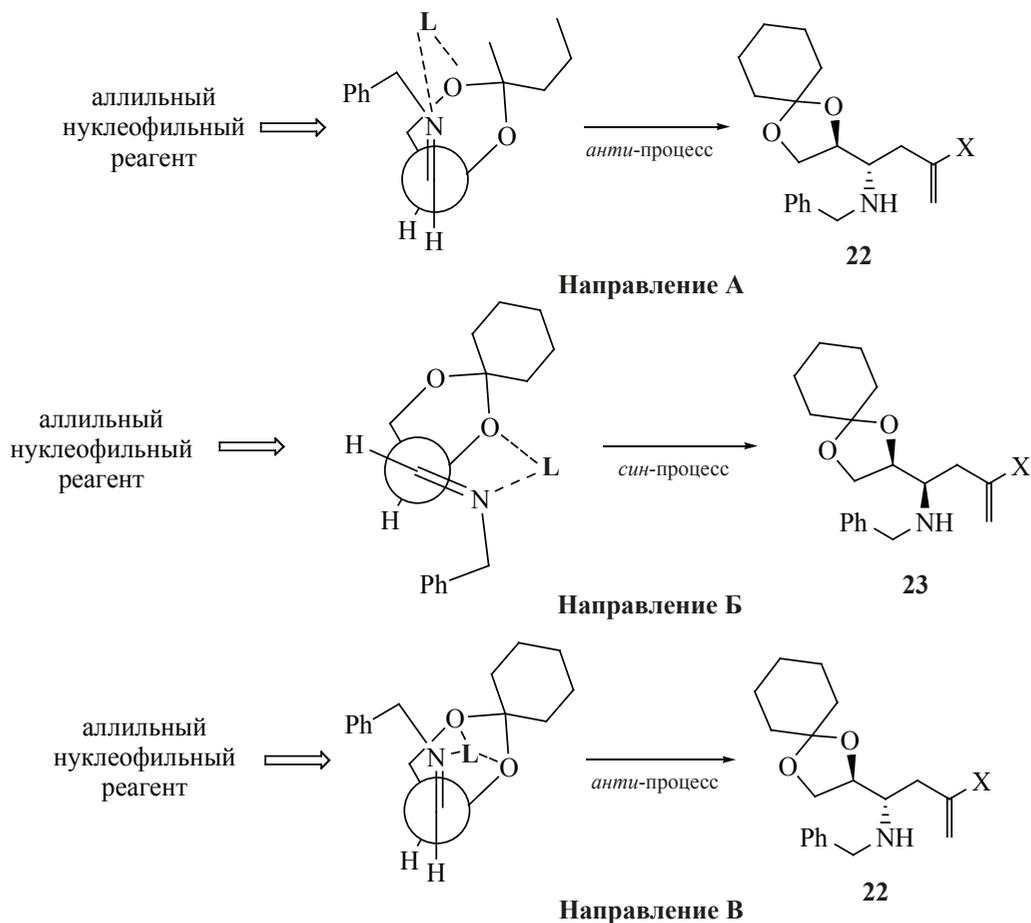
^l Основные продукты не образуются, происходит омыление сложноэфирных групп

^m Реакция аллилирования не происходит

ⁿ Использовали 4 ммоль NaBr

^o Лактоны не обнаружены

Схема 4



X – фрагмент аллильных нуклеофильных реагентов

Наиболее удачные из исследованных условий аллилирования были перенесены на синтез других 2-замещенных аллилбромидов, а именно 2-(бромметил)-4,4-диэтоксидбут-1-ена (**31**) и метил-(2*E*)-5-(бромметил)гекса-2,5-диеноата (**32**), которые ранее были получены на основе этилового эфира 3,3-диэтоксипропионовой кислоты в несколько препаративных стадий через превращение функционализированных сульфатов циклопропанолов [55, 56].

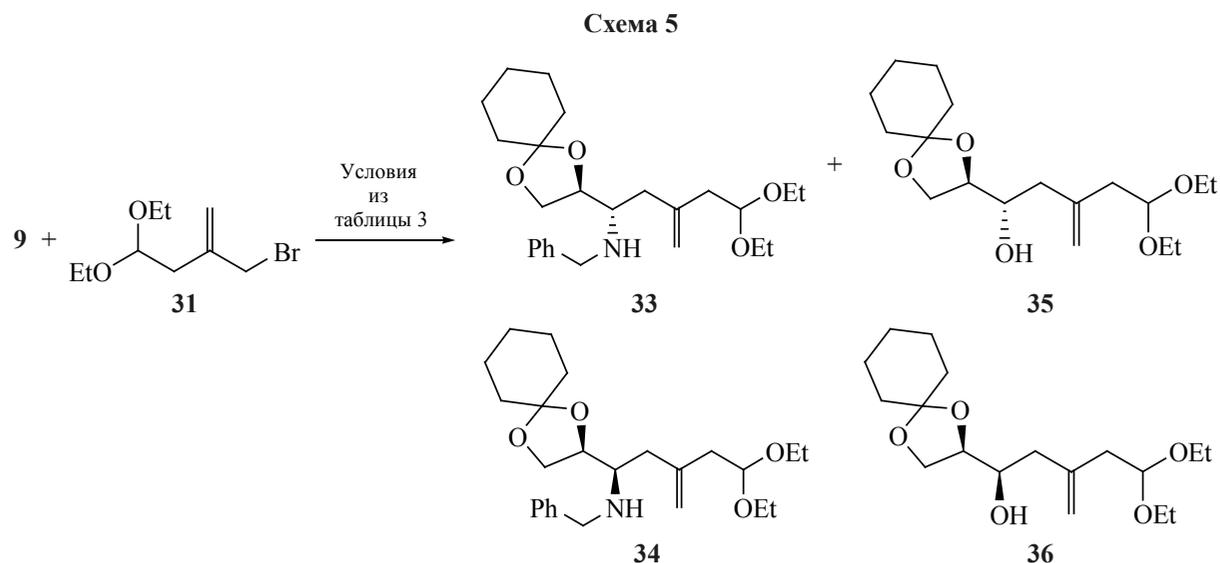
При аллилировании азометина **9** 2-(бромметил)-4,4-диэтоксидбут-1-еном (**31**) реагентами, наилучшим образом проявившими себя в случае аллилбромида **21**, были получены основные продукты и установлены возможные побочные (схема 5, табл. 3).

Все полученные в ходе исследования продукты (табл. 3) были выделены и проанализированы методом ЯМР и ИК-спектроскопии.

В случае метил-(2*E*)-5-(бромметил)гекса-2,5-диеноата (**32**) были также применены наилучшим образом проявившие себя ранее системы аллилирования (табл. 4). Основные и возможные побочные продукты аллилирования азометина **9** аллилбромидом **32** приведены на схеме 6.

Все полученные в ходе исследования продукты (табл. 4) были выделены и проанализированы методом ЯМР и ИК-спектроскопии.

При аллилировании азометина **41**, содержащего 2 асимметрических индуктора, как в альдегидном фрагменте, так и в самом аминe, создающих дополнительное стерическое препятствие в условиях реакции Барбье, был получен продукт **42** с высокой диастереоселективностью, содержание побочных соединений при этом было значительно меньше, чем в случае аллилирования азометина **9** аллилбромидом **21** (схема 7, табл. 5).



2-Замещенные аллилбромиды применяли для аллилирования азометинов с хиральным индуктором в амине (метилфениламином) [40, 48], использовали в основном только незамещенный аллилбромид [40, 52, 57, 58], примеры аллилирования азометинов с одновременным присутствием хирального индуктора и фрагмента α -гидроксиальдегидов нами в литературе не найдены.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Использованные в ходе работы реактивы и растворители имели квалификацию «чистые» и «чистые для анализа». Оценку индивидуальности синтезируемых веществ и наблюдение за ходом

проводимых реакций осуществляли методом ТСХ на пластинках «Sorbfil». В качестве элюента использованы смеси растворителей – петролейный эфир и этилацетат в различных соотношениях. Выделение индивидуальных веществ осуществляли методом колоночной хроматографии на силикагеле (70–230 меш) производства фирмы Merck с использованием в качестве элюентов смесей тех же растворителей. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C 5–10% растворов синтезированных соединений в дейтерохлороформе (CDCl_3) были получены на приборе Bruker Avance – 500 (Германия) с рабочей частотой 500 и 125 МГц соответственно. Химические сдвиги измеряли по шкале δ сигнала остаточных

Таблица 3. Реакция аллилирования соединения **9** аллилбромидом **31**

Условия реакции ^a	Температура, °С	Время реакции, ч	Продукты. Состав реакционной смеси, %	
			33 + 34	35 + 36
Zn, $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{нас. р-р})}$ ^b , ТГФ [39]	0	1	31 ^c	22 ^d
Zn, $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{нас. р-р})}$ ^b , ТГФ	-20	1	48 ^c	10 ^d
In, NaI^e , ДМФА [49, 50]	20	12	25 ^c	34 ^d
In, MeOH [51]	20	12	50 ^c	10 ^d

^a Опыты проводили при комнатной температуре, на 1 ммоль азометина **9** использовали 2 ммоль металла, 2 ммоль аллилбромидом **31** и 2 мл растворителя (0.5 М раствор). Выход продуктов определяли по массе соединений, выделенных колоночной хроматографией на силикагеле. Реакционные смеси дополнительно анализировали с помощью ^1H ЯМР спектроскопии

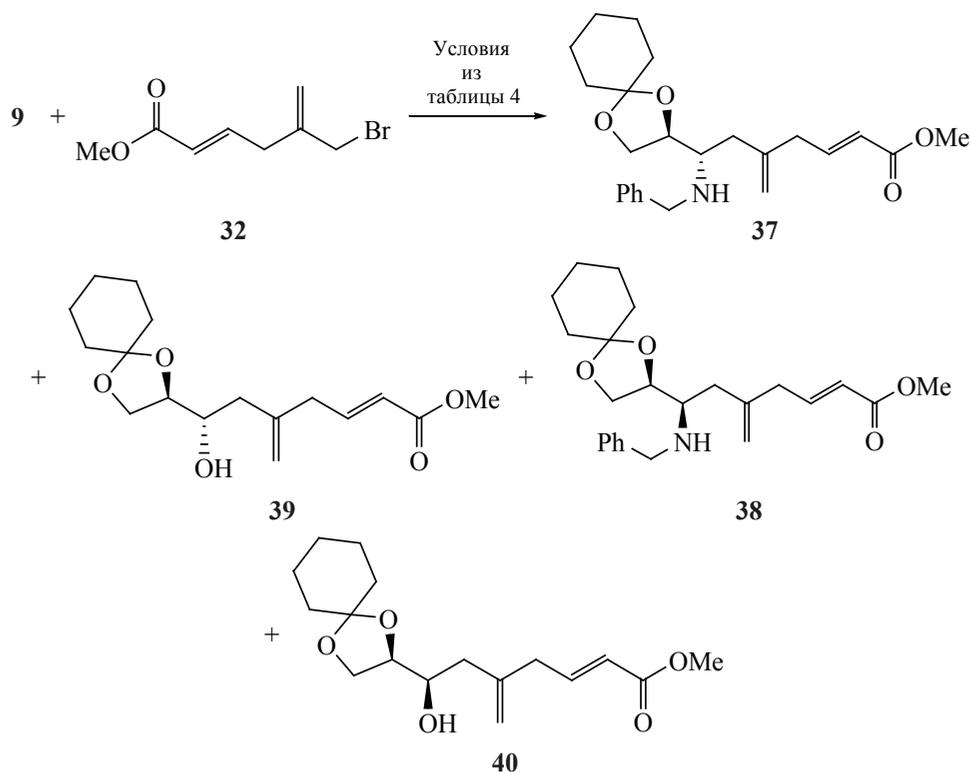
^b Использовали 0.5 мл насыщенного раствора хлорида аммония, который добавляли последним реагентом для активации порошка цинка

^c Соотношение аминов **33/34** = 7/1

^d Соотношение сиртов **35/36** = 5/1

^e Использовали 0.1 ммоль соли

Схема 6



протонов дейтерохлороформа (δ 7.26 и 77.16 м.д. для ^{13}C соответственно). ИК спектры веществ записаны в пленке на спектрофотометре Bruker FT-IR Alpha (Германия). Масс-спектры были получены на Agilent 8860 gc System (США) масс-спектрометре с ионизацией электронным ударом

70 эВ, колонка Agilent 1990 1s-433e, hp-5 ms от -60 до 350°C . ВЭЖХ осуществлена на приборе Agilent 1220 Infinity (США) с фотометрическим детектором, 30°C , колонка Agilent Eclipse +C18, 5 мкм, 4.6×250 мм, элюент MeOH–H₂O в соотношении 75:25, скорость 1 мл/мин.

Таблица 4. Результаты реакции аллилирования соединения **9** аллилбромидом **32**

Условия реакции ^a	Температура, °C	Время реакции, ч	Продукты. Состав реакционной смеси, %	
			37 + 38	39 + 40
Zn, NH ₄ Cl _(нас. р-р) ^b , ТГФ [39]	0	1	29 ^c	20 ^d
Zn, NH ₄ Cl _(нас. р-р) ^b , ТГФ	-20	1	49 ^c	16 ^d
In, NaI ^e , ДМФА [48, 49]	20	12	30 ^c	26 ^d
In, MeOH [51]	20	12	57 ^c	9 ^d

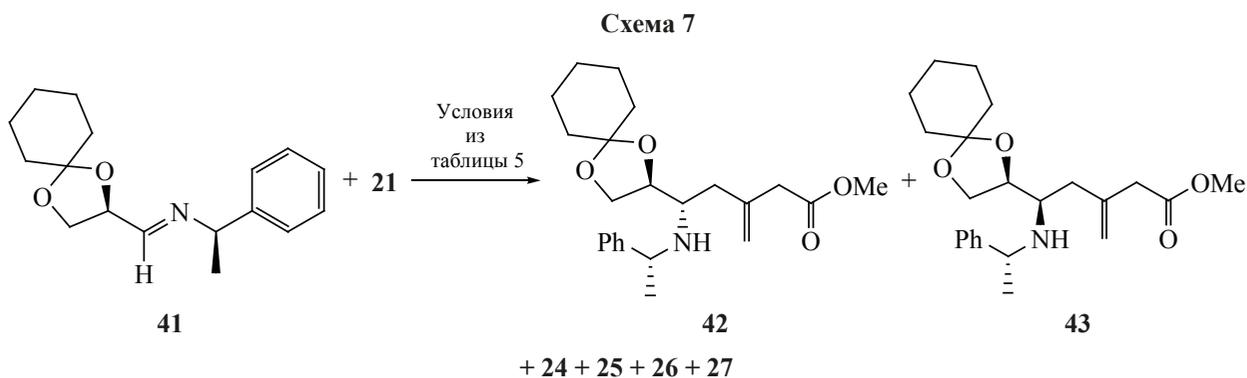
^a Опыты проводили при комнатной температуре, на 1 ммоль азотина **9** использовали 2 ммоль металла, 2 ммоль аллилбромидом **32** и 2 мл растворителя (0.5 М раствор). Выход продуктов определяли по массе соединений, выделенных колоночной хроматографией на силикагеле. Реакционные смеси дополнительно анализировали с помощью ^1H ЯМР спектроскопии

^b Использовали 0.5 мл насыщенного раствора хлорида аммония, который добавляли последним реагентом для активации порошка цинка

^c Соотношение аминов **37/38** = 16/1

^d Соотношение сиртов **39/40** = 6/1

^e Использовали 0.1 ммоль соли


Таблица 5. Реакция аллилирования соединения **41** аллилбромидом **21**

Условия реакции ^a	Температура, °С	Время реакции, ч	Продукты. Состав реакционной смеси, %		
			42 + 43	24 + 25	26 + 27
Zn, NH ₄ Cl _(нас. р-р) ^b , ТГФ [39]	0	1	27 ^c	12 ^d	8 ^e
Zn, NH ₄ Cl _(нас. р-р) ^b , ТГФ	-20	1	47 ^c	14 ^d	10 ^e
Zn, CeCl ₃ ^f , ТГФ [57]	20	24	— ^g	30 ^h	20 ^h
Zn, TMSCl ⁱ , ТГФ [40]	20	12	— ^g	— ^h	— ^h
Zn, ДМФА [41]	20	12	— ^g	— ^h	— ^h
In, ДМФА [48]	20	12	— ^g	— ^h	— ^h
In, NaI ⁱ , ДМФА [48, 49]	20	12	15 ^c	— ^h	— ^h
In, MeOH [58]	20	12	49 ^c	13 ^d	— ^j

^a Опыты проводили при комнатной температуре, на 1 ммоль азометина **41** использовали 2 ммоль металла, 2 ммоль аллилбромидом **21** и 2 мл растворителя (0.5 М раствор). Выход продуктов определяли по массе соединений, выделенных колоночной хроматографией на силикагеле. Реакционные смеси дополнительно анализировали с помощью ¹H ЯМР спектроскопии

^b Использовали 0.5 мл насыщенного раствора хлорида аммония, который добавляли последним реагентом для активации порошка цинка

^c Соотношение аминов **42/43** = 15/1

^d Соотношение эфиров **24/25** = 6/1

^e Соотношение лактонов **26/27** = 6/1

^f Использовали 0.1 ммоль соли

^g Гомоаллиламины **42** и **43** не образуются

^h Выход продуктов не определялся

ⁱ Использовали 0.1 ммоль соли

^j Лактоны не обнаружены

Аллилирование азометинов 9, 41 в реакции Барбье при действии цинка в ТГФ с добавлением насыщенного раствора NH₄Cl (общая методика). а. К охлажденному до -20°С раствору 2 ммоль азометина, 4 ммоль аллилбромидом и 0.26 г цинкового порошка (4 ммоль) в 4 мл ТГФ при перемешивании вносили 1 мл насыщенного раствора NH₄Cl. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч с контролем за ходом реакции через каждые 10 мин с помощью ТСХ (элюент –

петролейный эфир–этилацетат, 4:1, проявитель 10%-ный водный раствор KMnO₄). Далее реакционную массу разбавляли насыщенным водным раствором NH₄Cl (5 мл), продукт реакции из водного слоя экстрагировали Et₂O (3×10 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na₂SO₄. После отгонки растворителя при пониженном давлении получали масло, которое после разделения колоночной хроматографией анализировали с помощью спектроскопии ЯМР.

Аллилирование азометинов 9, 41 в реакции Барбье при действии индия в метаноле (общая методика). б. Раствор 1 ммоль азометина, 2 ммоль аллилбромиды и 0.23 г порошка индия (2 ммоль) в 2 мл метанола перемешивали в течение 12 ч. Реакционную массу разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl (5 мл), продукт реакции из водного слоя экстрагировали Et_2O (3×5 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na_2SO_4 . После отгонки растворителя при пониженном давлении получали масло, которое после разделения колоночной хроматографией анализировали с помощью спектроскопии ЯМР.

Метил-3-{(2S)-2-(бензиламино)-2-[(2S)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-2-ил]этил}бут-3-еноат (22). Метод а. выход 0.34 г (45%). Метод б. выход 0.18 г (49%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2933 ш (ОН), 1737 с (C=O), 1449 ср (C–N), 1280 ср (C–O), 1250 ср (C–O), 1162 с (C–O), 1098 о.с (C–O), 1038 с (C–O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.35–1.65 м [10H, $(\text{CH}_2)_5$], 2.25 д.д (1H, CH_2CHNH , J_1 14.4, J_2 8.1 Гц), 2.35 д.д (1H, CH_2CHNH , J_1 14.4, J_2 4.6 Гц), 2.83–2.85 м (1H, CH_2CHNH), 2.98 д (1H, CH_2CO , J 15.5 Гц), 3.04 д (1H, CH_2CO , J 15.5 Гц), 3.67 с (3H, CH_3O), 3.80 д (1H, CH_2Ph , J 13.4 Гц), 3.84 д (1H, CH_2Ph , J 13.4 Гц), 3.88–3.92 м (1H, CH_2OC), 4.00–4.16 м (2H, CH_2OC , CHOC), 4.99 с (1H, $\text{CH}_2=$), 5.01 с (1H, $\text{CH}_2=$), 7.21–7.37 м (5H, CH_2Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 23.7, 23.9, 25.1, 34.6, 36.1, 37.5, 41.3, 51.8, 51.9, 56.0, 65.8, 77.5, 109.4, 117.0, 126.9, 128.1 (2C), 128.3 (2C), 139.4, 140.4, 171.7. $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_4$. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 252 (15.6), 223 (24.5), 210 (10.6), 209 (91.5), 141 (19.8), 137 (23.9), 109 (9.2), 98 (8.3), 93 (25.1), 83 (14.8), 82 (12.0), 81 (17.6), 79 (9.5), 69 (11.0), 55 (100.0), 53 (8.7), 43 (11.5), 42 (15.8), 41 (19.5), 39 (15.4).

Метил-3-{(2S)-2-[(2R)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-2-ил]-2-гидроксиэтил}бут-3-еноат (24). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3460 ср (ОН), 1737 с (C=O), 1163 ср (C–O), 1098 с (C–O), 1044 с (C–O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.31–1.68 м [10H, $(\text{CH}_2)_5$], 2.15 д.д (1H, CH_2CHON , J_1 14.6, J_2 9.9 Гц), 2.46 д.д (1H, CH_2CHON , J_1 14.6, J_2 3.0 Гц), 2.55 уш.с (1H, ОН), 3.10 д (1H, CH_2CO , J 15.6 Гц), 3.16 д (1H, CH_2CO , J 15.6 Гц), 3.69 с (3H, CH_3O), 3.74–3.82 м (1H, CHON), 3.92–4.10 м (3H, CH_2CHOC , CH_2OC), 5.05 с (1H, $\text{CH}_2=$), 5.09 с (1H, $\text{CH}_2=$). Спектр ЯМР ^{13}C ,

δ , м.д.: 23.7, 23.9, 25.1, 34.7, 36.3, 40.3, 41.3, 52.1, 65.3, 69.6, 77.9, 109.7, 117.8, 138.5, 172.4. $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_5$. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 284 (12.1) $[M]^+$, 255 (11.4), 241 (28.7), 209 (17.2), 171 (8.6), 143 (9.8), 141 (17.8), 137 (49.6), 127 (7.5), 111 (10.1), 109 (28.7), 99 (13.7), 95 (11.1), 91 (19.3), 83 (14.6), 82 (7.9), 81 (31.1), 79 (10.9), 69 (10.5), 67 (7.1), 59 (8.7), 55 (100.0), 54 (7.3), 53 (9.5).

(6S)-6-[(2R)-1,4-Диоксаспиро[4.5]дец-2-ил]-4-метил-5,6-дигидро-2H-пиран-2-он (26). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1721 с (C=O), 1244 о.с (C–O), 1145 с (C–O), 1092 с (C–O), 1052 с (C–O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.25–1.59 м [10H, $(\text{CH}_2)_5$], 1.99 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{}$), 2.38–2.47 м (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{}$), 3.96–4.01 м (1H, OCH_2CHOC), 4.08–4.14 м (2H, CH_2OC), 4.16–4.22 м (1H, $\text{CHOC}=\text{O}$), 5.77 уш.с (1H, $\text{CH}=\text{}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 23.0, 23.6, 23.9, 24.9, 31.4, 34.4, 36.4, 66.7, 75.7, 77.5, 110.4, 116.2, 157.2, 163.9. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 252 (17.2) $[M]^+$, 223 (27.7), 209 (68.9), 141 (17.8), 137 (19.8), 93 (29.3), 83 (12.1), 81 (15.5), 69 (8.3), 55 (100.0).

(6R)-6-[(2R)-1,4-Диоксаспиро[4.5]дец-2-ил]-4-метил-5,6-дигидро-2H-пиран-2-он (27). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1718 с (C=O), 1274 с (C–O), 1162 с (C–O), 1094 о.с (C–O), 1037 с (C–O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.33–1.68 м [10H, $(\text{CH}_2)_5$], 2.01 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{}$), 2.20 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{}$, J_1 17.9, J_2 3.8 Гц), 2.54 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{}$, J_1 17.9, J_2 12.5 Гц), 4.02 д.д (1H, CH_2OC , J_1 8.9, J_2 6.1 Гц), 4.07 д.д (1H, CH_2OC , J_1 8.9, J_2 6.7 Гц), 4.30–4.34 м (1H, OCH_2CHOC), 4.48–4.52 м (1H, $\text{CHOC}=\text{O}$), 5.75 уш.с (1H, $\text{CH}=\text{}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.9, 23.6, 23.8, 24.9, 29.9, 34.3, 35.5, 64.2, 75.0, 75.8, 110.5, 116.1, 157.2, 164.3. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 252 (13.8) $[M]^+$, 223 (19.5), 209 (55.6), 201 (10.9), 141 (17.1), 138 (10.8), 137 (51.3), 111 (17.1), 109 (13.0), 99 (13.9), 93 (39.4), 83 (16.2), 82 (11.5), 81 (24.3), 69 (15.0), 55 (100.0), 54 (10.4), 53 (11.2).

(6S)-1-Бензил-6-[(2S)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-2-ил]-4-метил-5,6-дигидропиридин-2(1H)-он (28). При комнатной температуре к раствору 1.12 г (3 ммоль) амина **22** в 3 мл ТГФ добавляли суспензию 0.124 г NaN (60%-ная суспензия в масле) в 2 мл ТГФ и выдерживали в течение 1 ч. Реакционную смесь обрабатывали 1 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl , продукт реакции экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл), объединенные орга-

нические вытяжки сушили $MgSO_4$. После отгонки растворителя при пониженном давлении продукт реакции выделяли хроматографированием (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 2:1). Выход 0.86 г (84%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1669 с ($C=O$), 1619 с ($C-N$), 1449 с ($C-N$), 1278 с ($C-O$), 1253 с ($C-O$), 1162 с ($C-O$), 1098 с ($C-O$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.35–1.65 м [10H, $(CH_2)_5$], 1.82 с (3H, $CH_3C=$), 2.26–2.37 м (1H, $CH_2C=$), 2.44–2.52 м (2H, $CH_2C=$), 3.43–3.46 м (1H, CH_2OC), 3.58–3.63 м (1H, CHN), 3.81 д (1H, CH_2Ph , J 15.1 Гц), 3.86–3.83 м (1H, CH_2OC), 4.04–4.08 м (1H, OCH_2CHOC), 4.49 д (1H, CH_2Ph , J 15.1 Гц), 5.73 уш.с (1H, $CH=$), 7.23–7.39 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 23.6, 23.8, 24.4, 25.1, 34.6, 36.5, 36.6, 45.2, 56.4, 72.0, 80.7, 108.0, 118.4, 127.6, 128.7 (2C), 130.7 (2C), 137.5, 150.4, 162.6. $C_{21}H_{27}NO_3$. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 202 (7.4), 201 (55.4), 200 (80.6), 199 (16.6), 198 (7.9), 141 (28.3), 94 (9.3), 93 (8.8), 92 (9.2), 91 (100.0), 83 (12.8), 81 (14.1), 79 (7.9), 65 (9.7), 55 (11.9), 41 (7.2).

(1S)-N-Бензил-3-(2,2-диэтоксиэтил)-1-[(2S)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-2-ил]бут-3-ен-1-амин (33). Метод *a*, выход 0.40 г (48%). Метод *b*, выход 0.21 г (50%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1448 с ($C-N$), 1102 о.с ($C-O$), 1057 о.с ($C-O$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.18 т (6H, CH_3CH_2O , J 7.1 Гц), 1.31–1.67 м [10H, $(CH_2)_5$], 2.16–2.34 м [4H, $CH_2CH(OC_2H_5)_2$, $CHCH_2C=$], 2.92–2.96 м (1H, $CHNH$), 3.44–3.50 м (2H, OCH_2CH_3), 3.59–3.66 м (2H, OCH_2CH_3), 3.80 д (1H, CH_2Ph , J 13.1 Гц), 3.83 д (1H, CH_2Ph , J 13.1 Гц), 4.00–4.03 м (2H, CH_2OC), 4.05–4.09 м (1H, $CHOC$), 4.59 т [1H, $CH(OC_2H_5)_2$, J 5.8 Гц], 4.89 с (1H, $CH_2=$), 4.95 с (1H, $CH_2=$), 7.21–7.34 м (5H, CH_2Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.2 (2C), 23.8, 24.0, 25.2, 34.7, 36.2, 38.4, 39.7, 52.2, 56.1, 61.1 (2C), 65.8, 77.8, 102.1, 109.3, 115.2, 126.9, 128.1 (2C), 128.3 (2C), 140.6, 142.3. $C_{25}H_{39}NO_4$. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 276 (6.0), 260 (13.7), 230 (14.9), 186 (7.0), 185 (11.4), 184 (76.6), 162 (6.7), 92 (9.1), 91 (100.0), 65 (6.6), 55 (8.6), 45 (7.9), 41 (5.5), 31 (10.3).

(1S)-3-(2,2-Диэтоксиэтил)-1-[(2R)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-2-ил]бут-3-ен-1-ол (35). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3458 ш (ОН), 1099 о.с ($C-O$), 1050 о.с ($C-O$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.17 т (3H, CH_3CH_2O , J 7.1 Гц), 1.18 т (3H, CH_3CH_2O , J 7.1 Гц), 1.35–1.65

м [10H, $(CH_2)_5$], 2.11 д.д (1H, $CHONCH_2C=CH_2$, J_1 14.2, J_2 9.6 Гц), 2.45 д.д (1H, $CHONCH_2C=CH_2$, J_1 14.2, J_2 3.3 Гц), 2.40 д [2H, $CH_2CH(OC_2H_5)_2$, J 5.8 Гц], 2.67 уш.с (1H, ОН), 3.44–3.53 м (2H, OCH_2CH_3), 3.59–3.68 м (2H, OCH_2CH_3), 3.72–3.81 м (1H, $CHON$), 3.90–3.96 м (2H, CH_2OC , $CHOC$), 3.99–4.05 м (1H, CH_2OC), 4.62 т [1H, $CH(OC_2H_5)_2$, J 5.8 Гц], 4.97 уш.с (2H, $CH_2=$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.2 (2C), 23.8, 24.0, 25.2, 34.8, 36.3, 39.8, 41.1, 61.3, 61.4, 65.7, 70.1, 78.0, 102.4, 109.7, 115.8, 141.7. $C_{18}H_{32}O_5$. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 208 (15.22), 193 (17.18), 141 (54.01), 139 (16.51), 127 (32.44), 122 (25.26), 121 (44.77), 112 (29.78), 103 (54.87), 99 (16.81), 97 (24.57), 95 (43.34), 93 (45.43), 91 (20.98), 83 (31.41), 81 (35.85), 79 (28.37), 77 (18.00), 75 (20.79), 69 (25.36), 67 (20.15), 55 (100.00), 47 (14.99), 45 (19.23), 43 (22.19), 42 (19.44), 41 (36.30), 39 (19.27), 31 (23.87).

Метил-(2E)-5-[(2S)-2-(бензиламино)-2-[(2S)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-2-ил]этил]гекса-2,5-диеноат (37). Метод *a*, выход 0.39 г (49%). Метод *b*, выход 0.23 г (57%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1724 с ($C=O$), 1448 с ($C-N$), 1274 с ($C-O$), 1162 с ($C-O$), 1101 с ($C-O$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.34–1.66 м [10H, $(CH_2)_5$], 2.23–2.29 м (2H, CH_2CHNH), 2.61–2.64 м (1H, CH_2CHNH), 2.88 д (1H, $CH_2CH=CH$, J 7.1 Гц), 2.89 д (1H, CH_2CO , J 7.1 Гц), 3.60–3.66 м (1H, CH_2Ph), 3.67–3.73 м (1H, CH_2Ph), 3.74 с (3H, CH_3O), 3.80–3.84 м (1H, CH_2OC), 3.85–3.89 м (1H, CH_2OC), 3.95–3.97 м (1H, $CHOC$), 4.87 с (1H, $CH_2=$), 4.91 с (1H, $CH_2=$), 5.82 д (1H, $CH=CHCOOCH_3$, J_1 15.7 Гц), 6.94 д.т (1H, $CH=CHCOOCH_3$, J_1 15.7, J_2 7.1 Гц), 7.21–7.35 м (5H, CH_2Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 23.8, 23.9, 25.0, 25.2, 34.7, 36.2, 39.0, 51.5, 55.0, 55.3, 66.9, 76.7, 109.3, 115.0, 122.5, 126.7 (2C), 127.0, 128.4 (2C), 143.3, 145.6, 146.4, 166.8. $C_{24}H_{33}NO_4$. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 274 (11.9), 273 (7.7), 272 (40.9), 106 (11.0), 105 (100.0), 103 (6.0), 94 (17.4), 81 (5.8), 79 (11.7), 77 (7.3), 72 (5.4), 55 (6.3).

Метил-(2E)-5-[(2S)-2-[(2R)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-2-ил]-2-гидроксиэтил]гекса-2,5-диеноат (39). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3474 ш (ОН), 1724 о.с ($C=O$), 1279 с ($C-O$), 1163 с ($C-O$), 1099 о.с ($C-O$), 1042 с ($C-O$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.34–1.68 м [10H, $(CH_2)_5$], 2.09 д.д (1H, $CH_2C=$, J_1 14.4, J_2 9.9 Гц), 2.33 д.д (1H, $CH_2C=$, J_1 14.4, J_2 3.2 Гц),

2.94–2.99 м (1H, CCH₂CH=), 3.73 с (3H, CH₃O), 3.82–3.86 м (1H, C(OH)), 3.92–3.94 м (1H, CH₂OC), 3.96–4.02 м (2H, CH₂OC, CHOC), 4.95 с (1H, CH₂=), 4.98 с (1H, CH₂=), 5.87 д (1H, CH=CHCOOCH₃, J_1 15.7 Гц), 6.93–6.99 м (1H, CH=CHCOOCH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 23.8, 23.9, 25.1, 34.7, 36.3, 38.7, 39.7, 51.5, 64.8, 69.2, 77.9, 109.7, 115.1, 122.8, 142.4, 146.0, 166.7. C₁₇H₂₆O₅. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 310 (7.0) [M]⁺, 281 (7.7), 267 (24.5), 163 (27.3), 145 (19.3), 144 (13.2), 143 (23.6), 141 (11.5), 135 (7.2), 127 (24.1), 121 (6.9), 117 (19.4), 107 (9.1), 99 (9.3), 93 (6.9), 83 (11.0), 81 (21.7), 79 (19.7), 73 (7.1), 69 (15.3), 67 (7.1), 59 (6.9), 57 (8.4), 56 (7.0), 55 (100.0), 53 (8.0).

Метил-3-((2S)-2-[(2S)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-2-ил]-2-[(1R)-1-фенилэтил]амино}этил)-бут-3-еноат (42). Метод *a*, выход 0.36 г (47%). Метод *b*, выход 0.19 г (49%). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1736 с (C=O), 1448 ср (C–N), 1161 с (C–O), 1098 о.с (C–O), 1037 о.с (C–O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.29 д (3H, CH₃CHPh, J 6.7 Гц), 1.33–1.61 м [10H, (CH₂)₅], 2.33–2.36 м (2H, CH₂CHNH), 2.62–2.66 м (1H, CH₂CHNH), 3.05–3.11 м (2H, CH₂CO), 3.62–3.65 м (1H, CHPh), 3.68 с (3H, CH₃O), 3.82–3.91 м (2H, CH₂OC), 3.94–3.97 м (1H, CHOC), 4.96 с (1H, CH₂=), 5.03 с (1H, CH₂=), 7.21–7.23 м (5H, CH₂Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 23.8, 23.9, 25.0, 25.2, 34.6, 36.2, 37.0, 41.8, 51.8, 55.1, 55.3, 66.7, 77.1, 109.3, 116.8, 126.8 (2C), 126.9, 128.4 (2C), 139.6, 145.6, 171.8. C₂₃H₃₃NO₄. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 274 (12.8), 247 (12.4), 246 (68.6), 142 (21.6), 110 (12.5), 106 (12.4), 105 (100.0), 103 (6.3), 79 (10.4), 77 (7.0), 72 (7.0), 55 (7.0).

ВЫВОДЫ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в случае применения 2-замещенных функционализированных аллилбромидов азометины не успевают вступать в реакцию аллилирования, а подвергаются ретро-расщеплению с аллилированием исходного альдегида. В случае применения азометина с остатком метилфениламина это равновесие смещено в сторону азометина и выход гооаллиламина выше. В случае применения метилового и изопропилового спиртов гидролиз азометиннов также замедляется, поэтому выход целевого продукта возрастает. Также необходимо наличие в структуре исходного азометина кислородсодер-

жащего направляющего центра (в α-положении к кратной связи) образования переходного состояния определённой конфигурации и стерической загруженности, вследствие чего выход продукта аллилирования из азометина **41** выше, чем в случае соединения **9**.

2-(Бромметил)-4,4-диэтоксидибут-1-ен (**31**) и метил-(2E)-5-(бромметил)гекса-2,5-диеноат (**32**) дали лучшие результаты в реакциях аллилирования α-гидроксиазометиннов, что связано скорее всего с их сниженной реакционной способностью относительно метил-3-бромметил-3-бутеноата (**21**) и меньшим их участием в побочных реакциях в условиях реакции Барбье.

Исследование в рамках данной работы позволяет синтезировать новые биологически активные соединения и расширить сферу применения 2-замещенных функционализированных аллилбромидов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bergmeier S.C. *Tetrahedron*. **2000**, *56*, 2561–2576. doi 10.1016/S0040-4020(00)00149-6
2. Hili R., Baktharaman S., Yudin A.K. *Eur. J Org Chem.* **2008**, 5201–5213. doi 10.1002/ejoc.200800604
3. Karjalainen O.K., Koskinen A.M.P. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4311–4326. doi 10.1039/C2OB25357G
4. Passiniemi M., Koskinen A.M.P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2641–2659. doi 10.3762/bjoc.9.300
5. Kumar J.N., Reddy P.R., Das B., Kumar C.G., Sujitha P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 5192–5194. doi 10.1016/j.bmcl.2013.07.007
6. Herold P. *Helv. Chim. Acta.* **1988**, *71*, 354–362. doi 10.1002/hlca.19880710208
7. Reetz M.T. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1607–1614. doi 10.1351/pac198860111607
8. Reetz M.T., Rolfing K., Griebenow N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1969–1972. doi 10.1016/S0040-4039(00)73024-3
9. Cainelli G., Giacomini D., Panunzio M., Zarantonello P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7783–7786. doi 10.1016/0040-4039(93)88045-K

10. Merino P., Anoro S., Castillo E., Merchan F., Tejero T. *Tetrahedron Asymmetry*. **1996**, *7*, 1887–1890. doi 10.1016/0957-4166(96)00222-4
11. Veith U., Schwardt O., Jager V. *Synlett*. **1996**, *12*, 1181–1183. doi 10.1055/s-1996-5704.
12. Ishimaru K., Tsuru K., Yabuta K., Wada M., Yamamoto Y., Akiba K. *Tetrahedron*. **1996**, *52*, 13137–13144. doi 10.1016/0040-4020(96)00776-4
13. Venkataiah M., Rao B.V., Fadnavis N.W. *Tetrahedron Asymmetry*. **2009**, *20*, 198–201. doi 10.1016/j.tetasy.2008.12.005
14. Venkataiah M., Fadnavis N.W. *Tetrahedron*. **2009**, *65*, 6950–6952. doi 10.1016/j.tet.2009.06.060
15. Dufour M.N., Jouin P., Poncet J., Pantaloni A., Castro B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. **1986**, 1895–1899. doi 10.1039/P19860001895
16. Chung S.K., Kang D.H. *Tetrahedron Asymmetry*. **1997**, *8*, 3027–3030. doi 10.1016/S0957-4166(97)00374-1
17. Hoffman R.V., Tao J. *J. Org. Chem*. **1997**, *62*, 2292–2297. doi 10.1021/jo961836g
18. Hoffman R.V., Maslouh N., Cervantes-Lee F. *J. Org. Chem*. **2002**, *67*, 1045–1056. doi 10.1021/jo010270f
19. Williams D.R., Osterhout M.H., Reddy J. *Tetrahedron Lett*. **1993**, *34*, 3271–3274. doi 10.1016/S0040-4039(00)73679-3
20. Shimizu M., Tsukamoto K., Fujisawa T. *Tetrahedron Lett*. **1997**, *38*, 5193–5196. doi 10.1016/S0040-4039(97)01125-8
21. Alonso E., Ramon D.J., Yus M. *Tetrahedron*. **1998**, *54*, 12007–12028. doi 10.1016/S0040-4020(98)83054-8
22. Yamamoto Y., Asao N. *Chem. Rev*. **1993**, *93*, 2207–2293. doi 10.1021/cr00022a010
23. Mengel A., Reiser O. *Chem. Rev*. **1999**, *99*, 1191–1224. doi 10.1021/cr980379w
24. Yus M., Gonzalez-Gomez J.C., Foubelo F. *Chem Rev*. **2013**, *113*, 5595–5698. doi 10.1021/cr400008h
25. Saha S., Roy S.C. *J. Org. Chem*. **2011**, *76*, 7229–7234. doi 10.1021/jo200908b
26. Liu Y.-W., Han P., Zhou W., Mao Z.-Y., Si C.-M., Wei B.-G. *Org. Biomol. Chem*. **2016**, *14*, 10714–10722. doi 10.1039/C6OB02212J
27. Chattopadhyay A., Mamdapur V.R. *J. Org. Chem*. **1995**, *60*, 585–587. doi 10.1021/jo00108a020
28. Chattopadhyay S.K., Biswas T., Biswas T. *Tetrahedron Lett*. **2008**, *49*, 1365–1369. doi 10.1016/j.tetlet.2007.12.097
29. Lahiri R., Kokatla H.P., Vankar Y.D. *Tetrahedron Lett*. **2011**, *52*, 781–786. doi 10.1016/j.tetlet.2010.12.020
30. Saha N., Biswas T., Chattopadhyay S.K. *Org. Lett*. **2011**, *13*, 5128–5131. doi 10.1021/ol2019967
31. Biswas T., Mukherjee J.P., Chattopadhyay S.K. *Tetrahedron Asymmetry*. **2012**, *23*, 1416–1422. doi 10.1016/j.tetasy.2012.08.016
32. Saha N., Chattopadhyay S.K. *J. Org. Chem*. **2012**, *77*, 11056–11063. doi 10.1021/jo3019329
33. Chattopadhyay S.K., Chatterjee B., Ghosh S. *Tetrahedron Asymmetry*. **2016**, *27*, 1168–1176. doi 10.1016/j.tetasy.2016.09.005
34. Jiang B., Meng F.-F., Liang Q.-J., Xu Y.-H., Loh T.-P. *Org. Lett*. **2017**, *19*, 914–917. doi 10.1021/acs.orglett.7b00072
35. Guo T., Yuan B.-H., Liu W.-J. *Org. Biomol. Chem*. **2018**, *16*, 57–61. doi 10.1039/C7OB02891A
36. Hao J., Milcent T., Retailleau P., Soloshonok V.A., Ongeri S., Crousse B. *Eur. J. Org. Chem*. **2018**, 3688–3692. doi 10.1002/ejoc.201800255
37. Снетков Д.А., Минеева И.В. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 1157–1166. [Snetkov D.A., Mineeva I.V. *Russ. J. Org. Chem*. **2020**, *56*, 1327–1335.] doi 10.31857/S0514749220080017
38. Lu W., Chan T.H. *J. Org. Chem*. **2000**, *65*, 8589–8594. doi 10.1021/jo0009898
39. Hanessian S., Yang R.-Y. *Tetrahedron Lett*. **1996**, *37*, 5273–5276. doi 10.1016/0040-4039(96)01118-5
40. Legros J., Meyer F., Coliboeuf M., Crousse B., Bonnet-Delpon D., Begue J.-P. *J. Org. Chem*. **2003**, *68*, 6444–6446. doi 10.1021/jo034205c
41. Hao J., Milcent T., Retailleau P., Soloshonok V.A., Ongeri S., Crousse B. *Eur. J. Org. Chem*. **2018**, 27–28, 3688–3692. doi 10.1002/ejoc.201800255
42. Guo T., Yuan B.-H., Liu W.-J. *Org. Biomol. Chem*. **2018**, *16*, 57–61. doi 10.1039/C7OB02891A
43. Lau S.-H., Bourne S.L., Martin B., Schenkel B., Penn G., Ley S.V. *Org. Lett*. **2015**, *17*, 5436–5439. doi 10.1021/acs.orglett.5b02806
44. Sirvent J.A., Foubelo F., Yus M. *J. Org. Chem*. **2014**, *79*, 1356–1367. doi 10.1021/jo402759v
45. Maciá E., Foubelo F., Yus M. *Tetrahedron*. **2016**, *72*, 6001–6010. doi 10.1016/j.tet.2016.07.020
46. Chan T.H., Lu W. *Tetrahedron Lett*. **1998**, *39*, 8605–8608. doi 10.1016/S0040-4039(98)01926-1
47. Choudhury P.K., Foubelo F., Yus M. *J. Org. Chem*. **1999**, *64*, 3376–3378. doi 10.1021/jo982311m
48. Loh T.-P., Huang J.-M., Goh S.-H., Vittal J.J. *Org. Lett*. **2000**, *2*, 1291–1294. doi 10.1021/ol000042s
49. Yanada R., Kaieda A. *J. Org. Chem*. **2001**, *66*, 7516–7518. doi 10.1021/jo015719j

50. Dhanjee H., Minehan T.G. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5609–5612. doi 10.1016/j.tetlet.2010.08.064
51. Virlovet M., Goesmann H., Feldmann C., Podlech J. *Monatshefte Chem.* **2010**, *141*, 177–198. doi 10.1007/s00706-009-0239-y
52. Vilaivan T., Winotapan C., Shinada T., Ohfuné Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9073–9076. doi 10.1016/S0040-4039(01)01977-3
53. Reddy C., Babu S.A., Aslam N.A. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 40199–40213. doi 10.1039/c4ra04293j
54. Минеева И.В. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 1203–1214. [Mineeva I.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1112–1123.] doi 10.1134/S0514749219080093
55. Минеева И.В., Кулинкович О.Г. *ЖОрХ.* **2008**, *44*, 1277–1282. [Mineeva I.V., Kulinkovich O.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 1261–1266.] doi 10.1134/S1070428008090029
56. Минеева И.В., Кулинкович О.Г. *ЖОрХ.* **2009**, *45*, 1634–1643. [Mineeva I.V., Kulinkovich O.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 1623–1632.] doi 10.1134/S1070428009110086
57. Pachamuthu K., Vankar Y.D. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 359–363. doi 10.1016/S0022-328X(00)00930-X
58. Vilaivan T., Winotapan C., Banphavichit V., Shinada T., Ohfuné Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3464–3471. doi 10.1021/jo0477244

Diastereoselective Allylation α -Hydroxyazomethins with 2-Substituted Functionalized Allyl Bromides

I. V. Mineyeva*

Belarusian State University, prosp. Nezavisimosti, 4, Minsk, 220030 Belarus

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

Received March 28, 2021; revised April 11, 2021; accepted April 13, 2021

For the first time based on 2-substituted functionalized allyl bromides such as 3-(bromomethyl)but-3-enoate, 2-(bromomethyl)-4,4-diethoxybut-1-ene, methyl (2*E*)-5-(bromomethyl) hexa-2,5-dienoate demonstrated allylation α -hydroxyazomethines. Various indium and zinc allylating systems have been studied under the conditions of the Barbier reaction. The addition of an allyl functionalized group generated a new stereocenter and led to the synthesis of a number of new anti-vicinal amino alcohols.

Keywords: 3-bromomethyl-3-butenolate, 2-(bromomethyl)-4,4-diethoxybut-1-ene, methyl (2*E*)-5-(bromomethyl)hexa-2,5-dienoate, allylation reaction, azomethine, diastereoselectivity, substituted homoallylamine

СИНТЕЗ 4-АМИНОПРОИЗВОДНЫХ ДИГИДРОХИНОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2021 г. Е. В. Салимова^а, Л. В. Парфенова^а, Д. С. Дятлов^б,
О. С. Куковинец^б, Е. В. Третьякова^{с, *}

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

^б ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет», Россия, 450076 Уфа, ул. Заки Валиди, 32

^с Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71

*e-mail: tretyakovaelv@gmail.com

Поступила в редакцию авторам: 08.04.2021 г.

После доработки 20.04.2021 г.

Принята к публикации 21.04.2021 г.

В результате восстановления оксимов метилового эфира 1β-гидрокси-, 1β,13-эпокси-, 1-диоксолано-дигидрохинопимаровой кислоты, а также амидов 1β-гидрокси-дигидрохинопимаровой кислоты цианоборгидридом натрия в присутствии хлорида титана(III) и ацетата натрия осуществлен синтез новых 4α-аминопроизводных дигидрохинопимарата.

Ключевые слова: дитерпеноиды, дигидрохинопимаровая кислота, оксимы, амины, реакция восстановления, $TiCl_3$, $NaBH_3CN$

DOI: 10.31857/S0514749221090093

ВВЕДЕНИЕ

Диеновые аддукты левопимаровой кислоты (основного компонента сосновой живицы) с 1,4-бензохинонами служат основой для синтеза соединений различных структурных типов благодаря простоте методов их получения и образованию конечных продуктов с количественными выходами [1]. Кроме того, такие диеновые аддукты (хинопимаровые кислоты) и их производные обладают широким спектром фармакологической активности, в том числе противовоспалительными, противоязвенными, противовирусными свойствами [2–4]. Химические модификации дигидрохинопимаровой кислоты позволили получить производные с высокой антибактериальной и фунгицидной активностью *in vitro*, а также обладающие низкой токсичностью и высокой гемолитической селективностью [5]. Введение азотсодержащих за-

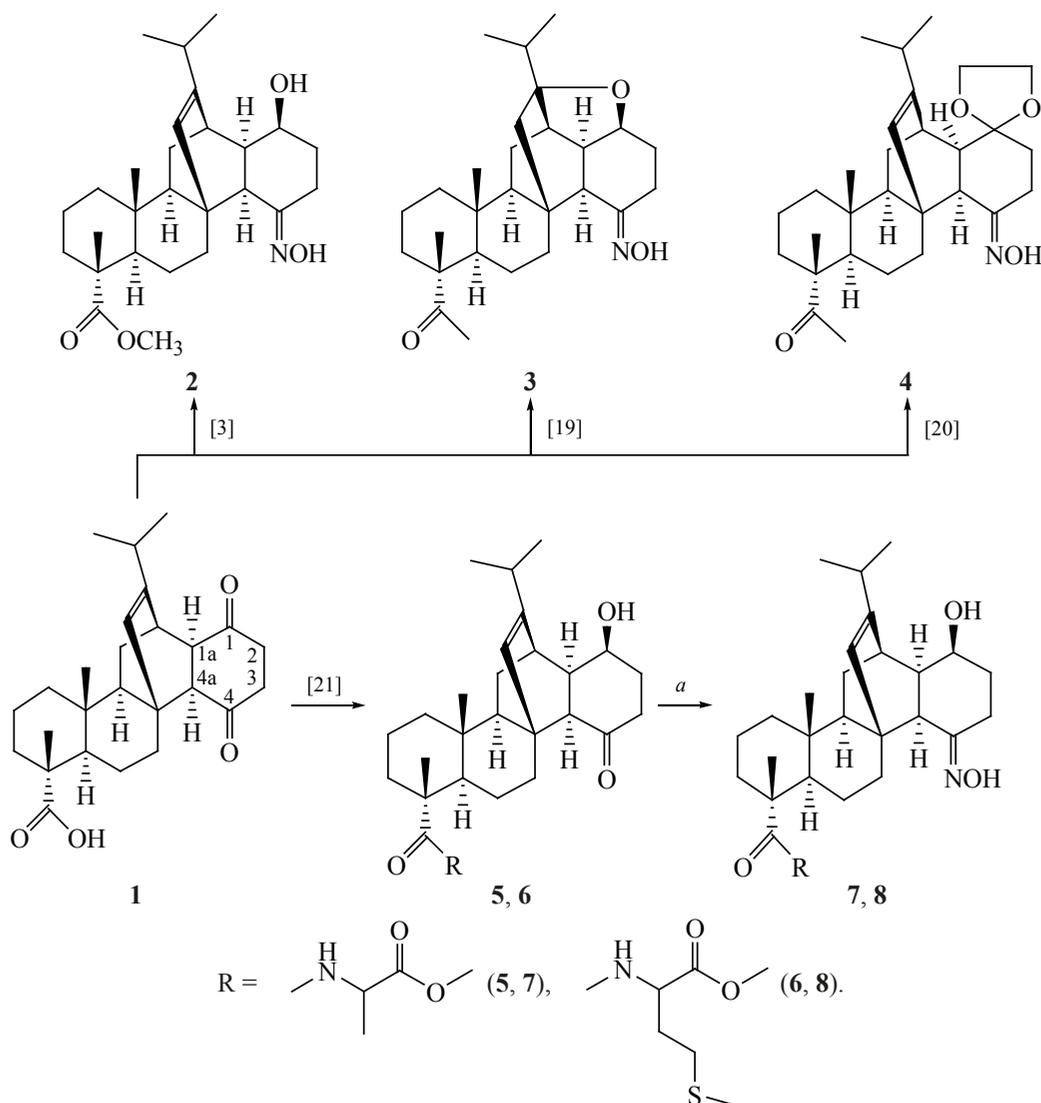
местителей (оксиминных, нитрильных и др.) в кольцо *E* молекулы дигидрохинопимаровой кислоты приводит к соединениям с широким спектром противоопухолевой активности *in vitro* и *in vivo*, выступающих эффективными индукторами апоптоза в опухолевых клеточных культурах Jurkat, K562, U937 и HeLa и способных оказывать дозозависимое влияние на S и G2 фазы клеточного цикла [6, 7].

В продолжение работ по модификации и исследованию фармакологической активности диеновых аддуктов левопимаровой кислоты [5–10] в настоящей работе нами осуществлен синтез 4-аминопроизводных дигидрохинопимаровой кислоты восстановлением ее различных оксиминных производных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Восстановление оксиминной группировки до аминогруппы может осуществляться под дей-

Схема 1



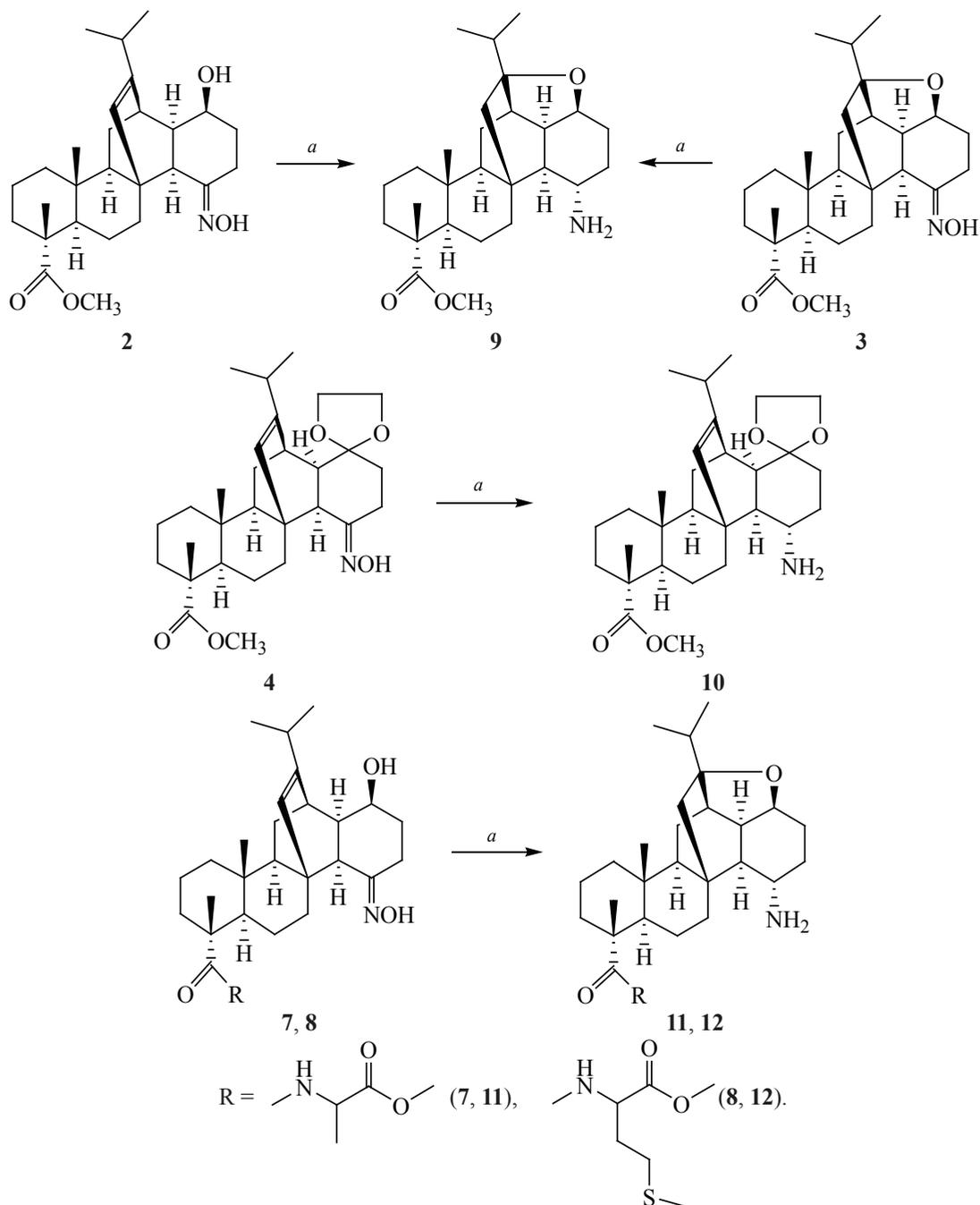
Реагенты и условия: *a.* $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, EtOH, DMAP.

ствием различных восстанавливающих агентов. В качестве восстановителей широко используют натрий в жидком аммиаке [11], боран и его соединения [12, 13], а также комплексные гидриды металлов [14–17]. Ключевая стадия в данной реакции – перенос гидрид-иона или электрона на разрыхляющую орбиталь связи $\text{C}=\text{N}$ с образованием *N*-аниона или анион-радикала [18].

Нами изучен подход к синтезу 4-аминоаналогов дигидрохинопимаровой кислоты, ключевая стадия которого – восстановление дитерпеновых оксиминопроизводных цианоборгидридом натрия в присутствии хлорида титана(III) и ацетата натрия.

В качестве исходных соединений использовали *E*-оксимины дигидрохинопимаровой кислоты **2–4**, синтезированные нами ранее [3, 19, 20], а также оксимины **7** и **8**, полученные впервые. Так, взаимодействие амидов 1β -гидрокси дигидрохинопимаровой кислоты **5, 6** [21] с солянокислым гидросиламином при кипячении в этаноле в присутствии каталитического количества DMAP в течение 2 ч привело к образованию дитерпеновых оксиминов **7, 8**, выделенных в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров в соотношении 3:1 (схема 1). Индивидуальные *E*-изомеры получали перекристаллизацией изомерной смеси из хлористого метилена с выходами 55 и 52%, соответственно. В спектрах ЯМР ^{13}C со-

Схема 2



Реагенты и условия: *a.* $\text{NaBH}_3\text{CN-TiCl}_3$, CH_3COONa , $0-20^\circ\text{C}$.

единений **7** и **8** присутствовали сигналы с химическим сдвигом δ 158.95 и 159.11 м.д., соответствующие атомам углерода в составе группы $\text{C}^4=\text{NOH}$.

Для восстановления *E*-оксимов **2-4** и **7, 8** использовали цианоборгидрид натрия и раствор хлорида титана(III) в HCl , успешно применяемые

в синтезе различных аминопроизводных полициклических соединений [22, 23]. Взаимодействие оксима метилового эфира $1\beta,13$ -эпосидигидрохинопимаровой кислоты (**2**) с NaBH_3CN и TiCl_3 в метаноле в присутствии CH_3COONa в течение 4 ч приводило к образованию амина **9** с выходом 59% после очистки методом колоночной хромато-

графии. Восстановление оксима метилового эфира 1 β -гидроксидигидрохинопимаровой кислоты (**2**) в аналогичных условиях также приводило к амину **9** (выход 64%), что, по-видимому, связано с действием раствора хлорида титана в соляной кислоте, которое способствует образованию эфирной связи C¹–O–C¹³ (схема 2) [24].

Восстановление оксимов диоксоланового производного метилдигидрохинопимарата **4** и амидов **7**, **8** системой NaBH₃CN–TiCl₃ протекало с образованием аминов **10–12** с выходами 59–74% после очистки колоночной хроматографией. Кроме того, при восстановлении оксимов **7**, **8**, так же как и в случае других 1 β -гидроксипроизводных метилдигидрохинопимарата, наблюдалось образование связи C¹–O–C¹³ (схема 2).

Структуры синтезированных соединений подтверждены с помощью одно- и двумерной (COSY, NOESY, ¹H–¹³C HSQC, ¹H–¹³C HMBC) спектроскопии ЯМР. Так, в спектрах ЯМР ¹³C синтезированных аминов **4–12** отсутствуют характерные сигналы оксимной группы, на присутствие аминокетильной группы при атоме углерода C⁴ указывает смещение сигнала этого атома в слабое поле. Сигнал углеродного атома C⁴ в спектрах ЯМР ¹³C соединений **9–12** проявляется при δ 54.12–55.95 м.д. и коррелирует с сигналом протона H⁴ в области δ 2.90–3.20 м.д. в спектре ¹H–¹³C HSQC. В спектрах ЯМР ¹H соединений **9**, **11** и **12** характеристический сигнал протона H¹ проявляется в виде уширенного сигнала при δ 4.00–4.26 м.д., сигналы атомов углерода C¹ и C¹³ в спектрах ЯМР ¹³C наблюдаются при δ 72.14–72.66 и 83.78–84.18 м.д., соответственно. Спектр ЯМР ¹H диоксоланового производного **10** содержит также сигналы 2 метиленовых групп, которые коррелируют в спектре ¹H–¹³C HSQC с сигналами атомов углерода при δ 64.07 и 64.80 м.д. В спектрах ЯМР ¹H соединений **9**, **10** наблюдаются уширенные сигналы группы NH₂ при δ 2.87 и 2.85 м.д., тогда как в спектрах ЯМР ¹H соединений **11** и **12** сигналы протонов NH₂- и NH-групп обнаруживаются в виде мультиплетов в области δ 3.82–3.89 м.д. Конфигурация аминокетильной группы в соединениях **9–12** установлена на основании двумерных экспериментов NOESY. Так, протоны NH₂ группы коррелируют с протонами H¹ и H^{4a}, что однозначно указывает на ее α -ориентацию.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на спектрометре «Bruker» Avance III (Германия) [500.13 (¹H) и 125.47 (¹³C) МГц] в CDCl₃, внутренний стандарт – тетраметилсилан. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP3 (Германия). ТСХ проводили на пластинах Сорбфил (ЗАО Сорбполимер, Россия), используя систему растворителей гексан–этилацетат, 1:1. Вещества обнаруживали 10%-ным раствором серной кислоты с последующим нагреванием при 100–120°C в течение 2–3 мин. В работе использовали реактивы марки «х.ч.» или «ч.д.а.» (Реахим, Россия). Дигидрохинопимаровая кислота **1** [25], оксимы **2–4** [3, 19, 20], амиды **5**, **6** [21] были получены по ранее описанным методикам.

Соединения 7, 8 (общая методика). К раствору 1 ммоль соединения **5** или **6** в 15 мл этанола добавляли 1.3 ммоль (0.94 г) NH₂OH·HCl, реакционную смесь кипятили 3 ч, выливали в 20 мл 5%-ного раствора HCl, осадок фильтровали, промывали водой, сушили на воздухе. Индивидуальные *E*-оксимы **7**, **8** получали перекристаллизацией изомерной смеси из хлористого метилена.

Метил-*N*-{[(4*E*)-1-гидрокси-4-(гидроксиимино)-13-изопропил-7,10а-диметилгексадекагидро-1*H*-4*b*,12-этенохризен-7-ил]карбонил}-аланинат (7). Получен из 0.49 г (1 ммоль) соединения **5**. Выход 0.28 г (55%). *R*_f 0.25, т.пл. 111–118°C. [α]_D²⁰ +22.9 (*c* 0.01, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.59 с (3H, H¹⁸), 0.82–0.89 м (1H, H^{6e}), 1.02 д (3H, H¹⁶, *J* 6.9 Гц), 1.04 д (3H, H¹⁷, *J* 6.9 Гц), 1.19 с (3H, H¹⁹), 1.22 с (3H, CH₃), 1.25–1.75 м (15H, H^{6a}, H^{6b}, H^{5a,e}, H^{9a,e}, H^{8a,e}, H^{10a,e}, H^{10b}, H^{11a,e}, H^{2a,e}), 2.21–2.61 м (4H, H^{4a}, H^{3a,e}, H¹⁵), 2.81 д (1H, H^{1a}, *J* 2.5 Гц), 3.06 уш.с (1H, H¹²), 3.45 уш.с (1H, H¹), 3.68 с (3H, COOCH₃), 4.58–4.63 м (1H, CH), 5.33 уш.с (1H, H¹⁴), 6.68 уш.с (3H, 2OH, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 16.12 (C¹⁸), 16.52 (C¹⁹), 16.75 (C⁹), 18.11 (CH₃), 19.89 (C¹⁷), 20.78 (C¹⁶), 21.77 (C⁶), 27.79 (C¹¹), 32.92 (C^{4b}), 34.56 (C¹⁵), 35.65 (C⁵), 37.08 (C¹²), 37.48 (C²), 37.92 (C³), 38.39 (C⁸), 38.97 (C¹⁰), 41.26 (C^{10a}), 48.89 (C⁷), 49.14 (CH), 50.74 (C^{1a}), 52.45 (COOCH₃), 54.82 (C^{10b}), 55.92 (C^{6b}), 60.51 (C^{4a}), 67.83 (C¹), 124.30 (C¹⁴), 147.78 (C¹³), 158.95 (C⁴), 172.77 (COOCH₃), 178.83 (C²⁰). Найдено, %: C 70.04; H 9.00; N 5.45.

$C_{30}H_{46}N_2O_5$. Вычислено, %: С 70.01; Н 9.01; N 5.44. *M* 514.69.

Метил-*N*-{[(4*E*)-1-гидрокси-4-(гидроксиимино)-13-изопропил-7,10а-диметилгексадекагидро-1*H*-4*b*,12-этенохризен-7-ил]карбонил}-метионинат (8). Получен из 0.56 г (1 ммоль) соединения **6**. Выход 0.29 г (52%). *R*_f 0.25, т.пл. 131–133°C. $[\alpha]_D^{20} +9.2$ (*c* 0.01, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.60 с (3H, H^{18}), 0.81–0.86 м (1H, H^{6e}), 1.00 д (3H, H^{16} , *J* 6.9 Гц), 1.02 д (3H, H^{17} , *J* 6.9 Гц), 1.15 с (3H, H^{19}), 1.25–1.75 м (19H, H^{6a} , H^{6b} , $H^{5a,e}$, $H^{9a,e}$, $H^{8a,e}$, $H^{10a,e}$, H^{10b} , $H^{11a,e}$, $H^{2a,e}$, 2 CH_2), 1.99 с (3H, CH_3), 2.21–2.61 м (4H, H^{4a} , $H^{3a,e}$, H^{15}), 2.81 д (1H, H^{1a} , *J* 2.5 Гц), 3.06 уш.с (1H, H^{12}), 3.46 уш.с (1H, H^1), 3.65 с (3H, $COOCH_3$), 4.60–4.65 м (1H, CH), 5.33 уш.с (1H, H^{14}), 6.67 уш.с (3H, 2OH, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 15.17 (CH_3), 16.15 (C^{18}), 17.02 (C^{19}), 17.56 (C^9), 20.01 (C^{17}), 20.83 (C^{16}), 21.79 (C^6), 28.02 (C^{11}), 29.52 (CH_2), 30.91 (CH_2), 33.14 (C^{4b}), 34.65 (C^{15}), 35.70 (C^5), 37.10 (C^{12}), 37.65 (C^2), 38.02 (C^3), 38.52 (C^8), 39.11 (C^{10}), 41.26 (C^{10a}), 48.96 (C^7), 50.78 (C^{1a}), 52.11 ($COOCH_3$), 54.44 (CH), 54.95 (C^{10b}), 56.18 (C^{6b}), 60.51 (C^{4a}), 68.52 (C^1), 123.75 (C^{14}), 147.80 (C^{13}), 159.11 (C^4), 173.44 ($COOCH_3$), 179.22 (C^{20}). Найдено, %: С 66.85; Н 8.88; N 4.83; S 5.60. $C_{32}H_{50}N_2O_5S$. Вычислено, %: С 66.86; Н 8.77; N 4.87; S 5.58. *M* 574.82.

Соединения 9–12 (общая методика). К раствору 1 ммоль соответствующего дитерпенового оксима **2–4**, **7** или **8** в 10 мл метанола, охлажденному до 0–4°C, последовательно добавляли 1.26 ммоль (0.079 г) $NaBH_3CN$, 4.84 ммоль (0.37 г) CH_3COONa и перемешивали в течение 5 мин. Затем при охлаждении по каплям добавляли 2.9 мл $TiCl_3$, температуру реакционной массы постепенно доводили до комнатной и продолжали перемешивать в течение 4 ч. Растворитель упаривали, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюент – петролейный эфир–этилацетат, 2:1.

Метил-4*a*-амино-13-изопропил-7,10а-диметилгексадекагидро-12,4*b*-метанохризенo[1,12-*bc*]фуран-7-карбоксилат (9). Получен из 0.44 г (1 ммоль) соединения **2**. Выход 0.25 г (59%). Или получен из 0.44 г (1 ммоль) соединения **3**. Выход 0.27 г (65%). *R*_f 0.29, т.пл. 145–147°C. $[\alpha]_D^{20} +63.2$ (*c* 0.01, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.86

с (3H, H^{18}), 0.96 д (3H, H^{16} , *J* 6.9 Гц), 0.98 д (3H, H^{17} , *J* 6.9 Гц), 0.99–1.06 м (1H, H^{6e}), 1.10 с (3H, H^{19}), 1.15–1.75 м (17H, H^{6a} , H^{6b} , $H^{5a,e}$, $H^{9a,e}$, $H^{8a,e}$, $H^{10a,e}$, H^{10b} , $H^{11a,e}$, $H^{2a,e}$, $H^{14a,e}$), 2.21–2.61 м (4H, H^{4a} , $H^{3a,e}$, H^{15}), 2.81 д (1H, H^{1a} , *J* 2.5 Гц), 2.87 уш.с (2H, NH_2), 3.10–3.15 м (2H, H^4 , H^{12}), 3.67 с (3H, H^{21}), 4.00 уш.с (1H, H^1). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 15.44 (C^{18}), 16.11 (C^{19}), 16.37 (C^9), 16.55 (C^{17}), 16.99 (C^{16}), 18.14 (C^6), 21.41 (C^{11}), 28.37 (C^{4b}), 28.97 (C^{15}), 32.31 (C^5), 35.96 (C^{12}), 36.46 (C^2), 38.06 (C^3), 38.29 (C^8), 38.96 (C^{10}), 40.84 (C^{10a}), 43.59 (C^{14}), 46.98 (C^7), 49.48 (C^{1a}), 52.19 (C^{10b}), 52.77 (C^{21}), 53.98 (C^{6b}), 54.12 (C^4), 54.68 (C^{4a}), 72.14 (C^1), 84.18 (C^{13}), 179.07 (C^{20}). Найдено, %: С 75.50; Н 10.10; N 3.30. $C_{27}H_{43}NO_3$. Вычислено, %: С 75.48; Н 10.09; N 3.26. *M* 429.63.

Метил-4*a*-амино-13-изопропил-7,10а-диметил-гексадекагидроспиро([1,3]диоксолано-1-[4*b*,12]этенохризен)-7-карбоксилат (10). Получен из 0.49 г (1 ммоль) соединения **4**. Выход 0.35 г (74%). *R*_f 0.30, т.пл. 168–170°C. $[\alpha]_D^{20} +17.2$ (*c* 0.01, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.90 с (3H, H^{18}), 0.95 д (3H, H^{16} , *J* 6.9 Гц), 0.98 д (3H, H^{17} , *J* 6.9 Гц), 0.99–1.06 м (1H, H^{6e}), 1.11 с (3H, H^{19}), 1.15–1.75 м (15H, H^{6a} , H^{6b} , $H^{5a,e}$, $H^{9a,e}$, $H^{8a,e}$, $H^{10a,e}$, H^{10b} , $H^{11a,e}$, $H^{2a,e}$), 2.21–2.61 м (4H, H^{4a} , $H^{3a,e}$, H^{15}), 2.79 д (1H, H^{1a} , *J* 2.5 Гц), 2.85 уш.с (2H, NH_2), 2.90–3.05 м (2H, H^4 , H^{12}), 3.65 с (3H, H^{21}), 3.87–3.95 м (4H, 2 CH_2), 5.50 с (1H, H^{14}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 15.44 (C^{18}), 16.11 (C^{19}), 16.74 (C^9), 16.83 (C^{17}), 17.09 (C^{16}), 19.06 (C^6), 20.72 (C^{11}), 27.03 (C^{4b}), 29.33 (C^{15}), 33.31 (C^5), 35.68 (C^{12}), 36.17 (C^2), 37.85 (C^3), 37.94 (C^8), 38.04 (C^{10}), 40.84 (C^{10a}), 47.24 (C^7), 49.15 (C^{1a}), 51.96 (C^{10b}), 52.77 (C^{21}), 53.98 (C^{6b}), 53.57 (C^4), 55.56 (C^{4a}), 64.07 (CH_2), 64.80 (CH_2), 109.95 (C^1), 123.95 (C^{14}), 146.97 (C^{13}), 179.40 (C^{20}). Найдено, %: С 73.88; Н 9.70; N 3.00. $C_{29}H_{45}NO_4$. Вычислено, %: С 73.85; Н 9.62; N 2.97. *M* 471.67.

Метил-*N*-{[4*a*-амино-13-изопропил-7,10а-диметилгексадекагидро-12,4*b*-метанохризенo[1,12-*bc*]фуран-7-ил]карбонил}аланинат (11). Получен из 0.51 г (1 ммоль) соединения **7**. Выход 0.32 г (64%). *R*_f 0.30, т.пл. 155–157°C. $[\alpha]_D^{20} +89.9$ (*c* 0.025, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.65 с (3H, H^{18}), 0.80–0.90 м (1H, H^{6e}), 1.02 д (3H, H^{16} , *J* 6.9 Гц), 1.05 д (3H, H^{17} , *J* 6.9 Гц), 1.15 с (3H, H^{19}), 1.25 с (3H, CH_3), 1.25–1.75 м (17H, H^{6a} , H^{6b} ,

H^{5a,e}, H^{9a,e}, H^{8a,e}, H^{10a,e}, H^{10b}, H^{11a,e}, H^{2a,e}, H¹⁴), 2.21–2.60 м (4H, H^{4a}, H^{3a,e}, H¹⁵), 2.79 д (1H, H^{1a}, *J* 2.5 Гц), 3.17–3.20 м (2H, H⁴, H¹²), 3.66 с (3H, COOCH₃), 3.87–3.89 м (3H, NH, NH₂), 4.18 уш.с. (2H, CH, H¹). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 16.35 (C¹⁸), 16.76 (C¹⁹), 16.97 (C⁹), 18.23 (CH₃), 20.01 (C¹⁷), 20.80 (C¹⁶), 21.88 (C⁶), 27.86 (C¹¹), 33.15 (C^{4b}), 34.56 (C¹⁵), 35.65 (C⁵), 37.08 (C¹²), 37.48 (C²), 37.92 (C³), 38.39 (C⁸), 38.97 (C¹⁰), 41.26 (C^{10a}), 48.89 (C⁷), 49.64 (CH), 44.77 (C¹⁴), 50.74 (C^{1a}), 52.45 (COOCH₃), 53.82 (C^{10b}), 54.92 (C^{6b}), 55.11 (C^{4a}), 55.95 (C⁴), 72.66 (C¹), 83.78 (C¹³), 172.31 (COOCH₃), 177.99 (C²⁰). Найдено, %: C 72.00; H 9.70; N 5.62. C₃₀H₄₈N₂O₄. Вычислено, %: C 71.96; H 9.66; N 5.59. *M* 500.71.

Метил-*N*-[(4α-амино-13-изопропил-7,10α-диметил-октадекагидро-12,4β-метанохризо-1,12-*bc*]фуран-7-ил)карбонил]метионинат (12). Получен из 0.57 г (1 ммоль) соединения **8**. Выход 0.34 г (60%). *R*_f 0.20, т.пл. 179–181°C. [α]_D²⁰ +99.2 (*c* 0.025, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.62 с (3H, H¹⁸), 0.83–0.90 м (1H, H^{6e}), 1.00 д (3H, H¹⁶, *J* 6.9 Гц), 1.05 д (3H, H¹⁷, *J* 6.9 Гц), 1.15 с (3H, H¹⁹), 1.25–1.75 м (21H, H^{6a}, H^{6b}, H^{5a,e}, H^{9a,e}, H^{8a,e}, H^{10a,e}, H^{10b}, H^{11a,e}, H^{2a,e}, H¹⁴, 2CH₂), 1.99 с (3H, CH₃), 2.21–2.61 м (4H, H^{4a}, H^{3a,e}, H¹⁵), 2.81 д (1H, H^{1a}, *J* 2.5 Гц), 3.06–3.10 уш.с (2H, H⁴, H¹²), 3.60 с (3H, COOCH₃), 3.82–3.85 м (3H, NH, NH₂), 4.26–4.32 уш.с (2H, CH, H¹). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 15.25 (CH₃), 16.22 (C¹⁸), 17.14 (C¹⁹), 17.61 (C⁹), 20.23 (C¹⁷), 20.89 (C¹⁶), 21.92 (C⁶), 28.18 (C¹¹), 29.55 (CH₂), 31.01 (CH₂), 33.14 (C^{4b}), 34.65 (C¹⁵), 35.70 (C⁵), 37.10 (C¹²), 37.65 (C²), 38.02 (C³), 38.52 (C⁸), 39.11 (C¹⁰), 41.26 (C^{10a}), 43.15 (C¹⁴), 48.96 (C⁷), 50.78 (C^{1a}), 52.33 (COOCH₃), 54.02 (CH), 54.95 (C^{10b}), 55.01 (C^{6b}), 55.51 (C^{4a}), 55.87 (C⁴), 72.44 (C¹), 84.02 (C¹³), 174.65 (COOCH₃), 179.01 (C²⁰). Найдено, %: C 68.57; H 9.35; N 5.00; S 5.71. C₃₂H₅₂N₂O₄S. Вычислено, %: C 68.53; H 9.35; N 4.99; S 5.72. *M* 560.83.

ВЫВОДЫ

Предложена эффективная система восстановления оксимов метилового эфира 1β-гидрокси-, 1β,13-эпокси-, 1-диоксоланодигидрохинопимаровой кислоты и амидов 1β-гидрокси-дигидрохинопимаровой кислоты в системе NaBH₃CN–TiCl₃ до их 4α-аминопроизводных, представляющих инте-

рес для изучения противоопухолевой активности.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме Госзадания № АААА-А19-119022290012-3. Результаты получены при финансовой поддержке РФ в лице Минобрнауки России Грантом ФЦП № 019-05-595-000-058.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Салимова Елена Викторовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4328-5080>

Парфенова Людмила Вячеславовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2816-2178>

Дятлов Данил Сергеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7745-1625>

Куковинец Ольга Сергеевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3047-9502>

Третьякова Елена Валерьевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0693-220X>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Толстиков Г.А., Толстикова Т.Г., Шульц Э.Э., Толстиков С.Е., Хвостов М.В. *Смоляные кислоты хвойных России. Химия, фармакология*. Новосибирск: Академическое изд-во «ГЕО», 2011.
2. Казакова О.Б., Смирнова И.Е., До Тхи Тху Н., Нгуен Тханх Тра, Апрышко Г.Н., Жукова О.С., Медведева Н.И., Назыров Т.И., Третьякова Е.В., Чудов И.В., Исмагилова А.Ф., Супоницкий К.Ю., Казаков Д.В., Сафаров Ф.Э., Толстиков Г.А. *Биорг. хим.* 2013, 39, 230–240. [Kazakova O.B., Smirnova I.E., Tkhu N.D.T., Nguen T.T., Apryshko G.N., Zhukova O.S., Medvedeva N.I., Nazyrov T.I., Tret'yakova E.V., Chudov I.V., Ismagilova A.F., Suponitsky K.Yu., Kazakov D.V., Safarov F.E., Tolstikov G.A. *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2013, 39, 202–210.] doi 10.1134/S1068162013020088
3. Казакова О.Б., Третьякова Е.В., Куковинец О.С., Толстиков Г.А., Назыров Т.И., Чудов И.В., Исмаги-

- лова А.Ф. *Биоорг. хим.* **2010**, *36*, 832–840. [Kazakova O.B., Tretyakova E.V., Kukovinets O.S., Tolstikov G.A., Nazyrov T.I., Chudov I.V., Ismagilova A.F. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2010**, *36*, 762–770.] doi 10.1134/S1068162010060130
4. Tretyakova E.V., Smirnova I.E., Salimova E.V., Odinokov V.N. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 6543–6550. doi 10.1016/j.bmc.2015.09.006
5. Tretyakova E.V., Salimova E.V., Parfenova L.V. *Nat. Prod. Res.* **2020**. doi 10.1080/14786419.2020.1762187
6. Tretyakova E.V., Smirnova I.E., Kazakova O.B., Yavorskaya N.P., Golubeva I.S., Zhukova O.S., Pugacheva R.B., Apryshko G.N., Poroikov V.V. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 6481–6489. doi 10.1016/j.bmc.2014.09.030
7. Tretyakova E.V., Salimova E.V., Parfenova L.V., Yunusbaeva M.M., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.V., Dzhemilev U.M. *Anticancer Agents Med. Chem.* **2019**, *19*, 1172–1183. doi 10.2174/1871520619666190404100846
8. Третьякова Е.В. *ЖОрХ.* **2021**, *3*, 420–425. [Tret'yakova E.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *3*, 391–395.] doi 10.1134/S1070428021030106
9. Tretyakova E.V., Yarmukhametova L.R., Salimova E.V., Kukovinets O.S., Parfenova L.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 1366–1369. doi 10.1007/s10593-020-02824-z
10. Третьякова Е.В., Салимова Е.В., Парфенова Л.В. *Биоорг. хим.* **2019**, *45*, 650–657. [Tretyakova E.V., Salimova E.V., Parfenova L.V. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2019**, *45*, 545–551.] doi 10.1134/S1068162019050121
11. Терентьев А.П., Гусарь Н.И. *ЖОХ.* **1965**, *35*, 125–126.
12. Ghosh A.K., McKee S.P., Sanders W.M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 711–714. doi 10.1016/s0040-4039(00)74864-7
13. Ono A., Uchiyama K., Hayashi J., Narasaka K. *Chem. Lett.* **1998**, *27*, 437–438. doi 10.1246/cl.1998.437
14. Hodosan F., Ciurduaru V. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 1997–1998. doi 10.1016/s0040-4039(01)96763-2
15. Periasamy M., Sivakumar S., Reddy M.N. *Synthesis.* **2003**, *13*, 1965–1966. doi 10.1055/s-2003-41046
16. Ono A., Uchiyama K., Hayashi J., Narasaka K. *Chem. Lett.* **1998**, *27*, 437–438. doi 10.1246/cl.1998.437
17. Borch R.F., Bernstein M.D., Durst H.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897–2904. doi 10.1021/ja00741a013
18. Михалева А.И., Зайцев А.Б., Трофимов Б.А. *Усп. хим.* **2006**, *75*, 884–912. [Mikhaleva A.I., Zaitsev A.B., Trofimov B.A. *Russ. Chem. Rev.* **2006**, *75*, 797–823.] doi 10.1070/RC2006v075n09ABEH003594
19. Смирнова И.Е., Третьякова Е.В., Казакова О.Б., Супоницкий К.Ю. *ЖСХ.* **2010**, *51*, 1242–1244. [Smirnova I.E., Tret'yakova E.V., Kazakova O.B., Suponitsky K.Y. *J. Struct. Chem.* **2010**, *51*, 1208–1210.] doi 10.1007/s10947-010-0183-z
20. Смирнова И.Е., Третьякова Е.В., Казакова О.Б., Старикова З.А. *ЖСХ.* **2009**, *50*, 379–381. [Smirnova I.E., Tret'yakova E.V., Kazakova O.B., Starikova Z.A. *J. Struct. Chem.* **2009**, *50*, 381–383.] doi 10.1007/s10947-009-0056-5
21. Флехтер О.Б., Смирнова И.Е., Третьякова Е.В., Толстиков Г.А., Савинова О.В., Бореко Е.И. *Биоорг. хим.* **2009**, *35*, 424–430. [Flekhter O.B., Smirnova I.E., Tret'yakova E.V., Tolstikov G.A., Savinov O.V., Boreko E.I. *Rus. J. Bioorg. Chem.* **2009**, *35*, 385–390.] doi 10.1134/S1068162009030157
22. Davis A.P., Perez Payan M.N. *Synlett.* **1999**, 991–993. doi 10.1055/s-1999-3114
23. Zhou X.T., Rehman A., Li C., Savage P.B. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3015–3018. doi 10.1021/ol006336v
24. Смирнова И.Е., Третьякова Е.В., Казакова О.Б., Старикова З.А., Федянин И.В. *ЖСХ.* **2009**, *50*, 377–378. [Smirnova I.E., Tret'yakova E.V., Kazakova O.B., Starikova Z.A., Fedyanin I.V. *J. Struct. Chem.* **2009**, *50*, 378–380.] doi 10.1007/s10947-009-0055-6
25. Herz W., Blakstone R.C., Nair M.G. *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 2292–2998.

Synthesis of Dihydroquinopimaric Acid 4-Aminoderivatives

E. V. Salimova^a, L. V. Parfenova^a, D. S. Dyatlov^b, O. S. Kukovinets^b, and E. B. Tret'yakova^c, *

^a *Institute of Petrochemistry and Catalysis, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, prosp. Oktyabrya, 141, Ufa, 450075 Russia*

^b *Bashkir State University, ul. Zaki Validi, 32, Ufa, 450076 Russia*

^c *Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia*

*e-mail: tret'yakovaelv@gmail.com

Received April 8, 2021; revised April 20, 2021; accepted April 21, 2021

The new 4 α -amino derivatives of dihydroquinopimarate were synthesized as a result of the reduction of 1 β -hydroxy-, 1 β ,13-epoxy-, 1-dioxolanodihydroquinopimaric acid methyl ester oximes, as well as 1 β -hydroxy-dihydroquinopimaric acid amides with sodium cyanoborohydride in the presence of titanium(III) chloride and sodium acetate.

Keywords: diterpenoids, dihydroquinopimaric acid, oximes, amines, reduction reaction, TiCl₃, NaBH₃CN

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 4-БЕНЗИЛТИЕНО- [3,2-*b*]ПИРРОЛА, НЕСУЩИЕ ОСТАТКИ 1,3,4-ОКСАДИАЗОЛА И АЗЕТИДИНОНА

© 2021 г. С. А. Торосян, З. Ф. Нуриахметова, Н. С. Востриков, Ф. А. Гималова*

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

Поступила в редакцию 28.04.2021 г.

После доработки 10.05.2021 г.

Принята к публикации 12.05.2021 г.

Превращениями в гидразидной части 4-бензилтиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты получены δ -связанные с фрагментом 4-бензил[3,2-*b*]пиррол-5-ила бисгетероциклы и производные гидразида лактамной природы.

Ключевые слова: 4-бензилтиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновая кислота, гидразид, 1,3,4-оксадиазолы, азетидиноны, синтез

DOI: 10.31857/S051474922109010X

ВВЕДЕНИЕ

Многие производные четырех- и пятичленных азотсодержащих гетероциклических соединений, в частности, 1,3,4-оксадиазолов, 1,2,4-триазолов, азетидинонов, обладают высокой биологической активностью: антибактериальной, фунгицидной, противовоспалительной, противораковой, обезболивающей, гипогликемической, противомаларийной, противотуберкулезной и др. [1–5]. Несмотря на большое разнообразие имеющихся лекарственных препаратов, проблема поиска новых высокоэффективных и малотоксичных соединений остается актуальной. Это обусловлено снижением эффективности лекарственных препаратов из-за появления резистентных форм микроорганизмов, наличием побочного действия, а также ограниченным сроком годности лекарственных форм.

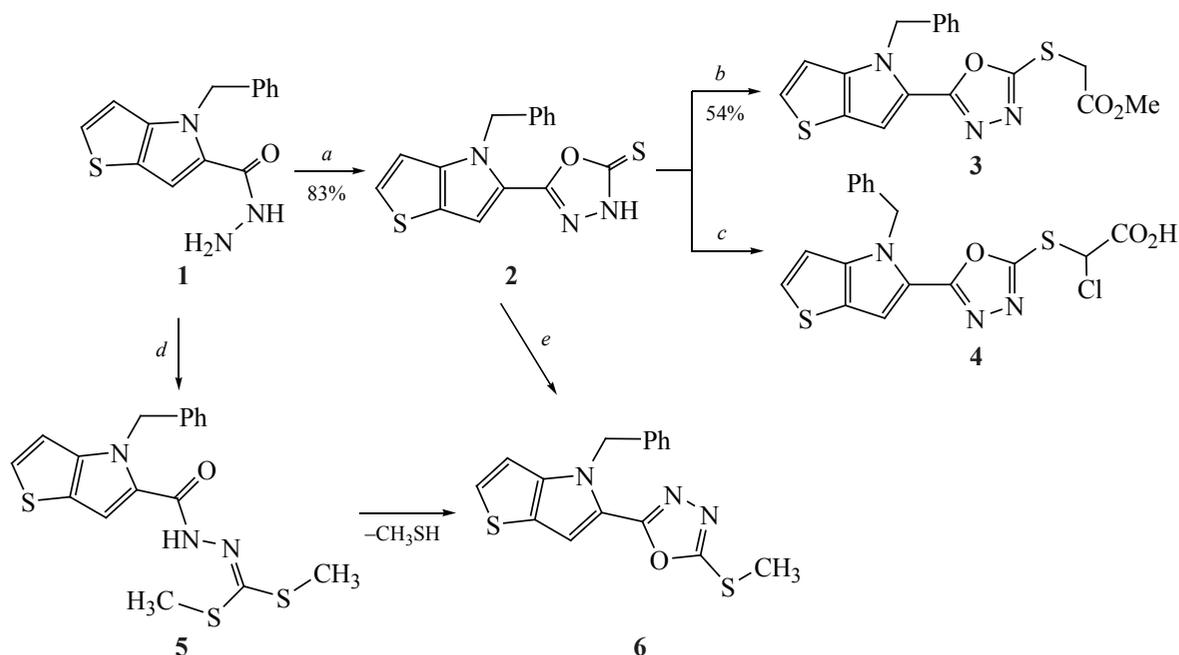
В данной работе на примере гидразида 4-бензилтиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты (**1**) [6] продемонстрированы примеры построения структур δ -связанных бисгетероциклов топологии тиенопиррол/1,3,4-оксадиазол и азетидион, в

частности, соединений **2–4**, **6**, **10–13** (схемы 1 и 2). Последние, содержащие в структуре 2 активные фармакофорные субъединицы, представляют интерес, с одной стороны, как новые потенциально биологически активные гетероциклы [7–11], и, с другой стороны, как синтетически привлекательные базисные структуры для последующего более «глубокого» модифицирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В синтезе бисгетероциклов, в основном, использованы известные методы и реакции [12, 13]. Так, внутримолекулярная ω -циклизация в гидразиде **1** гладко протекает в среде водный КОН–CS₂, последующей обработкой образующегося соединения **2** метиловым эфиром бромуксусной кислоты получают производное 1,3,4-оксадиазола **3**. Таутомер тиона **2** реагирует с дихлоруксусной кислотой в системе КОН/Me₂CO–H₂O, приводя с хорошим выходом к кислоте **4**. Проведение реакции гидразида **1** с CS₂ в этаноле и присутствии водного раствора КОН и последующая обработка реакционной массы MeI дает соединение **5**, которое

Схема 1



Реагенты и условия: *a.* CS₂, KOH (водн.)–EtOH, кипячение; *b.* BrCH₂CO₂Me, K₂CO₃, Me₂CO; *c.* Cl₂CHCO₂H, KOH, Me₂CO–H₂O; *d.* CS₂, KOH, EtOH–H₂O, 0°C → rt; затем CH₃I, *e.* CH₃I, K₂CO₃, Me₂CO.

легко циклизуется в оксадиазольное производное **6**. Соединение **5** удалось выделить в чистом виде повторной хроматографией смеси с производным **6**. В свою очередь оксадиазол **6** получен в индивидуальном виде взаимодействием тиона **2** с MeI в присутствии K₂CO₃ в ацетоне (схема 1).

Серия азетидиновых производных **10–12** получена реакцией [2+2]-циклоприсоединения к полученным взаимодействием гидразида **1** с уксусным альдегидом или фурфуролом гидразонам **7** и **9** [14] соответствующих хлоркетенов, генерируемых из хлор- или дихлорацетилхлоридов действием диизопропилэтиламина (DIPEA) (схема 2). В случае же гидразона **8** реакция с дихлоркетеном привела к ациклическому соединению **13**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

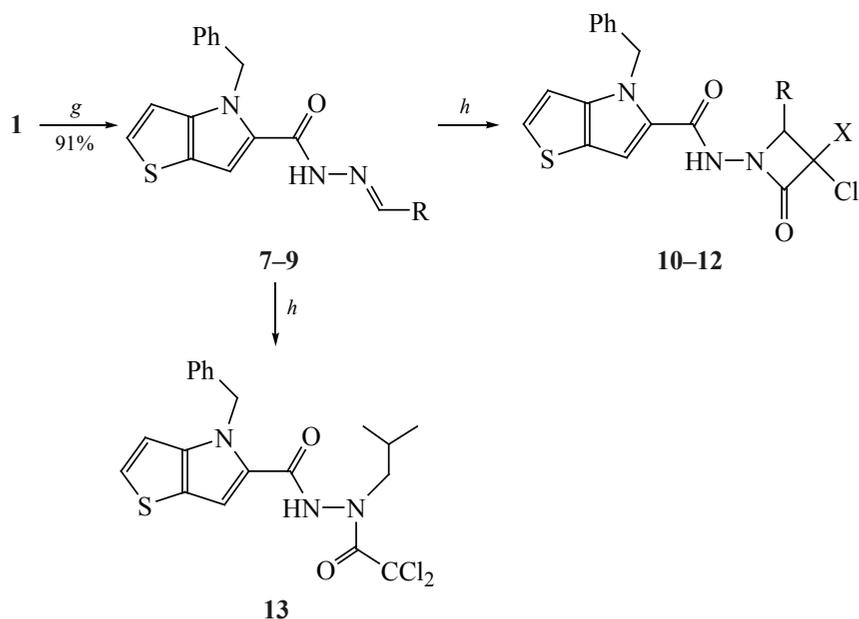
ИК спектры зарегистрированы на спектрофотометре IR Prestige-21 Shimadzu (Япония) в тонком слое. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометрах Bruker AM-300 (300 МГц) и Bruker Avance-500 (Германия) (500 и 125 МГц соответственно), внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры (ХИ, вода) зарегистрированы на масс-спектрометре Shimadzu LCMS-2010EV

(Япония) (шприцевой ввод раствора образца в СНCl₃–MeCN при расходе 0.1 мл/мин, элюент MeCN–H₂O, 95:5, в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов при потенциале игольчатого ионизирующего электрода 4.5 кВ; температура капилляра интерфейса 250°C, напряжение на капилляре интерфейса 5 В). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе EURO EA-2000 (Италия). Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Сорбфил (Россия), проявление раствором анисового альдегида и серной кислоты в этаноле с последующим нагреванием при 120–150°C. Продукты выделены методом колоночной хроматографии на силикагеле фирмы Macherey-Nagel (Германия) (30–60 г адсорбента на 1 г вещества). Для колоночной хроматографии использовали свежеперегнанные растворители.

4-Бензил-*N'*-[(1*E*)-2-(2-фурил)пропилиден]-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбогидразид (**9**) получен согласно [14].

5-(4-Бензил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3*H*)-тион (2). К раствору 50 мг (0.185 ммоль) гидразида **1** и 35 мг

Схема 2



7, R = CH₃; 8, R = *i*-Pr; 9, R = 2-фурил; 10, X = H, R = CH₃; 11, X = Cl, R = CH₃; 12, X = Cl, R = 2-фурил.

Реагенты и условия: g. CH₃CHO, изомаляный альдегид или фурфурол, EtOH, кипячение; h. Cl₂CHCOCl или ClCH₂COCl, DIPEA, CHCl₃.

(0.461 ммоль) сероуглерода в 10 мл этанола добавляли раствор 16 мг (0.276 ммоль) KOH в 0.5 мл воды. Реакционную массу кипятили при перемешивании ~ 2 ч (контроль по ТСХ, элюент – CHCl₃–MeOH, 30:1). После окончания реакции массу подкисляли 5% HCl, экстрагировали CHCl₃ (3×15 мл). Объединенные органические слои сушили MgSO₄, растворитель упаривали. Продукт выделяли колоночной хроматографией на колонке с SiO₂ (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 3:1). Выход 48 мг (83%). Кристаллы бледно-желтого цвета, т.пл. 207–208°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3112, 3099, 1620, 1612, 1512, 1462, 1456, 1444, 1412, 1377, 1306, 1177, 1159, 1086, 1068, 972, 962, 935, 723, 700. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 5.80 с (2H, CH₂Ph), 7.10 д (1H, H³, J 5.4 Гц), 7.18 д (2H_{аром}, J 7.5 Гц), 7.24–7.30 м (3H_{аром}), 7.28 с (1H, H⁶), 7.49 д (1H, H², J 5.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 50.32 (NCH₂), 106.77 (C⁶), 111.03 (C³), 120.19 (C^{6a'}), 123.66 (C⁵), 126.81 (C_{аром}), 127.50 (C_{аром}), 128.59 (C_{аром}), 129.50 (C²), 137.64 (C_{аром}), 145.51 (C^{3a'}), 155.91 (C⁵), 177.00 (C=S). Масс-спектр (ХИ, 250°C), m/z (I_{отн}, %): 314 (13) [M + H]⁺, 312 (100) [M – H]⁻. C₁₅H₁₁N₃OS₂. M_{выч} 313.0344.

Метил-2-[5-((4-бензил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тио]ацетат (3). К раствору 30 мг (0.096 ммоль) тиона 2 и 16 мг (0.105 ммоль) метилбромацетата в 10 мл ацетона при перемешивании добавляли 66 мг (0.479 ммоль) K₂CO₃, реакционную массу кипятили с обратным холодильником 48 ч (до израсходования исходного соединения, контроль методом ТСХ). Затем массу охлаждали до комнатной температуры, добавляли 15 мл дистиллированной воды, массу экстрагировали CH₂Cl₂ (3×15 мл). Объединенные органические слои сушили MgSO₄, отфильтровывали, растворитель упаривали. Продукт выделяли колоночной хроматографией на SiO₂ (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 3:1). Выход 20.5 мг (55%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 145–147°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1731, 1602, 1482, 1453, 1446, 1426, 1378, 1356, 1307, 1279, 1207, 1155, 1097, 995, 785, 731, 725, 706. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 3.79 с (3H, OCH₃), 4.07 с (2H, SCH₂), 5.85 с (2H, CH₂Ph), 6.83 д (1H, H³, J 5.3 Гц), 7.10 с (1H, H⁶), 7.16 д (2H_{аром}, J 7.0 Гц), 7.21–7.28 м (4H, H_{аром}, H²). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 34.13 (SCH₂), 50.88 (OMe), 53.20 (NCH₂), 106.25 (C⁶), 110.74 (C³), 121.00 (C^{6a'}), 123.82 (C⁵), 127.00 (C_{аром}), 127.60 (C_{аром}), 128.66 (C_{аром}, C²),

137.04 ($C_{\text{аром}}$), 145.00 ($C^{3a'}$), 160.77 ($C^{2''}$), 161.16 ($C^{5''}$), 167.94 ($C=O$). Масс-спектр (ХИ, 250°C), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 386 (100) [$M + H$]⁺. $C_{18}H_{15}N_3O_3S_2$. $M_{\text{выч}}$ 385.0555.

[5-(4-Бензил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]-2-хлоруксусная кислота (4). К раствору 30 мг (0.096 ммоль) тиона **2** и 12 мг (0.096 ммоль) дихлоруксусной кислоты в 10 мл смеси ацетон–вода (2:1) при перемешивании добавляли 16 мг (0.288 ммоль) КОН, реакционную массу кипятили с обратным холодильником 48 ч (до израсходования исходного соединения, контроль методом ТСХ). Затем массу охлаждали до комнатной температуры, добавляли 15–20 мл раствора HCl (до pH ~ 2.0–3.0), массу экстрагировали CH_2Cl_2 (3×15 мл). Объединенные органические слои сушили $MgSO_4$, отфильтровывали, растворитель упаривали. Продукт выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 (элюент – хлороформ–метанол, 50:1). Выход 21 мг (54%). Светло-желтые кристаллы, т.пл. 180–182°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1724, 1596, 1479, 1454, 1430, 1356, 1268, 1221, 1161, 1074, 958, 944, 840, 783, 756, 709, 696. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 5.07 с (1H, $CHCl$), 5.85 с (2H, CH_2Ph), 6.83 д (1H, $H^{3'}$, J 5.4 Гц), 7.11 с (1H, $H^{6'}$), 7.16 д (2H_{аром}, J 6.9 Гц), 7.21–7.29 м (4H, $H_{\text{аром}}$, $H^{2'}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 50.93 (NCH_2), 68.18 ($CHCl$), 106.47 ($C^{6'}$), 110.70 ($C^{3'}$), 120.85 ($C^{6a'}$), 123.87 ($C^{5'}$), 126.96 ($C_{\text{аром}}$), 127.63 ($C_{\text{аром}}$), 128.69 ($C_{\text{аром}}$, $C^{2'}$), 128.82 ($C^{3'}$), 137.15 ($C_{\text{аром}}$), 145.13 ($C^{3a'}$), 161.08 ($C^{2''}$), 161.16 ($C^{5''}$), 167.80 ($C=O$). Найдено, %: C 50.65; H 2.86; Cl 8.58, N 10.11; S 16.01. $C_{17}H_{12}ClN_3O_3S_2$. Вычислено, %: C 50.31; H 2.98; Cl 8.73; N 10.35; S 15.80.

Взаимодействие гидразида **1 с CS_2 и метилом йодистым.** К раствору 0.22 г (0.812 ммоль) гидразида **1** и 0.31 г (4.059 ммоль) сероуглерода в этаноле добавляли раствор 70 мг (1.218 ммоль) КОН в 1 мл воды. Реакционную массу перемешивали 4 ч при 0°C, затем 24 ч при комнатной температуре. Затем добавляли раствор 0.23 г (1.624 ммоль) CH_3I в этаноле и перемешивали 6 ч. По окончании реакции (контроль методом ТСХ) растворитель упаривали, продукты выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 3:1). Выход 0.145 мг смеси соединений **5** и **6** в соотношении ~ 6:5.

Диметил-2-[(4-бензил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-ил)карбонил]дитиогидразонокарбонат (5) выделен из смеси с оксадиазолом **6** повторной колоночной хроматографией на SiO_2 . Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 2.55 с (3H, CH_3), 2.56 с (3H, CH_3), 5.81 с (2H, CH_2Ph), 6.85 д (1H, $H^{3'}$, J 5.3 Гц), 7.21 с (1H, $H^{6'}$), 7.19–7.23 м (2H_{аром}), 7.25–7.28 м (4H, $H_{\text{аром}}$, $H^{2'}$), 9.42 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 15.19 (CH_3), 16.07 (CH_3), 50.52 (NCH_2), 110.85 ($C^{3'}$, $C^{6'}$), 122.45 ($C^{5'}$, $C^{6a'}$), 127.09 ($C_{\text{аром}}$), 127.37 ($C_{\text{аром}}$), 128.57 ($C_{\text{аром}}$), 128.66 ($C^{2'}$), 137.98 ($C_{\text{аром}}$), 145.02 ($C^{3a'}$), 156.02 ($C-SMe$), 161.60 ($C=O$). Масс-спектр (ХИ, 250°C), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 376 (71) [$M + H$]⁺. $C_{17}H_{17}N_3OS_3$. $M_{\text{выч}}$ 375.0534.

4-Бензил-5-(5-метилтио-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол (6). К раствору 0.17 г (0.543 ммоль) тиона **2** и 85 мг (0.597 ммоль) метила йодистого в 20 мл ацетона при перемешивании добавляли 0.11 г (0.815 ммоль) K_2CO_3 , реакционную массу кипятили с обратным холодильником 20 ч (до израсходования исходного соединения, контроль методом ТСХ). Затем массу охлаждали до комнатной температуры, добавляли 15 мл дистиллированной воды, массу экстрагировали CH_2Cl_2 (3×15 мл). Объединенные органические слои сушили $MgSO_4$, отфильтровывали, растворитель упаривали. Продукт выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 3:1). Выход 0.13 г (73%). Бледно-желтые кристаллы, т.пл. 117–118°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2954, 2925, 2854, 1600, 1585, 1481, 1456, 1442, 1377, 1359, 1263, 1222, 1165, 1094, 1075, 982, 965, 946, 842, 757, 724, 705, 665. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 2.74 с (3H, CH_3), 5.91 с (2H, CH_2Ph), 6.85 д (1H, $H^{3'}$, J 5.3 Гц), 7.10 с (1H, $H^{6'}$), 7.17 д (2H_{аром}, J 7.0 Гц), 7.22–7.28 м (4H, $H_{\text{аром}}$, $H^{2'}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 14.65 (CH_3), 50.89 (NCH_2), 105.94 ($C^{6'}$), 110.74 ($C^{3'}$), 121.24 ($C^{6a'}$), 123.73 ($C^{5'}$), 127.05 ($C_{\text{аром}}$), 127.58 ($C_{\text{аром}}$), 128.40 ($C^{2'}$), 128.65 ($C_{\text{аром}}$), 137.29 ($C_{\text{аром}}$), 144.86 ($C^{3a'}$), 160.48 ($C^{5'}$), 163.39 ($C^{2'}$). Масс-спектр (ХИ, 250°C), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 328 (100) [$M + H$]⁺. $C_{16}H_{13}N_3OS_2$. $M_{\text{выч}}$ 327.05.

4-Бензил-*N'*-[(1*E*)-2-этилиден]-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбогидразид (7). К раствору 160 мг (0.590 ммоль) гидразида **1** в 15 мл этанола

при перемешивании добавляли 26 мг (0.590 ммоль) ацетальдегида, реакционную массу кипятили с обратным холодильником до израсходования исходного соединения (контроль методом ТСХ). Затем массу охлаждали до комнатной температуры, упаривали растворитель, остаток очищали перекристаллизацией (ацетон–петролейный эфир). Выход соединения 0.16 г (91%), масло желтоватого цвета, которое сразу использовали на следующей стадии получения соединения **10**. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3230, 3100, 1700, 1642, 1560, 1522, 1496, 1456, 1391, 1346, 1299, 1250, 1224, 1203, 1185, 1100, 1063, 1028, 883, 838, 816, 783, 748, 719, 697, 668. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.93 д (6H, CH_3 , J 5.3 Гц), 5.87 с (2H, CH_2Ph), 7.13 д (1H, H^3 , J 5.3 Гц), 7.21–7.28 м (6H, $\text{H}_{\text{аром}}$, H^6), 7.40 д (1H, H^2 , J 5.4 Гц), 7.66 к (1H, =CH, J 5.3 Гц), 10.50 уш.с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ, 250°C), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 298 (100) $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$. $M_{\text{выч}}$ 297.0936.

4-Бензил-*N*'-[1*E*]-2-метилпропилиден]-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбогидразид (8**)** получен аналогично соединению **7** из 94 мг (0.347 ммоль) гидразида **1** и 25 мг (0.347 ммоль) изомаляного альдегида. После обработки очищали перекристаллизацией из смеси ацетон–петролейный эфир (1:1). Кристаллы белого цвета, т.пл. 170–172°C. Выход 90 мг (82%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3230, 3100, 1700, 1642, 1560, 1522, 1496, 1456, 1391, 1346, 1299, 1250, 1224, 1203, 1185, 1100, 1063, 1028, 883, 838, 816, 783, 748, 719, 697, 668. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.09 д (6H, CH_3 , J 6.8 Гц), 2.52–2.55 м (1H, CH), 5.87 с (2H, CH_2Ph), 7.09 с (1H, H^6), 7.11 д (1H, H^3 , J 5.3 Гц), 7.20–7.27 м (5 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.40 д (1H, H^2 , J 5.3 Гц), 7.59 уш.с (1H, NH), 7.76 с (1H, =CH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 19.17 (CH_3), 31.37 (CH), 49.73 (NCH_2), 111.12 (C^3 , C^6), 121.50 (C^{6a}), 122.00 (C^5), 127.08 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.14 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.35 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.30 (C^2), 138.50 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 144.60 (C^{3a}), 158.00 (C=O). Масс-спектр (ХИ, 250°C), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 326 (100) $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}$. $M_{\text{выч}}$ 325.1249.

4-Бензил-*N*-(3-хлор-2-метил-4-оксоазетидин-1-ил)-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксамида (10**)**. К раствору 90 мг (0.303 ммоль) гидразона **7** и 61 мг (0.606 ммоль) хлорацетилхлорида в 10 мл хлороформа при перемешивании добавляли 78 мг (6.06 ммоль) дизопропилэтиламина

(DIPEA). Реакционную массу кипятили с обратным холодильником до израсходования исходного соединения (контроль методом ТСХ). Затем массу охлаждали до комнатной температуры, упаривали растворитель, остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 5:1). Выход 60 мг (51%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 115–117°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1678, 1628, 1534, 1497, 1474, 1449, 1434, 1379, 1356, 1320, 1262, 1237, 1213, 1185, 1087, 1076, 1047, 1029, 909, 888, 818, 796, 731, 723. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.68 д (3H, CH_3 , J 5.4 Гц), 5.67 д.д (2H, CH_2Ph , J 16.2 Гц), 6.22 к (1H, CH, J 5.4 Гц), 6.39 с (1H, CHCl), 6.87 д (1H, H^3 , J 5.3 Гц), 7.11 с (1H, H^6), 7.10 д (2 $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.7 Гц), 7.26–7.34 м (4H, $\text{H}_{\text{аром}}$, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 19.20 (CH_3), 51.10 (NCH_2), 64.04 (CH), 88.95 (CHCl), 108.16 (C^6), 111.37 (C^3), 120.94 (C^{6a}), 123.32 (C^5), 126.20 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.66 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.84 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.54 (C^2), 137.35 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 145.99 (C^{3a}), 151.64 (C=O), 158.86 (C=O). Масс-спектр (ХИ, 250°C), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 374 (100) $[M + \text{H}]^+$, 338 (90) $[M - \text{Cl}]^+$ (90). $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$. $M_{\text{выч}}$ 373.0652.

4-Бензил-*N*-(3,3-дихлор-2-метил-4-оксоазетидин-1-ил)-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксамида (11**)**. К раствору 0.16 г (0.539 ммоль) гидразона **7** и 0.26 г (0.162 ммоль) дихлорацетилхлорида в 10 мл хлороформа при перемешивании добавляли 0.21 г (1.616 ммоль) DIPEA. Реакционную массу кипятили с обратным холодильником до израсходования исходного соединения (контроль методом ТСХ). Затем массу охлаждали до комнатной температуры, упаривали растворитель, остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 5:1). Выход 0.15 г (68%). Желтое маслообразное вещество. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1683, 1679, 1629, 1533, 1496, 1475, 1449, 1435, 1379, 1265, 1212, 1194, 1185, 1047, 818, 796, 733, 724. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.63 д (3H, CH_3 , J 5.4 Гц), 5.83 д (2H, CH_2Ph , J 8.6 Гц), 6.32 к (1H, CH, J 5.4 Гц), 6.81 с (1H, H^6), 7.14 д (1H, H^3 , J 5.4 Гц), 7.18–7.25 м (3 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.29–7.32 м (2 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.51 д (1H, H^2 , J 5.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 18.41 (CH_3), 50.53 (NCH_2), 64.62 (CH), 88.95 (CCl_2), 107.71 (C^6), 111.0 (C^3), 121.11 (C^{6a}), 123.15 (C^5), 126.64 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.32 ($\text{C}_{\text{аром}}$),

128.55 ($C_{\text{аром}}$), 129.43 (C^2), 138.17 ($C_{\text{аром}}$), 146.06 (C^{3a}), 151.36 ($C=O$), 158.56 ($C=O$). Масс-спектр (ХИ, 250°C), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 408 (100) [$M + H$]⁺. $C_{18}H_{15}Cl_2N_3O_2S$. $M_{\text{выч}}$ 407.0262.

4-Бензил-*N'*-(дихлорацетил)-*N'*-изобутил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбогидразид (13) получен по аналогичной для соединения **11** методике из 50 мг (0.154 ммоль) соединения **8** и 45 мг (0.615 ммоль) дихлорацетилхлорида с добавлением 39 мг (0.615 ммоль) DIPEA. Выход 67 мг (52%). Бесцветное маслообразное вещество. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1684, 1631, 1532, 1496, 1474, 1449, 1438, 1393, 1370, 1357, 1263, 1212, 1194, 1178, 1087, 1028, 979, 920, 802, 783, 735, 722. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 0.82 д (3H, CH₃, J 6.8 Гц), 1.07 д (3H, CH₃, J 7.0 Гц), 1.26–1.36 м (2H, CH₂), 2.37–2.43 м (1H, СНMe), 5.83 с (2H, СН₂Ph), 6.14 д (1H, СНCl₂, J 2.5 Гц), 6.87 с (1H, H⁶), 7.18 д (1H, H³, J 5.3 Гц), 7.16–7.17 м (2H_{аром}), 7.23–7.25 м (1H_{аром}), 7.28–7.31 м (2H_{аром}), 7.51 д (1H, H², J 5.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 13.05 (CH₃), 16.07 (CH₃), 30.93 (CH), 50.52 (СН₂Ph), 64.78 (CH₂), 94.89 (СНCl₂), 107.75 (C⁶), 111.02 (C³), 120.90 (C^{6a}), 123.15 (C⁵), 126.58 (C_{аром}), 127.30 (C_{аром}), 128.52 (C_{аром}), 129.47 (C²), 138.17 (C_{аром}), 146.14 (C^{3a}), 152.10 (C=O), 159.23 (C=O). Масс-спектр (ХИ, 250°C), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 438 (439, 440) (100) [$M + H$]⁺. $C_{20}H_{21}Cl_2N_3O_2S$. $M_{\text{выч}}$ 437.0732.

4-Бензил-*N*-[3,3-дихлор-2-(2-фурил)-4-оксоазетидин-1-ил]-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксамид (12) получен аналогично соединению **11** из 0.13 г (0.372 ммоль) соединения **9** [14] и 0.22 г (1.477 ммоль) дихлорацетилхлорида с использованием 0.19 г (1.487 ммоль) DIPEA. Выход 0.1 г (59%). Желтое маслообразное вещество. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1761, 1694, 1631, 1595, 1532, 1496, 1472, 1448, 1436, 1370, 1302, 1259, 1211, 1179, 1088, 1014, 974, 927, 806, 751, 730, 724. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 5.85 д (2H, СН₂Ph), 5.86 с (1H, H²), 6.49 д.д (1H, H⁴_{фурил}, J 1.5, 3.1 Гц), 6.76 д (1H, H³_{фурил}, J 3.3 Гц), 6.89 с (1H, H⁶), 7.15 д (1H, H³, J 5.4 Гц), 7.18 д (1H_{аром}, J 6.3 Гц), 7.26–7.34 м (4H_{аром}), 7.50 д (1H, H², J 5.4 Гц), 7.62 с (1H, H⁵_{фурил}). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 50.80 (NCH₂), 64.65 (C²), 84.17 (CCl₂), 108.00 (C⁶), 110.86 (C³), 111.02

(C⁴_{фурил}), 111.72 (C³_{фурил}), 120.70 (C^{6a}), 123.25 (C⁵), 126.74 (C_{аром}), 127.40 (C_{аром}), 128.60 (C_{аром}), 129.69 (C²), 138.09 (C_{аром}), 144.73 (C⁵_{фурил}), 146.20 (C^{3a}), 151.25 (C²_{фурил}), 158.71 (C=O), 164.40 (C=O). Масс-спектр (ХИ, 250°C), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 460 (461, 462) (76) [$M + H$]⁺, 391 (30) [$M - 2Cl$]⁺, 332 (333, 332) (100). $C_{21}H_{15}Cl_2N_3O_3S$. $M_{\text{выч}}$ 459.0211.

ВЫВОДЫ

На основе гидразида 4-бензилтиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты получены δ -связанные с фрагментом 4-бензил[3,2-*b*]пиррол-5-ила бисгетероциклы и производные лактамной природы. Полученные соединения **3**, **4**, **6** и **10–12** исследуется на предмет обнаружения противотуберкулезной и антибактериальной активностей.

БЛАГОДАРНОСТИ

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

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме № АААА-А20-120012090021-4 госзадания и при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 19-33-90113).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Торосян Седа Арамовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9555-7228>

Нуриахметова Зоя Фазлиахметовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7628-3452>

Востриков Николай Сергеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1782-8675>

Гималова Фануза Арслановна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5176-1227>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Farghaly A.-R., Haider N., Lee D.-H. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, *49*, 799–805. doi 10.1002/jhet.864
2. Schlecker R., Thieme P.C. *Tetrahedron.* **1988**, *44*, 3289–3294. doi 10.1016/S0040-4020(01)85962-7
3. Nagalakshmi G. *Indian J. Pharm. Sci.* **2008**, *70*, 49–55. doi 10.4103/0250-474X.40331

4. Xiao H., Li P., Hu J., Li R., Wu L., Guo D. *Appl. Biochem. Biotechnol.* **2014**, *172*, 2188–2196. doi 10.1007/s12010-013-0657-5.
5. Moulin A., Bibian M., Blayo A.-L., El Habnoui S., Martinez J., Fehrentz J.-A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1809–1827. doi 10.1021/cr900107g
6. Торосян С.А., Нуриахметова З.Ф., Гималова Ф.А., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 1369–1375. doi 10.1134/S1070428020090079
7. Bandy M.R., Mattoo R.H., Rauf A. *J. Chem. Sci.* **2010**, *122*, 177–182. doi 10.1007/s12039-010-0019-6
8. Jin L., Chen J., Song B., Chen Z., Yang S., Li Q., Hu D., Xu R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5036–5040. doi 10.1016/j.bmcl.2006.07.048
9. Dolman S.J., Gosselin F., O’Shea P.D., Davies I.W. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9548–9551. doi 10.1021/jo0618730
10. Mullican M.D., Wilson M.W., Connor D.T., Kostlan C.R., Schrier D.J., Dyer R.D. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1090–1099. doi 10.1021/jm00060a017
11. Berks A.H. *Tetrahedron.* **1996**, *52*, 331–375. doi 10.1016/0040-4020(95)00842-X
12. Агекян А.А., Мкрян Г.Г., Паносян Г.А., Сафарян А.С., Аракелян А.Г., Степанян Г.М. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 283–289. doi 10.1134/S1070428020020177
13. Abdel-Aziz H.A., Hamdy N.A., Farag A.M., Fakhr I.M.I. *J. Chin. Chem. Soc.* **2007**, *54*, 1573–1582. doi 10.1002/JCCS.200700222
14. Торосян С.А., Нуриахметова З.Ф., Гималова Ф.А., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2021**, *57*, 115–120. doi 10.31857/S0514749221010134

Synthesis of 4-Benzylthieno[3,2-*b*]pyrrol Derivatives with Fragments of 1,3,4-Oxadiazol and Azetidinone

S. A. Torosyan, Z. F. Nuriakhmetova, N. S. Vostrikov, and F. A. Gimalova*

*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences,
prosp. Oktyabrya, 69, Ufa, 450054 Russia*

**e-mail: fangim@anrb.ru; fanuza_gimalova@mail.ru*

Received April 28, 2021; revised May 10, 2021; accepted May 12, 2021

The transformations in the hydrazide moiety of 4-benzylthieno[3,2-*b*]pyrrole-5-carbohydrazide lead to the δ -linked with the 4-benzylthieno[3,2-*b*]pyrrol-5-yle fragment *bis*-heterocycles and lactam derivatives.

Keywords: 4-benzyl-4*H*-thieno[3,2-*b*]pyrrole-5-carboxylic acid, hydrazides, 1,3,4-oxadiazols, azetidinone, synthesis

ДЕЦИКЛИЗАЦИЯ β -ЛАКТАМА В РЕАКЦИИ РЕФОРМАТСКОГО (3*R*,4*R*)-3-((1*R*)-1-{{*трет*-бутил(диметил)силил}окси}этил)-4-АЦЕТОКСИАЗЕТИДИН-2-ОНА С ЭТИЛ-4-БРОМ-3-ОКСОПЕНТАНОАТОМ

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

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

Поступила в редакцию: 28.04.2021 г.

После доработки 09.05.2021 г.

Принята к публикации 11.05.2021 г.

В реакции Реформатского (3*R*,4*R*)-3-((1*R*)-1-{{*трет*-бутил(диметил)силил}окси}этил)-4-ацетоксиазетидин-2-она с этил-4-бром-3-оксопентаноатом образующийся итоговый продукт замещения ацетата азетидинона C^2 -карбанионом β -кетозэфира дециклизуется по схеме ретро-аза-Михаэля с образованием ациклического этил-(2*Z*,4*S*,5*R*)-4-(аминокарбонил)-5-{{*трет*-бутил(диметил)силил}окси}-2-пропионилгекс-2-еноата. Последний в условиях постановки Вос-защитной группы трансформируется в соответствующие производные гекс-3-еноата и дигидропиридин-6-она.

Ключевые слова: азетидин-2-он, этил-4-бром-3-оксопентаноат, реакция Реформатского, дециклизация β -лактама, дигидропиридин-6-он, ациклические диениламиды

DOI: 10.31857/S0514749221090111

ВВЕДЕНИЕ

С целью подхода к потенциальному предшественнику карбапенемов **1** [1] мы исследовали реакцию азетидинона **2** [2] с бромэфиром **3** [3] (схема 1). Как известно, подобные реакции замещения в соединении **2** с активированными α -бромэфирами и др. протекают в условиях Реформатского через *in situ* генерируемый циклический имин **4** с последующим присоединением Zn-нуклеофила [4]. Бромэфир **3** представляет собой потенциально амбидентный нуклеофил Реформатского, способный реагировать как C^4 -, так и C^2 -енолят соответственно.

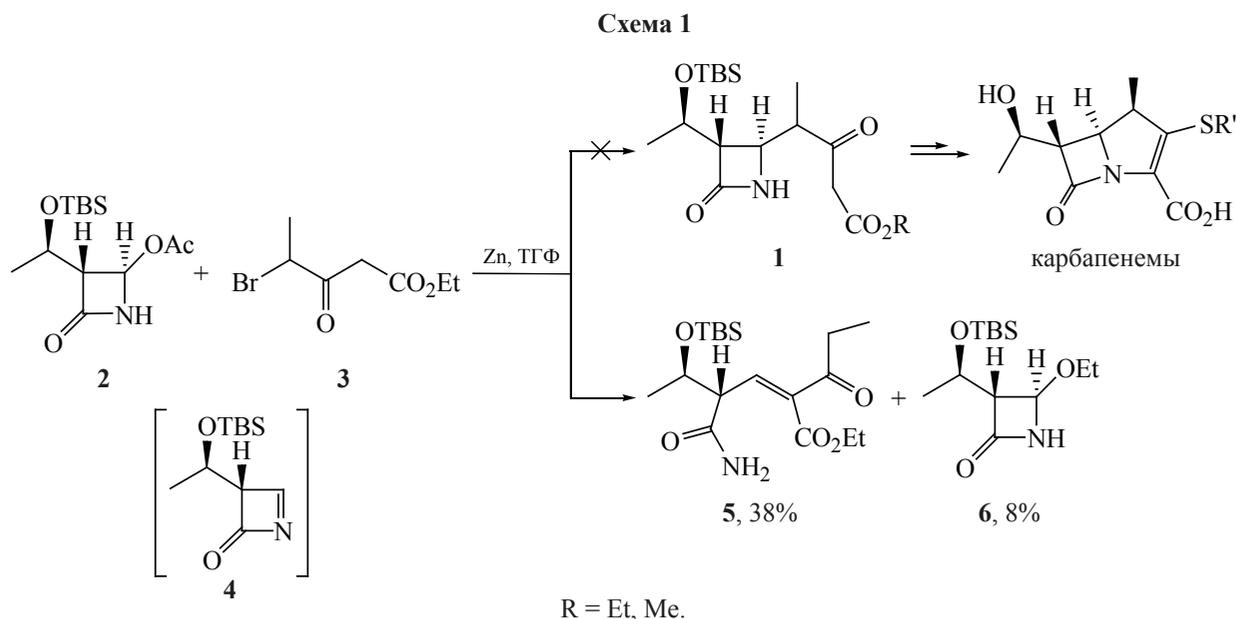
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При экспериментальной проверке в реакции азетидинона **2** с эквимольным количеством

бромэфира **3** в присутствии 1.5 экв Zn в ТГФ ожидаемый продукт алкилирования **1** не обнаружен, получены соединения **5** и **6** [5] (схема 1).

Возможный путь образования соединения **5** представлен на схеме 2. Образующийся из **3** Zn-енолят **A** быстро перегруппировывается в более устойчивый енолят **B**, который и реагирует с иминем **4** с образованием соединения **7**. Последний в условиях реакции претерпевает ретро-распад Михаэля, приводя к ациклическому амиду **5**.

Интересные результаты были получены в реакции постановки Вос-защитной группы в амиде **5**. Вначале нестереоселективно генерируется система 2*E*,*Z*-диенола **8**, из нее 2*E*-изомер этерифицируется Вос-ангидридом с образованием ациклических диениламидов **9–10**, а 2*Z*-изомер циклизу-



ется в производные дигидропиридин-6-она **11**, **12** (схема 3).

Структуры полученных соединений установлены на основании данных спектров ЯМР ^1H , ^{13}C , снятых в режимах DEPT 90 и DEPT 135, а также двумерных корреляционных спектров $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ HSQC, $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ HMBC, $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ COSY и $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ NOESY. В амине **5** наблюдаемое NOE-взаимодействие протона при двойной связи с протонами CH_2 групп при кетонной группе указывают на *Z*-расположение заместителей. В NOESY спектре соединения **9** наблюдаются NOE кросс-пики δ_{H} 1.46/6.85, 6.54/1.43 и 7.24/0.88 м.д., что согласно проведенным отнесениям соответствует структуре с *2E*-, *3E*-конфигурацией двойных связей. Основные NOE взаимодействия протонов в соединении **10** показаны на рисунке.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрофотометре «IR Prestige-21 Shimadzu» (Япония) в пленке или в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре «Bruker AVANCE-500» (Германия) [рабочие частоты 500.13 (^1H) и 125.77 (^{13}C) МГц] в CDCl_3 , $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$. В спектре ЯМР ^{13}C за внутренний стандарт принято значение сигналов CDCl_3 , $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ (δ_{C} 77.00, 28.83 м.д.) в спектре ЯМР ^1H за внутренний стандарт принято значение сигналов остаточных протонов в CDCl_3 , $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ (δ_{H} 7.27, 2.07 м.д.). Масс-спектры ионизации электрораспылением (ИЭР, ESI [electrospray ionization]) были получены на ВЭЖХ-масс-спектрометре LCMS-2010EV (Shimadzu) (Япония) (шприцевой ввод, раствор образца в хлороформе/ацетонитриле при расходе 0.1 мл/мин, элюент –

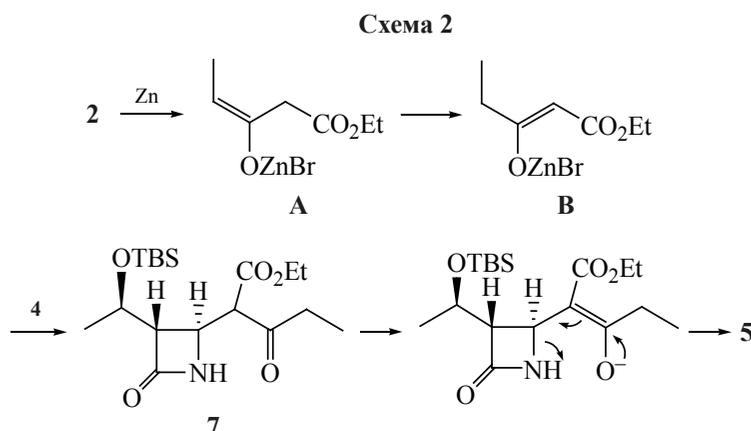
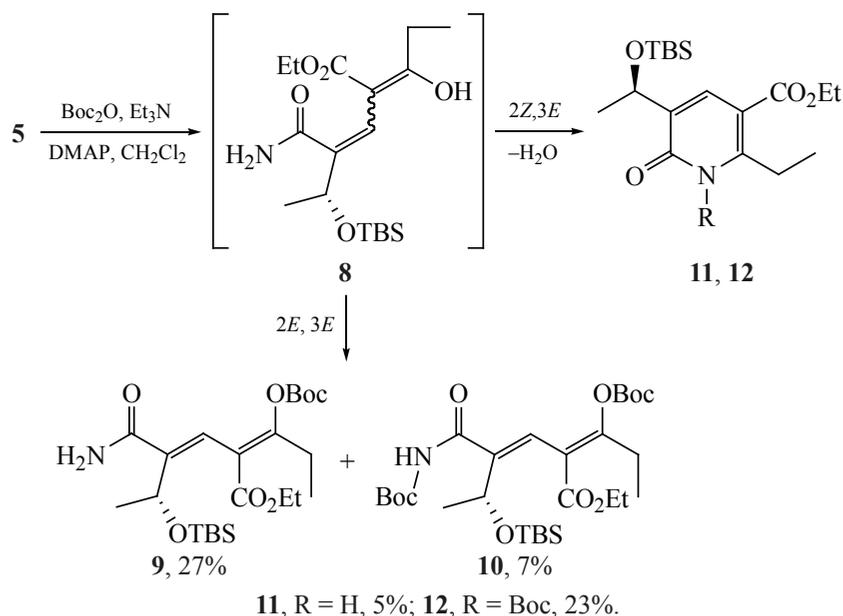


Схема 3

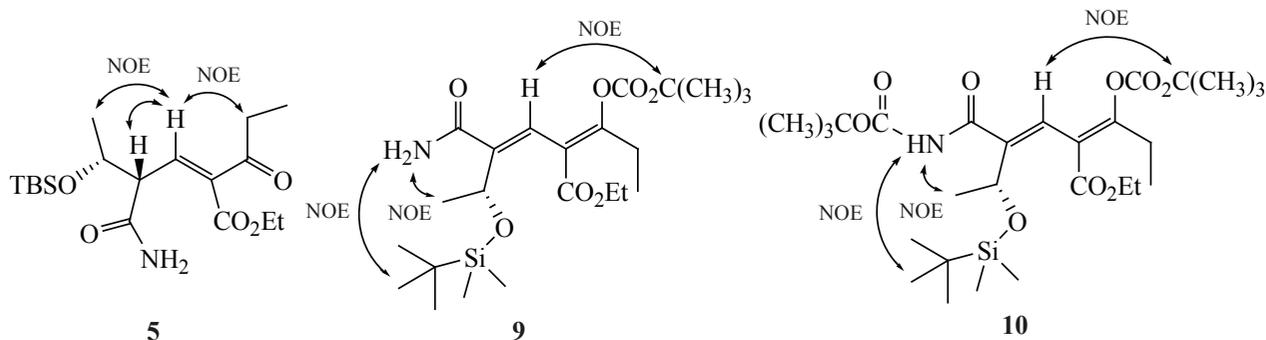


ацетонитрил–вода, 95:5) в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов при потенциале игольчатого ионизирующего электрода 4.5 и –3.5 кВ соответственно. Температура капилляра интерфейса 250°C, скорость потока небулизирующего (распыляющего) газа (азот) 1.5 л/мин для ХИАД. Углы вращения измерены на приборе «Perkin-Elmer 341 М» (США). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе «Euro-EA 3000» (Италия). Ход реакции контролировали методом ТСХ на пластинках «Сорбфил» (Россия) с обнаружением веществ смачиванием пластинок раствором анисового альдегида и серной кислоты в этаноле с последующим нагреванием при 120–150°C. Продукты синтеза выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле фирмы Macherey-Nayel (Германия) (30–60 г адсорбента на 1 г ве-

щества). Очистка растворителей осуществлена по стандартным методикам [6].

Zn-Промотирующая реакция азетидин-2-она (2) с этил-4-бром-3-оксопентаноатом (3). Смесь 0.25 г (0.89 ммоль) азетидинона (2), 0.20 г (0.89 ммоль) бромида 3, 0.09 г (1.34 ммоль) Zn в 10 мл абс. ТГФ перемешивали 12 ч (ТСХ). Реакционную смесь отфильтровывали, упаривали. После очистки остатка с помощью колоночной хроматографии на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 3:1) выделяли 0.12 г (38%) амина 5, 0.02 г (8%) лактама 6 [5].

Этил-(2Z,4S,5R)-4-(аминокарбонил)-5-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-2-пропионилгекс-2-еноат (5). Светло-желтое маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} -42^\circ$ (*c* 0.33, CH₂Cl₂). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3428, 3345, 3191, 1724, 1686,



Основные NOE взаимодействия в соединениях 5, 9, 10

1624, 1472, 1378, 1253, 1217, 1095, 1024. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 0.084 с (6H, CH_3), 0.87 с (9H, CH_3), 1.04 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.17 д (3H, CH_3 , J 6.1 Гц), 1.28 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.68 д.к (1H, CH^A , J 7.2, 17.7 Гц), 2.75 д.к (1H, CH^B , J 7.2, 17.7 Гц), 3.37 д.д (1H, H^4 , J 5.5, 10.8 Гц), 4.26 к (2H, OCH_2 , J 7.1 Гц), 4.33 д.к (1H, CHOTBS , J 6.1, 5.5 Гц), 6.56 уш.с (1H, NH), 6.81 уш.с (1H, NH), 7.02 д (1H, H^3 , J 10.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ , м.д.: -4.58 (CH_3), -4.11 (CH_3), 8.16 (CH_3), 14.53 (CH_3), 18.59 ($\text{C}_q\text{-Si}$), 22.50 (CH_3), 26.27 (CH_3), 26.34 (CH_3), 32.80 (CH_2), 55.98 (C^4), 61.86 (OCH_2), 70.74 (CHOTBS), 139.61 (C^2), 143.60 (C^3), 167.00 ($\text{C}=\text{O}$), 171.98 ($\text{C}=\text{O}$), 198.15 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 372 (100) [$M + \text{H}$] $^+$, 328 (33) [$M - \text{OC}_2\text{H}_5 + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 58.31; Н 8.82; N 3.84; Si 7.41. $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{Si}$. Вычислено, %: С 58.19; Н 8.95; N 3.77; Si 7.56.

(3R,4R)-3-((1R)-1-[[трет-Бутил(диметил)силлил]окси]этил)-4-этоксизетидин-2-он (6). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3204, 1761, 1716, 1650, 1477, 1373, 1251, 1110, 1069. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 0.074 с (3H, CH_3), 0.092 с (3H, CH_3), 0.88 с (9H, CH_3), 1.18 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 1.24 д (3H, CH_3 , J 6.3 Гц), 2.90 д.д (1H, H^3 , J 1.1, 4.5 Гц), 3.53 д.к (1H, OCH^A , J 7.1, 9.3 Гц), 3.59 д.к (1H, OCH^B , J 7.1, 9.3 Гц), 4.14 д.к (1H, CHOTBS , 4.5, 6.3 Гц), 5.03 д (1H, H^4 , J 1.1 Гц), 8.02 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ , м.д.: -4.83 (CH_3), -4.13 (CH_3), 15.50 (CH_3), 18.52 ($\text{C}_q\text{-Si}$), 22.75 (CH_3), 26.16 (CH_3), 63.98 (OCH_2), 65.61 (C^3), 66.35 (CHOTBS), 80.92 (C^4), 167.66 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 230 (100) [$M - \text{OC}_2\text{H}_5 + \text{H}$] $^+$, 222 (50) [$M + \text{H}$] $^+$, 157 (37).

Функционализация амина 5 в условиях $\text{Woc}_2\text{O}-\text{Et}_3\text{N}-\text{DMAP}$. К раствору 0.10 г (0.27 ммоль) амида **5** в 7 мл безводном CH_2Cl_2 добавляли 0.12 г (0.54 ммоль) Woc_2O , 3 мг (0.027 ммоль) DMAP, 0.09 мл (0.68 ммоль) NEt_3 . Реакционную смесь перемешивали 5 ч (ТСХ). После упаривания растворителя в вакууме и очистки остатка с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 7:1→3:1) выделяли 0.034 г (27%) соединения **9**, 0.01 г (7%) соединения **10**, 0.005 г (5%) соединения **11** и 0.028 г (23%) соединения **12**.

Этил-(2E,3E,5R)-4-(аминокарбонил)-2-{1-[[трет-бутоксикарбонил]окси]пропилиден}-

5-[[трет-бутил(диметил)силлил]окси]гекс-3-еноат (9). Бесцветное маслообразное вещество. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +50^\circ$ (c 1.0, CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3419, 3181, 1763, 1722, 1682, 1626, 1604, 1463, 1371, 1235, 1147, 1126, 1003. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 0.04 с (3H, CH_3), 0.086 с (3H, CH_3), 0.88 с (9H, CH_3), 1.14 т (3H, CH_3 , J 7.6 Гц), 1.27 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 1.43 д (3H, CH_3 , J 6.5 Гц), 1.46 с (9H, CH_3), 2.66 д.к (1H, CH^A , J 7.6, 14.5 Гц), 2.81 д.к (1H, CH^B , J 7.6, 14.5 Гц), 4.23 к (2H, OCH_2 , J 7.1 Гц), 4.67 к (1H, CHOTBS , J 6.5 Гц), 6.54 уш.с (1H, NH_2), 6.85 с (1H, H^3), 7.24 уш.с (1H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ , м.д.: -5.83 (CH_3), -5.77 (CH_3), 10.85 (CH_3), 13.53 (CH_3), 17.57 ($\text{C}_q\text{-Si}$), 21.37 (CH_3), 25.19 (CH_3), 25.39 (CH_2), 26.81 (CH_3), 60.95 (OCH_2), 66.21 (CHOTBS), 83.63 ($\text{C}_q\text{-Woc}$), 118.15 (C^2), 127.29 (C^3), 139.30 (C^4), 149.08 ($\text{C}=\text{O}$), 161.29 (C^1), 165.48 ($\text{C}=\text{O}$), 166.63 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 472 (70) [$M + \text{H}$] $^+$, 240 (70), 223 (100). Найдено, %: С 58.69; Н 8.59; N 2.78; Si 5.99. $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{NO}_7\text{Si}$. Вычислено, %: С 58.57; Н 8.76; N 2.97; Si 5.95.

Этил-(2E,3E,5R)-4-[[трет-бутоксикарбонил]амино]карбонил}-2-{1-[[трет-бутоксикарбонил]окси]пропилиден}-5-[[трет-бутил(диметил)силлил]окси]-гекс-3-еноат (10). Светло-желтое маслообразное вещество. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +48^\circ$ (c 0.5, CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3292, 1781, 1763, 1718, 1617, 1507, 1369, 1316, 1248, 1235, 1145, 1128, 1069. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 0.068 с (3H, CH_3), 0.14 с (3H, CH_3), 0.94 с (9H, CH_3), 1.15 т (3H, CH_3 , J 7.5 Гц), 1.28 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 1.42 д (3H, CH_3 , J 6.5 Гц), 1.46 с (9H, CH_3), 1.47 с (9H, CH_3), 2.69 д.к (1H, CH^A , J 7.5, 14.9 Гц), 2.85 д.к (1H, CH^B , J 7.5, 14.9 Гц), 4.24 к (2H, OCH_2 , J 7.1 Гц), 4.67 к (1H, OCH-OTBS , J 6.5 Гц), 6.86 с (1H, $\text{CH}=\text{}$), 9.85 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ , м.д.: -5.01 (CH_3), 11.70 (CH_3), 14.41 (CH_3), 18.37 ($\text{C}_q\text{-Si}$), 22.19 (CH_3), 26.05 (CH_3), 26.33 (CH_2), 27.68 (CH_3), 28.21 (CH_3), 62.06 (OCH_2), 66.79 (CHOTBS), 81.64 ($\text{C}_q\text{-Woc}$), 84.92 ($\text{C}_q\text{-Woc}$), 118.40 (C^2), 130.96 (C^3), 139.23 (C^4), 149.56 ($\text{C}=\text{O}$), 149.83 ($\text{C}=\text{O}$), 163.32 (C^1), 164.26 ($\text{C}=\text{O}$), 165.89 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 570 (31) [$M - \text{H}$] $^-$, 506 (93), 338 (100). Найдено, %: С 58.98; Н 8.51; N 2.58; Si 4.84. $\text{C}_{28}\text{H}_{49}\text{NO}_9\text{Si}$. Вычислено, %: С 58.82, Н 8.64, N 2.45, Si 4.91.

Этил-5-((1R)-1-[[трет-бутил(диметил)силлил]окси]этил)-2-этил-6-оксо-1,6-дигидропири-

дин-3-карбоксилат (11). Белые кристаллы, т.пл. 114–115°C. $[\alpha]_D^{20} +38^\circ$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1718, 1643, 1462, 1220, 1103. Спектр ЯМР ¹H (ацетон-*d*₆), δ , м.д.: 0.037 с (3H, CH₃), 0.10 с (3H, CH₃), 0.94 с (9H, CH₃), 1.32 т (3H, CH₃, *J* 7.5 Гц), 1.36 т (3H, CH₃, *J* 7.2 Гц), 1.39 д (3H, CH₃, *J* 6.2 Гц), 3.05 д.к (1H, CH^A, *J* 7.5, 13.4 Гц), 3.15 д.к (1H, CH^B, *J* 7.5, 13.4 Гц), 4.27 д.к (1H, OCH^A, *J* 7.2, 10.8 Гц), 4.33 д.к (1H, OCH^B, *J* 7.2, 10.8 Гц), 4.96 к (1H, СНОТВС, *J* 6.2 Гц), 8.25 с (1H, H⁴), 12.2 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ацетон-*d*₆), δ , м.д.: -5.04 (CH₃), -4.79 (CH₃), 13.59 (CH₃), 14.19 (CH₃), 18.17 (C_q-Si), 23.86 (CH₃), 25.64 (CH₂), 25.84 (CH₃), 60.71 (OCH₂), 65.38 (СНОТВС), 108.46 (C³), 133.32 (C⁵), 137.50 (C⁴), 155.52 (C²), 163.14 (C=O), 164.91 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 354 (75) [*M* + H]⁺, 263 (37), 222 (100). Найдено, %: С 61.29; Н 8.73; N 3.79; Si 7.99. C₁₈H₃₁NO₄Si. Вычислено, %: С 61.15; Н 8.84; N 3.96; Si 7.94.

1-трет-Бутил-3-этил-5-((1R)-1-{трет-бутил(диметил)силил}окси)этил-2-этил-6-оксопиридин-1,3(6H)-дикарбоксилат (12). Бесцветное маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} +55^\circ$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1763, 1726, 1566, 1463, 1370, 1257, 1233, 1140, 1103. Спектр ЯМР ¹H (ацетон-*d*₆), δ , м.д.: 0.004 с (3H, CH₃), 0.10 с (3H, CH₃), 0.93 с (9H, CH₃), 1.23 т (3H, CH₃, *J* 7.5 Гц), 1.33 т (3H, CH₃, *J* 7.2 Гц), 1.37 д (3H, CH₃, *J* 6.3 Гц), 1.54 с (9H, CH₃), 3.08 м (2H, CH₂), 4.37 м (2H, OCH₂), 5.04 к (1H, СНОТВС, *J* 6.3 Гц), 8.49 с (1H, H⁴). Спектр ЯМР ¹³C (ацетон-*d*₆), δ , м.д.: -5.79 (CH₃), -5.68 (CH₃), 12.86 (CH₃), 13.56 (CH₃), 17.79 (C_q-Si), 24.80 (CH₃), 25.27 (CH₃), 26.80 (CH₃), 28.84 (CH₂), 60.98 (OCH₂), 64.83 (СНОТВС), 83.86 (C_q-Вос), 124.07 (C³), 130.12 (C⁵), 139.43 (C⁴), 149.98 (C=O), 154.85 (C²), 162.38 (C=O), 165.38 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 354 (37), 263 (37), 222 (100). Найдено, %: С 60.73; Н 8.79; N 3.21; Si 6.11. C₂₃H₃₉NO₆Si. Вычислено, %: С 60.89; Н 8.67; N 3.09; Si 6.19.

ВЫВОДЫ

В реакции Реформатского ацетоксиазетидин-2-она **2** с бромэфиром **3** образующийся β-кетэфир дециклизуется по схеме ретро-аза-Михаэля с образованием ациклического амида **5**. В целом, примеры N–C⁴ раскрытия кольца β-лактама немногочисленны [7–9]. Обычный путь раскрытия

кольца β-лактама в карбапенемах включает атаку нуклеофила по амидному карбонилу с последующим разрывом N–CO связи [10, 11]. Разрушающее действие β-лактамаз на карбапенемы также начинается с разрыва N–CO связи в фрагменте β-лактама [12]. Ранее мы наблюдали необычную N–C⁴ дециклизацию производного азетидинона в подходах к карбапенемам [13]. Представляет интерес механизм описанного N–C⁴-раскрытия. Движущей силой перехода является снятие стерической загруженности в варианте ретро-аза-Михаэля.

БЛАГОДАРНОСТИ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Endo M., Droghini R. *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 1400–1404. doi 10.1139/v88-226
2. Berks A.H. *Tetrahedron.* **1996**, *52*, 331–375. doi 10.1016/0040-4020(95)00842-X
3. Валиуллина З.Р., Хасанова Л.С., Галеева А.М., Селезнева Н.К., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 1762–1767. [Valiullina Z.R., Khasanova L.S., Galeeva A.M., Selezneva N.K., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1726–1730.] doi 10.1134/S1070428019110137
4. Kondo K., Seki M., Kuroda T., Yamanaka T., Iwasaki T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2877–2884. doi 10.1021/jo961866j
5. Kita Y., Shibata N., Yoshida N., Tohjo T. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 1044–1046. doi 10.1248/cpb.40.1044

6. Гордон А., Форд Р. *Спутник химика*. М.: Мир, **1976**.
7. Murayama T., Yoshida A., Kobayashi T., Miura T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2271–2274. doi 10.1016/0040-4039(94)85196-4
8. Alcaide B., Amendros P., Cabrero G., Ruiz P.M. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 10761–10768. doi 10.1016/j.tet.2012.02.062
9. Mori M., Oida S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1993**, *3*, 2389–2392. doi 10.1016/S0960-894X(01)80961-6
10. Валиуллина З.Р., Галеева А.М., Лобов А.Н., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 290–295. [Valiullina Z.R., Galeeva A.M., Lobov A.N., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 287–291.] doi 10.1134/S1070428020020189
11. Rao V.S., Fung-Tomc J.C., Desiderio J.V. *J. Antibiot.*, **1993**, *46*, 167–176. doi 10.7164/antibiotics.46.167
12. Worthington R.J., Melander C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4207–4213. doi 10.1021/jo400236f
13. Валиуллина З.Р., Хасанова Л.С., Селезнева Н.К., Спирихин Л.В., Белоконь Ю.Н., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 1019–1026. [Valiullina Z.R., Khasanova L.S., Selezneva N.K., Spirikhin L.V., Belokon Yu.N., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1023–1030.] doi 10.1134/S1070428018070096

Decyclization of β -Lactam in the Reformatsky Reaction of (3*R*,4*R*)-3-((1*R*)-1-{{*tert*-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}ethyl)-4-acetoxy-azetidin-2-one with Ethyl 4-brom-3-oxopentanoat

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

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

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

Received April 28, 2021; revised May 9, 2021; accepted May 11, 2021

In Reformatsky's reaction of (3*R*,4*R*)-3-((1*R*)-1-{{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy}ethyl)-4-acetoxyazetidin-2-one with ethyl 4-bromo-3-oxopentanoate, the resulting product of substitution of azetidinone acetate with C²-carbanion of β -ketoester is decyclized according to the retro-aza-Michael scheme with the formation of acyclic ethyl (2*Z*,4*S*,5*R*)-4-(aminocarbonyl)-5-{{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy}-2-propionylhex-2-enoate. The latter, under the conditions of setting the Boc-protecting group, is transformed into the corresponding derivatives of hex-3-enoate and dihydropyridin-6-one.

Keywords: azetidin-2-one, ethyl 4-bromo-3-oxopentanoate, Reformatsky reaction, decyclization of β -lactam, dihydropyridin-6-one, acyclic dienyl amides

ПРЕВРАЩЕНИЯ ЭТАНОЛА В УСЛОВИЯХ ОБРАЗОВАНИЯ ЕГО СУПЕРКРИТИЧЕСКИХ ФЛЮИДОВ

© 2021 г. В. Б. Вольева^{а, *}, Е. В. Коверзанова^б, М. Н. Овсянникова^а, А. В. Рыжакова^а,
Ф. М. Гумеров^с, Р. А. Усманов^с, Д. Д. Ункпатэн^с

^а ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН»,
Россия, 119334 Москва, ул. Косыгина, 4

^б ФГБУН «Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова РАН»,
Россия, 119991 Москва, ул. Косыгина, 4

^с ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет»,
Россия, 420015 Казань, ул. Карла Маркса, 68
*e-mail: violetta.voleva@gmail.com

Поступила в редакцию 09.04.2021 г.

После доработки 20.04.2021 г.

Принята к публикации 22.04.2021 г.

В настоящее время в рамках суб- и суперкритических флюидных (СКФ) технологий разрабатывается новый подход к синтезу биодизеля без свободного глицерина, основанный на применении СКФ-этанола в качестве активной среды для трансэтерификации триглицеридов. Его характерной особенностью является липофилизация освобождающегося глицерина *in situ* с образованием совместимых с биодизельной средой продуктов. Для понимания механизма этого процесса исследована возможность собственных превращений СКФ-этанола. В образцах этанола, прошедших через условия СКФ, зарегистрирован набор соединений, связанных между собой цепью редокс-реакций и конденсаций, начиная с диэтилацетала ацетальдегида. Ацеталь и его более высокие гомологи могут играть роль ловушек глицерина, превращая его в липофилизованные продукты. В ходе исследования обнаружен также ряд новых реакций и получены соединения, специфичные для СКФ-условий.

Ключевые слова: этанол, суперкритические флюиды, биодизель, липофилизация глицерина, диалкилацетали альдегидов, редокс-реакции, конденсация, циклические ацетали вицинальных диолов

DOI: 10.31857/S0514749221090123

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в химическое производство интенсивно внедряются суперкритические флюидные технологии. Это позволяет сократить время практически важных процессов, отказаться во многих случаях от применения катализаторов, обеспечить соответствие экологическим требованиям и в целом увеличить экономичность производства.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Этанол является важнейшим видом жидкого биотоплива, используемым как индивидуально, так и в составе топливных композиций. Кроме

того, этанол используется в качестве активной среды для осуществления различных процессов. Так, в практику внедряется метод синтеза биодизеля, альтернативный традиционному, заключающийся в переэтерификации триглицеридов этанолом в условиях образования его суперкритических флюидов (СКФ). Основным преимуществом нового метода является липофилизация освобождающегося глицерина непосредственно в ходе процесса, что может снять общую проблему утилизации биодизельного глицерина, обеспечивая однородность смеси этилкарбоксилатов и производных глицерина [1, 2]. Для выяснения механизма их образования необходимо в первую очередь исследовать

Таблица 1. Данные ГЖХ-анализа состава продуктов превращения СКФ-этанола

Соединение	Название	Время выхода, мин
1	Диэтилацеталь ацетальдегида	1.43
2	Пропиленгликоль	1.67
3	2-Гексанон	2.11
4	2-Гексанол	2.33
5	Диэтилацеталь <i>цис</i> -кетонового альдегида	2.80
6	Этил-бутил-ацеталь ацетальдегида (стереоизомеры)	3.26 и 3.84
7	Диэтилацеталь масляного альдегида	3.67
8	Этилбутират	4.38
9	Бутиловый эфир пропиленгликоля	5.81
10	2-Пропил-4-метилдиоксолан-1,3	7.15
11	Диэтил- <i>орто</i> -бутират	9.10

довать возможность собственных превращений СКФ-этанола. Соответствующие эксперименты проведены с хроматографически чистым этанолом в условиях с оптимальными для синтеза биодизеля параметрами: температура 380°C, давление 30 кбар, время пребывания в реакторе 30 мин. В прошедших через указанные условия образцах методом хроматомасс-спектрометрии и ЯМР обнаружены диэтилацеталь ацетальдегида (**1**) с содержанием 1.5–2%, а также ряд других соединений, полученных в результате цепи окислительно-восстановительных реакций и конденсаций, с выходами, не превышающими долей процента (табл. 1).

Обнаружены также следы эфиров более высоких кислот. Участие последних снижается при повышении температуры до 400°C, по-видимому, за счет нового типа декарбоксилирования через диэтил-*орто*-карбоксилаты типа **11**¹ (схема 1).

Маркером такого декарбоксилирования является диэтилкарбонат **12**, зарегистрированный в образцах, полученных при температуре выше 380°C (схема 2). По-видимому, этот процесс обрывает развитие гомологизации до производных более высоких кислот.

Кроме того, ацетали альдегидов, играющие ведущую роль в развитии цепи указанных превра-

щений, инактивируются при температурах выше 380°C за счет образования циклических тримеров-триоксанов **13** (схема 3).

Среди обнаруженных соединений имеются такие, образование которых требует специального рассмотрения. К ним относится, в частности, смешанный этилбутилацеталь ацетальдегида **6**. Наиболее вероятный путь его образования – внутримолекулярный окислительно-восстановительный процесс, аналогичный известной реакции Пондорфа–Мейервейна–Верлея [4], с 1,3-миграцией гидрид- и этоксид-ионов в ацетале **7** (схема 4).

Хроматографически зарегистрированы 2 стереоизомера ацетала **6**.

Образование диалкил-*орто*-карбоксилатов типа **11** включает две возможности – прямое окисление ацеталей альдегидов, с чем согласуется отсутствие в реакционных смесях свободных кислот (путь *a*) (схема 5), и присоединение молекулы спирта по карбонильной группе алкилкарбоксилатов (путь *b*). Ранее такой процесс был зарегистрирован в ходе превращения стандартного образца этилбутирата в СКФ-этаноле [1]. Образование неполных ортоэфиров – диалкил-*орто*-карбоксилатов, промежуточных соединений для перехода альдегидов в производные родственных кислот, является, по-видимому, специфичным для СКФ-

¹ Впервые диэтил-*орто*-бутират (**11**) зарегистрирован при этерификации масляной кислоты СКФ-этанола [3].

Схема 1

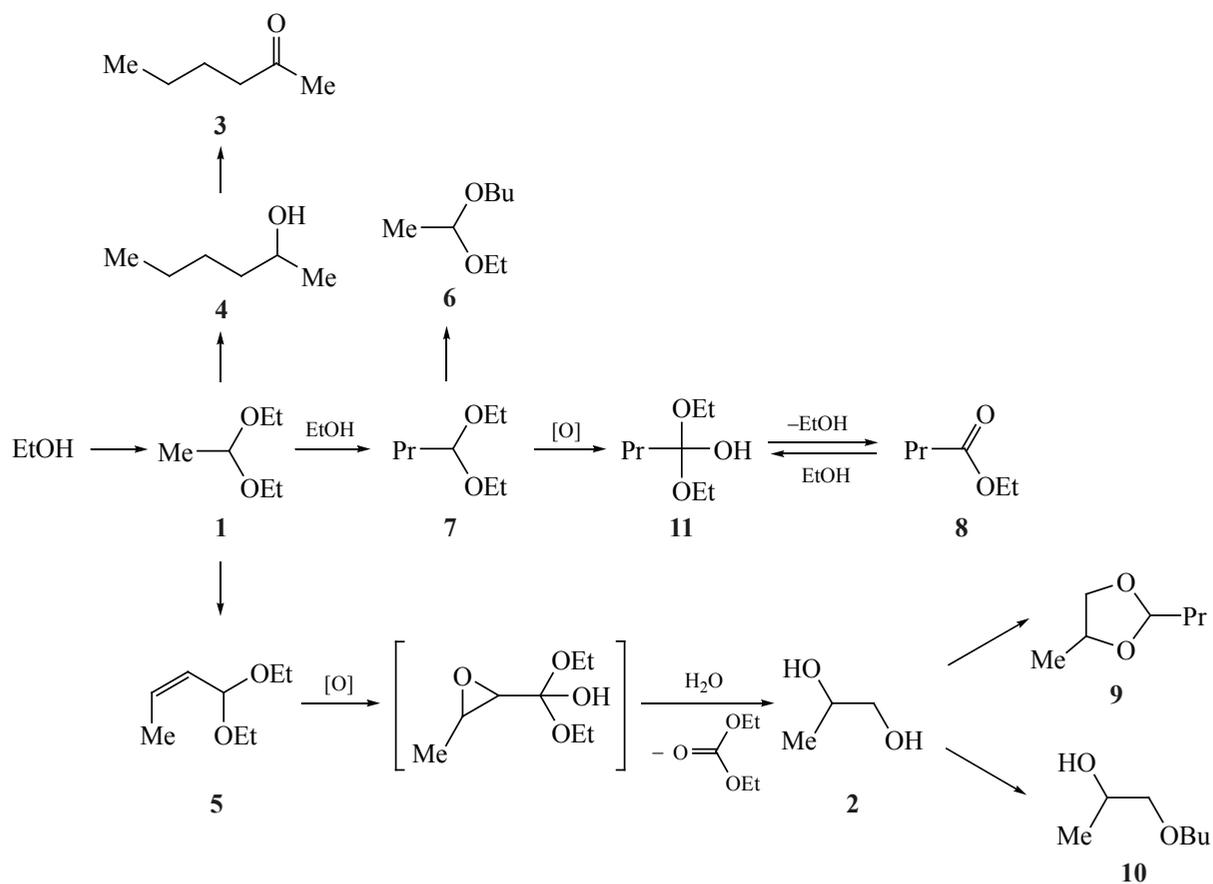


Схема 2

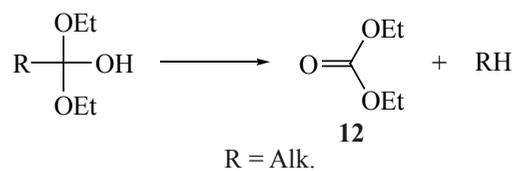


Схема 3

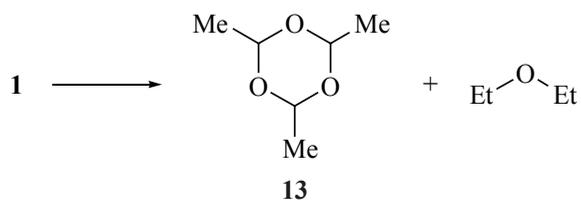


Схема 4

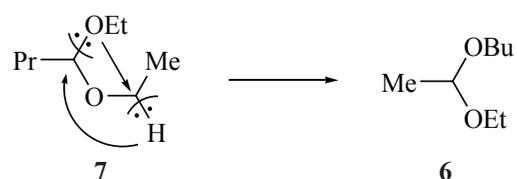
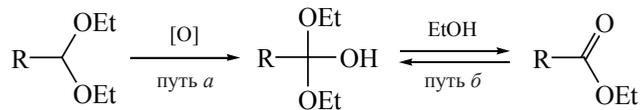
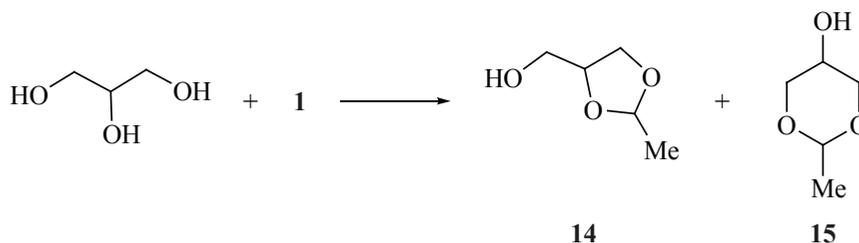


Схема 5



R = Alk.

Схема 6



условий процессом. Двойное окисление ацетала **5** с последующим декарбоксилированием и раскрытием оксиранового цикла объясняет наличие в реакционных смесях пропиленгликоля **2** (схема 1).

Поскольку ацетали альдегидов должны играть важную роль в превращениях глицерина с закрытием гидроксильных групп, температуру 380°C можно считать оптимальной для липофилизации глицерина в СКФ-этаноле. Для СКФ-экспериментов с бинарной смесью этанол–глицерин остальные параметры сохранены. Обнаружены ожидаемые изомерные циклические ацетали: 2-метил-4-гидроксиметилдиоксолан-1,3 (**14**) и 2-метил-5-гидроксидиоксан-1,3 (**15**), естественные продукты взаимодействия глицерина с ацеталем **1**, генерируемым из этанола (схема 6).

Помимо ацеталей **14** и **15**, обнаружена также группа структурно родственных соединений **16**, в масс-спектрах которых присутствует тот же, что и в ацеталах **14** и **15**, набор осколочных ионов с m/z

57, 85, 103, 117 и 145. Естественно предположить, что эту группу составляют циклические ацетали, образованные в результате конденсации глицерина с более высокими гомологами ацетала **1**.

В реакционной массе присутствуют моноалкиловые эфиры глицерина и пропиленгликоля, образование которых можно связать с редокс-превращениями соответствующих циклических ацеталей (схема 7). Превращение циклического ацетала в алкиловый эфир может поддерживать цепочку окисления этанола в ацеталь **1**.

Редокс-диспропорционирование циклических ацеталей, наряду с прямым алкилированием спиртом, – альтернативные пути образования простых и сложных моноэфиров диолов в СКФ-процессе (схема 8).

В СКФ-процессе образуется многокомпонентная смесь липофилизированных производных глицерина, совместимых с биодизельными алкилкарбонатами (табл. 2).

Схема 7

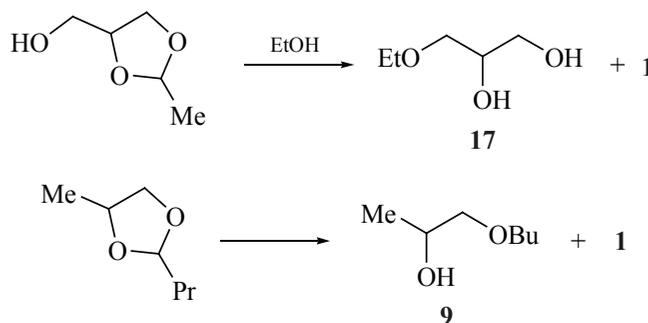
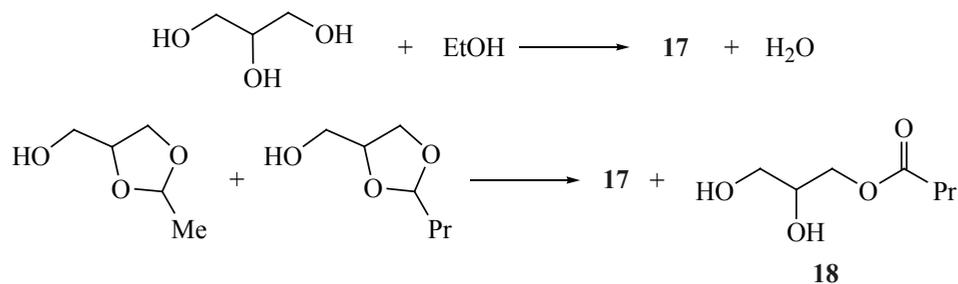


Схема 8



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker Avance 500 (страна производитель: Германия, 2010 г.) в растворе CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. Хроматомасс-спектрометрический анализ образцов проводили на комплексе приборов, включающем газовый хроматограф Trace-1310 (страна производитель: США, 2012 г.) и масс-спектрометрический детектор ISQ (страна производитель: США, 2012 г.) [3]. Идентификацию компонентов смеси проводили сравнением масс-спектров полученных хроматографических пиков с масс-спектрами электронной базы данных NIST-2011 и на основании закономерностей фрагментации органических соединений при электронном ударе. Анализ реакционных смесей проводили также методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе гексан–эфир, 1:1, с использованием эталонов – стандартных образцов.

Эксперименты с участием суперкритических флюидов этанола осуществляли на установке периодического действия, снабженной датчиками температуры и давления, сконструированной и

изготовленной в Казанском национальном исследовательском технологическом университете [5].

Этанол перегоняли над CaH_2 . В реактор загружали 40 мл этанола или смеси этанол–глицерин, 20:1 по объему. Диэтилацетали уксусного и масляного альдегидов получали кипячением альдегида в избытке сухого этанола в присутствии конц. H_2SO_4 (0.1 масс %). Для поглощения выделяющейся воды использовали молекулярные сита с емкостью по воде 16–18%. Эталонные образцы циклических ацеталей, образующихся при взаимодействии глицерина с диэтилацеталами уксусного и масляного альдегидов, получали согласно методу [6]. В работе использованы коммерчески доступные соединения ACROS organics.

ВЫВОДЫ

Этанол в условиях образования его СКФ претерпевает автопревращения в цепи окислительно-восстановительных реакций и конденсаций. Образующиеся продукты способны участвовать в липофилизации биодизельного глицерина при проведении переэтерификации триглицеридов в СКФ-этанол.

Таблица 2. Данные ГЖХ-анализа состава продуктов превращения смеси глицерин–СКФ-этанол

Соединение	Название	Время выхода, мин
1	Ацеталь	1.43
14	2-Метил-4-гидроксиметилдиоксолан-1,3 (стереоизомеры)	3.34 и 3.64
15	2-Метил-5-гидроксидиоксан-1,3	3.92
17	Моноэтиловый эфир глицерина	4.52
18	Монобутират глицерина	4.73
19	Диэтил-орто-ацетат	6.96
11	Диэтил-орто-бутират	9.06
16	2-Алкилзамещенные гомологи ацеталей 14 и 15	10.63, 10.73, 10.82, 10.88, 11.02

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Вольева Виолетта Борисовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7034-7486>

Коверзанова Елена Витальевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3861-8549>

Овсянникова Маргарита Николаевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6263-4031>

Рыжакова Анастасия Владимировна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5063-0065>

Гумеров Фарид Мухамедович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3806-2165>

Усманов Рустем Айтуганович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7007-0328>

Ункпатэн Денъон Дебор, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9506-4829>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гумеров Ф.М., Усманов Р.А., Мазанов С.В., Габитова А.Р., Мифтахова Л.Х., Габитов Р.Р., Бикташ Ш.А., Газизов Р.А., Габитов Ф.Р., Зарипов З.И., Курдюков А.И., Абдулагатов И.М., Варфоломеев С.Д., Вольева В.Б., Габитов И.Р., Шамсетдинов Ф.Н., Билалов Т.Р., Никитин В.Г., Каралин Э.А., Мингулов И.Г., Шаповалов Ю.А. *Биодизельное топливо. Переэтерификация в сверхкритических флюидных условиях*. Ред. Проф. Гумеров Ф.М. Монография. Казань: Издательство ООО «Инновационно-издательский дом «Бутлеровское наследие». **2017**.
2. Вольева В.Б., Белостоцкая И.С., Комиссарова Н.Л., Коверзанова Е.В., Курковская Л.Н., Усманов Р.А., Гумеров Ф.М. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 935–938. [Vol'eva V.B., Belostotskaya I.S., Komissarova N.L., Koverzanova E.V., Kurkovskaya L.N., Usmanov R.A., Gumerov F.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 915–917.] doi 10.1134/S1070428015070039
3. Вольева В.Б., Варфоломеев С.Д., Комиссарова Н.Л., Малкова А.В., Овсянникова М.Н., Коверзанова Е.В., Макаров Г.Г., Усманов Р.А., Гумеров Ф.М. *Аналитика*. **2017**, *2*, 30–35. doi 10.22184/2227-572X.2017.33.2.30.35
4. Вацуру К.В., Мищенко Г.Л. *Именные реакции в органической химии*. **1976**, 272–273.
5. Мазанов С.В., Усманов Р.А., Габитов Р.Р., Гумеров Ф.М. Пат. 156632 (**2015**). РФ. *Б.И.* **2015**, № 31.
6. Овсянникова М.Н., Вольева В.Б., Белостоцкая И.С., Комиссарова Н.Л., Малкова А.В., Курковская Л.Н. *Хим.-фарм. ж.* **2013**, *47*, 18–21. [Ovsyannikova M.N., Vol'eva V.B., Belostotskaya I.S., Komissarova N.L., Malkova A.V., Kurkovskaya L.N. *Pharm. Chem. J.* **2013**, *47*, 142–145.] doi 10.1007/s11094-013-0913-6

Transformations of Ethanol under the Conditions of its Supercritical Fluids' Formation

V. B. Vol'eva^a, E. V. Koverzanova^b, M. N. Ovsyannikova^a, A. V. Ryzhakova^a,
F. M. Gumerov^c, R. A. Usmanov^c, and D. D. Hounkpatin^c

^a N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics of Russian Academy of Sciences,
ul. Kosygina, 4, Moscow, 119334 Russia

^b N.N. Semenov Institute of Chemical Physics of Russian Academy of Sciences,
ul. Kosygina, 4, Moscow, 119334 Russia

^c Kazan National Research Technological University, ul. Karla Marksa, 68, Kazan, 420015 Russia
*e-mail: violetta.voleva@gmail.com

Received April 9, 2021; revised April 20, 2021; accepted April 22, 2021

In recent years, within the framework of sub- and supercritical fluid (SCF) technologies, a new approach to the synthesis of biodiesel without free glycerin has been developed, based on the use of SCF-ethanol as an active medium for transesterification of triglycerides. Its characteristic feature is *in situ* lipophilization of the released glycerol to form products compatible with biodiesel media. To understand the chemistry of this process, the possibility of autotransformations of SCF-ethanol has been investigated. In ethanol samples that passed through SCF conditions, a set of compounds linked by a chain of redox reactions and condensations was registered, starting with acetaldehyde diethyl acetal. Acetal and its homologues can act as traps for glycerol, converting it into lipophilized products. The study revealed a number of new reactions and compounds specific to SCF-conditions.

Keywords: ethanol, supercritical fluids, biodiesel, glycerol lipophilization, aldehyde dialkyl acetals, redox reactions, condensations, cyclic acetal of vicinal diols

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПИРРОЛОБЕНЗОКСАЗИНТРИОНОВ С *N,N'*-ЗАМЕЩЕННЫМИ МОЧЕВИНАМИ. СИНТЕЗ ЗАМЕЩЁННЫХ СПИРО[ИМИДАЗОЛ-2,2'-ПИРРОЛОВ]

© 2021 г. Н. В. Бабилова, А. И. Кобелев, А. И. Белозерова, М. В. Дмитриев, А. Н. Масливец*

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

Поступила в редакцию 9.04.2021 г.
После доработки 21.04.2021 г.
Принята к публикации 23.04.2021 г.

3-Ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионы (пирролобензоксазинтрионы) взаимодействуют с *N,N'*-дизамещенными мочевинами с образованием 1,3-дизамещенных 9-ароил-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трионов, структура которых подтверждена методом рентгеноструктурного анализа. Полученные спиро-бисгетероциклические системы содержат в своем составе фрагмент гидантоина, производные которого интересны с точки зрения фармацевтической химии.

Ключевые слова: гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионы, 3-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионы, пирролобензоксазинтрионы, диметилмочевина, дифенилмочевина, спиро[имидазол-2,2'-пирролы], гидантоин, РСА

DOI: 10.31857/S0514749221090135

ВВЕДЕНИЕ

Мочевины и их функциональные производные – легкодоступные реагенты для построения пяти-, шести- и семичленных азотсодержащих гетероциклических систем [1], часто обладающих широким спектром биологической активности. Производные гидантоина, например, проявляют

антиаритмическую, противораковую, противомикробную и другие виды активности [2–4] (рис. 1).

При взаимодействии как моноциклических 1*H*-пиррол-2,3-дионов, так и гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов, с различными 1,3-*NH,NH*-бинуклеофилами получены спиро-бисгетероциклические системы, содержащие гидантоиновый фраг-

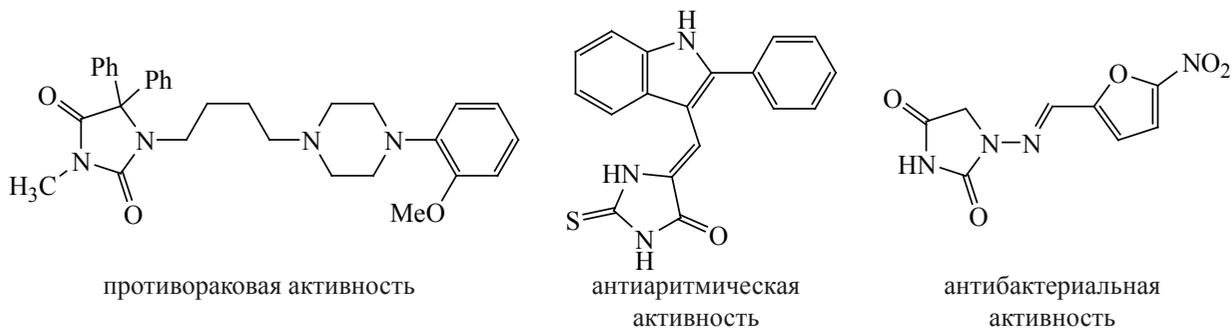
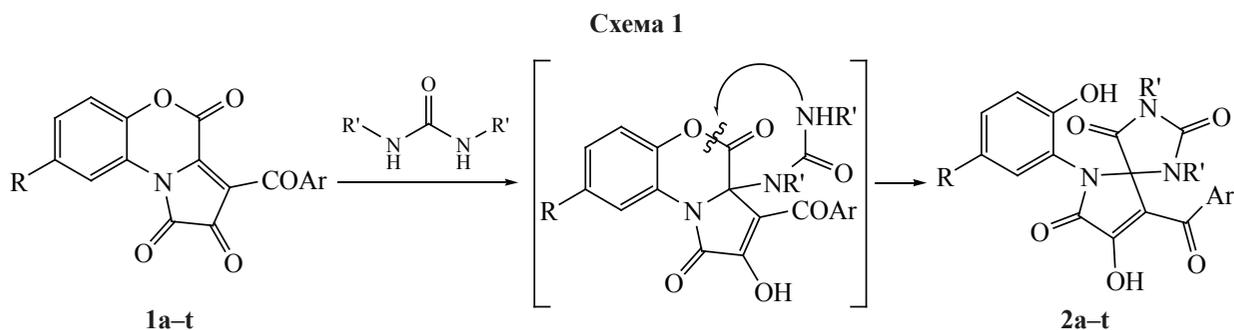


Рис. 1. Биологически активные производные гидантоина



- 1a–j**, Ar = Ph, R = H (**a**), Ar = Ph, R = Cl (**b**), Ar = C₆H₄Cl-4, R = H (**c**),
 Ar = Ph, R = Br (**d**), Ar = C₆H₄Br-4, R = H (**e**), Ar = Ph, R = CH₃ (**f**), Ar = C₆H₄OEt-4, R = H (**g**),
 Ar = C₆H₄OMe-4, R = H (**h**), Ar = C₆H₄F-4, R = H (**i**), Ar = C₆H₄Me-4, R = H (**j**);
2a–t, Ar = Ph, R = H, R' = CH₃ (**a**), Ar = Ph, R = Cl, R' = CH₃ (**b**), Ar = C₆H₄Cl-4, R = H, R' = CH₃ (**c**),
 Ar = Ph, R = Br, R' = CH₃ (**d**), Ar = C₆H₄Br-4, R = H, R' = CH₃ (**e**), Ar = Ph, R = CH₃, R' = CH₃ (**f**),
 Ar = C₆H₄OEt-4, R = H, R' = CH₃ (**g**), Ar = C₆H₄OMe-4, R = H, R' = CH₃ (**h**), Ar = C₆H₄F-4, R = H, R' = CH₃ (**i**),
 Ar = C₆H₄Me-4, R = H, R' = CH₃ (**j**), Ar = Ph, R = H, R' = Ph (**k**), Ar = Ph, R = Cl, R' = Ph (**l**),
 Ar = C₆H₄Cl-4, R = H, R' = Ph (**m**), Ar = Ph, R = Br, R' = Ph (**n**), Ar = C₆H₄Br-4, R = H, R' = Ph (**o**),
 Ar = Ph, R = CH₃, R' = Ph (**p**), Ar = C₆H₄OEt-4, R = H, R' = Ph (**q**), Ar = C₆H₄OMe-4, R = H, R' = Ph (**r**),
 Ar = C₆H₄F-4, R = H, R' = Ph (**s**), Ar = C₆H₄Me-4, R = H, R' = Ph (**t**).

мент [5–10]. Реакции с *N,N'*-дизамещенными мочевиными не изучены.

При кипячении раствора 3-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов **1a–j** с диметилмочевиной и дифенилмочевиной в соотношении 1:1 в безводном толуоле в течение 10–60 мин (до исчезновения фиолетовой окраски исходных соединений **1**) получены 9-ароил-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трионы **2a–t** (схема 1). Реакции с диметилмочевиной заканчиваются заметно быстрее реакций с дифенилмочевиной. Структура синтезируемых соединений подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (РСА) на примере соединения **2k** (рис. 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Соединения **2a–t** – бесцветные или светло-желтые кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, легкорастворимые в ДМСО и ДМФА, труднорастворимые в спирте, ацетоне, хлороформе, 1,2-дихлорэтано, 1,4-диоксане, ароматических углеводородах, четыреххлористом углероде, этилацетате, нерастворимые в алканах и воде, дающие положительную пробу (вишневое окрашивание) на наличие енольной и фенольной гидроксильных групп со спиртовым раствором хлорида железа(III).

В спектрах ИК соединений **2a–t**, снятых в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний групп OH (3192–3435 см⁻¹), лактамных карбонильных C²=O, C⁴=O, C⁷=O (1701–1802 см⁻¹) и ароильной карбонильной группы (1670–1695 см⁻¹).

В спектрах ЯМР ¹H соединений **2a–t**, записанных в растворе в ДМСО-*d*₆, кроме сигналов протонов алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют уширенные синглеты протона фенольной группы OH в области 9.93–10.69 м.д. Сигнал протона енольной группы OH не наблюдается,

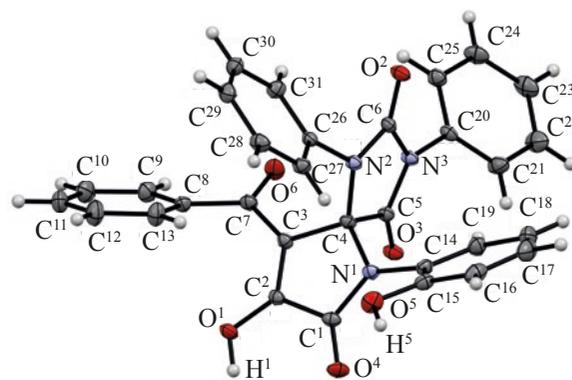


Рис. 2. Общий вид молекулы 9-бензоил-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-триона (**2k**) по данным РСА в тепловых эллипсоидах 20% вероятности

по-видимому, вследствие сильного уширения, что отмечено для спиро-бисгетероциклических систем, содержащих 3-гидроксипиррол-2-оновый фрагмент [11–13].

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **2a–t**, записанных в растворах в ДМСО- d_6 , кроме сигналов атомов углерода алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют сигналы атомов углерода (δ_{C} , м.д.): C_{spiro} (81.2–82.4), C^9 (109.1–113.0), $\text{C}^{\alpha}\text{-OH}$ (151.8–154.6), C^2 (153.9–154.2), $\text{C}^7=\text{O}$ (154.2–156.9), $\text{C}^4=\text{O}$ (163.5–164.2), C^8 (167.8–170.0), ароматической карбонильной группы $\text{C}(\text{Ar})=\text{O}$ (186.2–188.3).

Соединение **2k** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе триклинной сингонии. Геометрия соединения в целом близка таковой его структурных аналогов [11]. Пиррольный и имидазольный циклы плоские в пределах 0.05 и 0.02 Å соответственно. Бензоильный и 3 арильных заместителя развернуты под большим углом к плоскостям гетероциклов, в результате чего не могут эффективно участвовать в сопряжении с кратными связями и неподеленными электронными парами атомов азота. Плоское строение атомов азота N^1 и N^3 (сумма валентных углов при каждом из них 359.9°) стабилизировано сопряжением с карбонильными группами. Конфигурация атома азота N^2 ближе к пирамидальной (сумма валентных углов 355.1°), вероятно, из-за менее эффективного сопряжения с карбамидной карбонильной группой. В кристалле молекулы связаны в двухрядные полимерные цепочки за счет межмолекулярных водородных связей $\text{O}^5\text{-H}^5\cdots\text{O}^4$ [1–x, 1–y, 1–z] и $\text{O}^1\text{-H}^1\cdots\text{O}^3$ [2–x, 1–y, 1–z].

Исследуемое взаимодействие протекает, по-видимому, через стадию присоединения аминоксипы замещенной мочевины к атому C^{3a} пирролдионов **1a–j** с последующим замыканием имидазольного цикла вследствие внутримолекулярной атаки второй аминоксипы замещенной мочевины лактонной карбонильной группы бензоксазинонового цикла и его раскрытия по связи $\text{C}^4\text{-O}^5$.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записывали на спектрометре Bruker Avance III HD 400 (Швейцария) [рабочая частота 400 (^1H) и 100 (^{13}C) МГц] в ДМСО- d_6 ,

внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (2.50 м.д. для ядер ^1H , 39.5 м.д. для ядер ^{13}C) в ДМСО- d_6 . ИК спектры записывали на спектрофотометре Spectrum Two (PerkinElmer, США) в виде пасты в вазелиновом масле. Элементный анализ выполняли на анализаторе vario MICRO cube (Германия). Оптимизацию условий реакций проводили методом ультра-ВЭЖХ (на приборе Waters ACQUITY UPLC I-Class (США), колонка Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм), подвижные фазы – ацетонитрил–вода, скорость потока 0.6 мл/мин, диодно-матричный детектор ACQUITY UPLC PDA eλ Detector (спектральный диапазон 230–780 нм), масс-детектор Xevo TQD, ионизация пробы электрораспылением в режиме регистрации положительных или отрицательных ионов, температура источника 150°C , напряжение на капилляре 3500–4000 В, напряжение на конусе 20–70 В, температура испарения 150– 300°C . Индивидуальность синтезированных соединений подтверждали методом ТСХ на пластинках Merck Silica gel 60 F₂₅₄ (Германия), элюенты – метанол, этилацетат, этилацетат–метанол, 3:1, проявляли парами иода и УФ излучением 254 нм. Исходные пирролобензоксазинтрионы **1** синтезированы взаимодействием соответствующих гетероциклических енаминов с оксалилхлоридом по ранее описанным методикам [14]. Диметилмочевина, дифенилмочевина – коммерчески доступные реагенты.

9-Бензоил-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-1,3-диметил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трион (2a). К раствору 0.319 г (1 ммоль) пирролдиона **1a** в 15 мл сухого толуола добавляли 0.088 г (1 ммоль) диметилмочевины, кипятили в течение 10 мин (до исчезновения фиолетовой окраски исходного пирролдиона **1a**), образовавшийся осадок отфильтровывали. Выход 0.376 г (92%), бесцветные кристаллы, т.пл. $141\text{--}145^\circ\text{C}$ (разл., этилацетат). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3314 ш (ОН), 1790, 1715 ($\text{C}^2=\text{O}$, $\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}^7=\text{O}$), 1673 (СОPh). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.74 с (3H, CH_3), 2.93 с (3H, CH_3), 6.84 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 6.6 Гц), 6.91 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 6.8 Гц), 6.99 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц), 7.26 с ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.52 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 6.8 Гц), 7.61 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 6.6 Гц), 7.80 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 6.8 Гц), 10.42 уш.с (1H, ОН_{фенол}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.0 (CH_3), 25.6 (CH_3), 81.3 (C_{spiro}), 111.9 (C^9), 116.9, 119.4, 119.7, 128.2 (2C), 128.4, 128.7 (2C), 128.9, 130.4, 132.8, 137.3,

154.6 (C^α-OH), 155.7 (C²=O), 155.8 (C⁷=O), 163.8 (C⁴=O), 169.7 (C⁸), 188.3 (COPh). Найдено, %: C 61.91; H 4.23; N 10.30. C₂₁H₁₇N₃O₆. Вычислено, %: C 61.92; H 4.21; N 10.31.

Соединения **2b–j** синтезировали аналогично.

9-Бензоил-8-гидрокси-6-(5-хлор-2-гидроксифенил)-1,3-диметил-1,3,6-триазаспиро[4.4]-нон-8-ен-2,4,7-трион (2b). Получен из раствора 0.354 г (1 ммоль) пирролдиона **1b** и 0.088 г (1 ммоль) диметилмочевины. Выход 0.314 г (71%), бесцветные кристаллы, т.пл. 195–197°C (разл., толуол). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3335, 3295 (OH), 1788, 1722 (C²=O, C⁴=O, C⁷=O), 1675 (COPh). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.72 с (3H, CH₃), 2.94 с (3H, CH₃), 6.92 д (1H_{аром}, J 2.2 Гц), 7.01 д (1H_{аром}, J 8.8 Гц), 7.34 д.д (1H_{аром}, J 8.9, 2.6 Гц), 7.47–7.54 м (2H_{аром}), 7.58–7.64 м (1H_{аром}), 7.77–7.83 м (2H_{аром}), 10.61 уш.с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 25.0 (CH₃), 25.6 (CH₃), 81.3 (C_{спиро}), 111.3 (C⁹), 118.3, 120.9, 122.0, 125.2, 128.1 (2C), 128.6 (2C), 130.2, 132.6, 137.3, 153.8 (C^α-OH), 155.7 (C²=O), 156.1 (C⁷=O), 164.0 (C⁴=O), 169.6 (C⁸), 188.0 (COPh). Найдено, %: C 57.10; H 3.62; N 9.53. C₂₁H₁₆ClN₃O₆. Вычислено, %: C 57.09; H 3.65; N 9.51.

8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-(4-хлорбензоил)-1,3-диметил-1,3,6-триазаспиро[4.4]-нон-8-ен-2,4,7-трион (2c). Получен из раствора 0.353 г (1 ммоль) пирролдиона **1c** и 0.088 г (1 ммоль) диметилмочевины. Выход 0.335 г (76%), бесцветные кристаллы, т.пл. 249–250°C (разл., толуол). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3286 ш (OH), 1797, 1718 (C²=O, C⁴=O, C⁷=O), 1678 (COAr). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.72 с (3H, CH₃), 2.92 с (3H, CH₃), 6.80–6.86 м (1H_{аром}), 6.87–6.93 м (1H_{аром}), 6.98 д (1H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.21–7.29 м (1H_{аром}), 7.57 д (2H_{аром}, J 8.3 Гц), 7.81 д (2H_{аром}, J 8.6 Гц), 10.61 уш.с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 25.0 (CH₃), 25.6 (CH₃), 81.3 (C_{спиро}), 110.9 (C⁹), 116.8, 119.3, 119.7, 128.2 (2C), 128.3, 130.3, 130.5 (2C), 136.0, 137.4, 154.5 (C^α-OH), 155.7 (C²=O), 156.7 (C⁷=O), 163.7 (C⁴=O), 169.7 (C⁸), 186.8 (COAr). Найдено, %: C 57.11; H 3.62; N 9.52. C₂₁H₁₆ClN₃O₆. Вычислено, %: C 57.09; H 3.65; N 9.51.

9-Бензоил-6-(5-бром-2-гидроксифенил)-8-гидрокси-1,3-диметил-1,3,6-триазаспиро[4.4]-нон-8-ен-2,4,7-трион (2d). Получен из раство-

ра 0.398 г (1 ммоль) пирролдиона **1d** и 0.088 г (1 ммоль) диметилмочевины. Выход 0.430 г (89%), бесцветные кристаллы, т.пл. 232–233°C (разл., толуол). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3435, 3288 ш (OH), 1787, 1721 (C²=O, C⁴=O, C⁷=O), 1676 (COPh). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.72 с (3H, CH₃), 2.95 с (3H, CH₃), 6.96 д (1H_{аром}, J 8.8 Гц), 7.05 д (1H_{аром}, J 2.4 Гц), 7.44 д.д (1H_{аром}, J 8.8, 2.4 Гц), 7.48–7.54 м (2H_{аром}), 7.61 д (1H_{аром}, J 7.3 Гц), 7.80 д (2H_{аром}, J 7.3 Гц), 10.69 уш.с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 25.0 (CH₃), 25.6 (CH₃), 81.3 (C_{спиро}), 109.1 (C⁹), 111.4, 118.8, 121.3, 128.1 (2C), 128.6 (2C), 130.9, 132.7, 133.1, 137.2, 154.3 (C^α-OH), 155.6 (C²=O), 155.8 (C⁷=O), 163.9 (C⁴=O), 169.6 (C⁸), 188.1 (COPh). Найдено, %: C 51.85; H 3.33; N 8.63. C₂₁H₁₆BrN₃O₆. Вычислено, %: C 51.87; H 3.32; N 8.64.

9-(4-Бромбензоил)-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-1,3-диметил-1,3,6-триазаспиро[4.4]-нон-8-ен-2,4,7-трион (2e). Получен из раствора 0.398 г (1 ммоль) пирролдиона **1e** и 0.088 г (1 ммоль) диметилмочевины. Выход 0.398 г (82%), бесцветные кристаллы, т.пл. 246–247°C (разл., толуол). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3282 ш (OH), 1796, 1716 (C²=O, C⁴=O, C⁷=O), 1676 (COAr). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.72 с (3H, CH₃), 2.92 с (3H, CH₃), 6.80–6.86 м (1H_{аром}), 6.88–6.92 м (1H_{аром}), 6.95–7.00 м (1H_{аром}), 7.22–7.29 м (1H_{аром}), 7.67–7.78 м (4H_{аром}), 9.95 уш.с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 25.0 (CH₃), 25.6 (CH₃), 81.2 (C_{спиро}), 110.8 (C⁹), 116.8, 119.3, 119.7, 126.4, 128.3, 130.3, 130.6 (2C), 131.2 (2C), 136.4, 154.5 (C^α-OH), 155.7 (C²=O), 156.9 (C⁷=O), 163.7 (C⁴=O), 169.7 (C⁸), 186.8 (COAr). Найдено, %: C 51.89; H 3.30; N 8.63. C₂₁H₁₆BrN₃O₆. Вычислено, %: C 51.87; H 3.32; N 8.64.

9-Бензоил-8-гидрокси-6-(2-гидрокси-5-метилфенил)-1,3-диметил-1,3,6-триазаспиро[4.4]-нон-8-ен-2,4,7-трион (2f). Получен из раствора 0.333 г (1 ммоль) пирролдиона **1f** и 0.088 г (1 ммоль) диметилмочевины. Выход 0.395 г (94%), бесцветные кристаллы, т.пл. 208–210°C (разл., толуол). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3322 ш (OH), 1786, 1726 (C²=O, C⁴=O, C⁷=O), 1670 (COPh). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.17 с (3H, CH₃), 2.72 с (3H, CH₃), 2.94 с (3H, CH₃), 6.70 д (1H_{аром}, J 1.6 Гц), 6.87 д (1H_{аром}, J 8.2 Гц), 7.06 д.д (1H_{аром}, J 8.3, 1.6 Гц), 7.47–7.54 м (2H_{аром}), 7.58–7.66 м (1H_{аром}), 7.76–7.82 м (2H_{аром}),

9.70 уш.с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 19.7 (CH₃), 25.0 (CH₃), 25.6 (CH₃), 81.2 (C_{спиро}), 111.3 (C⁹), 116.6, 119.4, 128.1 (2C), 128.1, 128.3, 128.6 (2C), 130.8, 132.6, 137.3, 152.1 (C^α-OH), 155.7 (C²=O), 156.1 (C⁷=O), 163.7 (C⁴=O), 169.8 (C⁸), 188.1 (COAr). Найдено, %: С 62.73; Н 4.55; N 9.95. C₂₂H₁₉N₃O₆. Вычислено, %: С 62.70; Н 4.54; N 9.97.

8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-(4-этоксibenzoил)-1,3-диметил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трион (2g). Получен из раствора 0.363 г (1 ммоль) пирролдиона **1g** и 0.088 г (1 ммоль) диметилмочевины. Выход 0.378 г (84%), бесцветные кристаллы, т.пл. 165–167°C (разл., толуол). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3282 ш (ОН), 1786, 1713 (C²=O, C⁴=O, C⁷=O), 1672 (COAr). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.36 т (3H, CH₂CH₃, J 6.97 Гц), 2.69 с (3H, CH₃), 2.91 с (3H, CH₃), 4.14 к (2H, CH₂CH₃, J 6.97 Гц), 6.78–6.92 м (2H_{аром}), 6.94–7.03 м (3H_{аром}), 7.20–7.29 м (1H_{аром}), 7.82 д (2H_{аром}, J 8.9 Гц), 10.24 уш.с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 14.4 (CH₃), 25.0 (CH₃), 25.5 (CH₃), 63.4 (CH₂), 81.5 (C_{спиро}), 111.5, 113.8 (2C), 116.8 (C⁹), 119.3, 119.9, 128.4, 128.8, 129.7, 130.2, 131.2 (2C), 154.5 (C^α-OH), 154.5 (C²=O), 155.7 (C⁷=O), 162.3 (COCH₂CH₃), 164.2 (C⁴=O), 170.0 (C⁸), 186.2 (COAr). Найдено, %: С 61.18; Н 4.71; N 9.33. C₂₃H₂₁N₃O₇. Вычислено, %: С 61.19; Н 4.69; N 9.31.

8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-(4-метоксибензоил)-1,3-диметил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трион (2h). Получен из раствора 0.349 г (1 ммоль) пирролдиона **1h** и 0.088 г (1 ммоль) диметилмочевины. Выход 0.335 г (77%), бесцветные кристаллы, т.пл. 220–222°C (разл., толуол). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3253 ш (ОН), 1790, 1715 (C²=O, C⁴=O, C⁷=O), 1674 (COAr). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.71 с (3H, CH₃), 2.92 с (3H, CH₃), 3.86 с (3H, CH₃), 6.80–6.92 м (2H_{аром}), 6.98 д (1H_{аром}, J 8.3, 1.0 Гц), 7.02–7.07 м (2H_{аром}), 7.22–7.29 м (1H_{аром}), 7.80–7.86 м (2H_{аром}), 9.95 уш.с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 25.0 (CH₃), 25.6 (CH₃), 55.5 (OCH₃), 81.4 (C_{спиро}), 112.2 (C⁹), 113.5 (2C), 116.8, 119.3, 119.7, 128.4, 129.6, 130.3, 131.2 (2C), 154.3 (C^α-OH), 154.5 (C²=O), 155.7 (C⁷=O), 163.2 (C_{аром}OMe), 163.8 (C⁴=O), 169.7 (C⁸), 186.5 (COAr). Найдено, %: С 60.43; Н 4.37; N 9.62. C₂₂H₁₉N₃O₇. Вычислено, %: С 60.41; Н 4.38; N 9.61.

8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-(4-фторбензоил)-1,3-диметил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трион (2i). Получен из раствора 0.337 г (1 ммоль) пирролдиона **1i** и 0.088 г (1 ммоль) диметилмочевины. Выход 0.315 г (74%), бесцветные кристаллы, т.пл. 245–248°C (разл., толуол). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3281 ш (ОН), 1796, 1712 (C²=O, C⁴=O, C⁷=O), 1680 (COAr). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.72 с (3H, CH₃), 2.92 с (3H, CH₃), 6.79–6.86 м (1H_{аром}), 6.88–6.93 м (1H_{аром}), 6.98 д.д (1H_{аром}, J 8.2, 1.1 Гц), 7.22–7.35 м (3H_{аром}), 7.86–7.92 м (2H_{аром}), 9.93 уш.с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 25.0 (CH₃), 25.6 (CH₃), 81.3 (C_{спиро}), 110.9 (C⁹), 115.2 д (2C, J 2.7 Гц), 116.8, 119.3, 119.7, 128.4, 130.3, 131.7 д (2C, J 9.4 Гц), 134.0 д (J 2.6 Гц), 154.5 (C^α-OH), 155.7 (C²=O), 156.6 (C⁷=O), 163.9 (C⁴=O), 164.7 д (C_{аром}F, J 251.1 Гц), 169.8 (C⁸), 186.4 (COAr). Найдено, %: С 59.33; Н 3.80; N 9.87. C₂₁H₁₆FN₃O₆. Вычислено, %: С 59.30; Н 3.79; N 9.88.

8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-1,3-диметил-9-(4-метилбензоил)-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трион (2j). Получен из раствора 0.333 г (1 ммоль) пирролдиона **1j** и 0.088 г (1 ммоль) диметилмочевины. Выход 0.341 г (75%), бесцветные кристаллы, т.пл. 141–145°C (разл., толуол). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3271 ш (ОН), 1793, 1715 (C²=O, C⁴=O, C⁷=O), 1679 (COAr). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.39 с (3H, CH₃), 2.71 с (3H, CH₃), 2.92 с (3H, CH₃), 6.80–6.86 м (1H_{аром}), 6.88–6.93 м (1H_{аром}), 6.98 д.д (1H_{аром}, J 8.2, 1.1 Гц), 7.22–7.28 м (1H_{аром}), 7.31 д (2H_{аром}, J 7.95 Гц), 7.71 д (2H_{аром}, J 8.2 Гц), 9.94 уш.с (1H, OH_{фенол}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 21.1 (CH₃), 25.0 (CH₃), 25.5 (CH₃), 81.3 (C_{спиро}), 111.5 (C⁹), 116.8, 119.3, 119.8, 128.3, 128.7 (2C), 128.8 (2C), 130.3, 143.1 (C_{аром}CH₃), 154.5 (C^α-OH), 155.6 (C²=O), 155.7 (C⁷=O), 163.9 (C⁴=O), 169.8 (C⁸), 187.6 (COAr). Найдено, %: С 62.72; Н 4.53; N 9.96. C₂₂H₁₉N₃O₆. Вычислено, %: С 62.70; Н 4.54; N 9.97

9-Бензоил-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трион (2k). К раствору 0.319 г (1 ммоль) пирролдиона **1a** в 15 мл сухого толуола добавляли 0.212 г (1 ммоль) дифенилмочевины, кипятили в течение 60 мин (до исчезновения фиолетовой окраски исходного пирролдиона **1a**), образовавшийся

осадок отфильтровывали. Выход 0.398 г (73%), желтые кристаллы, т.пл. 214–216°C (разл., толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3428 ш (ОН), 1792, 1722 ($\text{C}^2=\text{O}$, $\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}^7=\text{O}$), 1679 (СОPh). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 6.90–6.96 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.06 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.3 Гц), 7.15 д.д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.1, 1.2 Гц), 7.22–7.29 м ($3\text{H}_{\text{аром}}$), 7.30–7.40 м ($9\text{H}_{\text{аром}}$), 7.46 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.3 Гц), 7.50 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.52–7.60 м ($3\text{H}_{\text{аром}}$), 10.19 уш.с (1H, ОН_{фенол}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 82.3 ($\text{C}_{\text{спиро}}$), 112.5 (C^9), 117.2, 119.2, 120.0, 125.1 (2C), 126.5 (2C), 127.0, 127.8, 127.9 (2C), 128.2 (2C), 128.8 (2C), 129.2 (2C), 130.3, 131.4, 132.5, 134.9, 137.2, 139.6, 153.9 ($\text{C}^{\alpha}\text{-OH}$), 154.2 ($\text{C}^2=\text{O}$), 156.0 ($\text{C}^7=\text{O}$), 163.7 ($\text{C}^4=\text{O}$), 167.8 (C^8), 188.2 (СОPh). Найдено, %: С 70.06; Н 3.97; N 7.93. $\text{C}_{31}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: С 70.05; Н 3.98; N 7.91.

Рентгеноструктурное исследование соединения 2к. PCA выполнен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике (МоК $_{\alpha}$ -излучение, 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [15]. Сингония кристалла ($\text{C}_{31}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$, M 531.51) триклинная, пространственная группа $P-1$, a 9.6173(17), b 11.420(2), c 12.9689(15) Å, α 97.618(12), β 100.571(12), γ 113.785(17)°, V 1247.0(4) Å³, Z 2, $d_{\text{выч}}$ 1.416 г/см³, μ 0.100 мм⁻¹. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [16] и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [17] с графическим интерфейсом OLEX2 [18]. Атомы водорода групп ОН уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использована модель *наездника*. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0599 [для 3843 отражений с $I > 2\sigma(I)$], ωR_2 0.1658 (для всех 5820 независимых отражений), S 1.045. Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 2097987 и могут быть запрошены по адресу: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif

Соединения **3b–j** синтезировали аналогично.

9-Бензоил-8-гидрокси-6-(5-хлор-2-гидроксифенил)-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]-

нон-8-ен-2,4,7-трион (2l). Получен из раствора 0.354 г (1 ммоль) пирролдиона **1b** и 0.212 г (1 ммоль) дифенилмочевины. Выход 0.429 г (76%), желтые кристаллы, т.пл. 245–248°C (разл., толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3330, 3192 ш (ОН), 1796, 1720 ($\text{C}^2=\text{O}$, $\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}^7=\text{O}$), 1690 (СОPh). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.06–7.11 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.26–7.30 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.31 с ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.34 д ($4\text{H}_{\text{аром}}$, J 4.4 Гц), 7.37 д ($3\text{H}_{\text{аром}}$, J 1.5 Гц), 7.38–7.41 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.50–7.55 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.57–7.61 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 10.62 уш.с (1H, ОН_{фенол}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 82.2 ($\text{C}_{\text{спиро}}$), 112.6 (C^9), 118.6, 121.1, 122.0, 125.1 (2C), 126.5 (2C), 127.1, 127.2, 127.9 (2C), 128.2 (2C), 128.8 (2C), 128.9, 129.3 (2C), 130.1, 131.3, 132.6, 134.6, 137.1, 153.4 ($\text{C}^{\alpha}\text{-OH}$), 153.9 ($\text{C}^2=\text{O}$), 155.9 ($\text{C}^7=\text{O}$), 163.7 ($\text{C}^4=\text{O}$), 167.9 (C^8), 188.2 (СОPh). Найдено, %: С 65.82; Н 3.54; N 7.43. $\text{C}_{31}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: С 65.79; Н 3.56; N 7.42.

8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-(4-хлорбензоил)-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]-нон-8-ен-2,4,7-трион (2m). Получен из раствора 0.354 г (1 ммоль) пирролдиона **1c** и 0.212 г (1 ммоль) дифенилмочевины. Выход 0.422 г (78%), желтые кристаллы, т.пл. 210–214°C (разл., толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3336 ш (ОН), 1794, 1720 ($\text{C}^2=\text{O}$, $\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}^7=\text{O}$), 1671 (СОAr). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 6.94 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.06 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.14 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 6.8 Гц), 7.22–7.30 м ($4\text{H}_{\text{аром}}$), 7.31–7.37 м ($6\text{H}_{\text{аром}}$), 7.45 д ($3\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.8 Гц), 7.52–7.59 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 10.18 уш.с (1H, ОН_{фенол}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 82.2 ($\text{C}_{\text{спиро}}$), 111.8 (C^9), 117.2, 118.1, 119.2, 120.1, 121.7, 125.1 (2C), 126.5 (2C), 127.0, 127.8, 128.1 (2C), 128.6 (2C), 128.8 (2C), 129.2 (2C), 130.0, 130.2, 134.9, 137.3, 153.9 ($\text{C}^{\alpha}\text{-OH}$), 154.2 ($\text{C}^2=\text{O}$), 156.9 ($\text{C}^7=\text{O}$), 163.7 ($\text{C}^4=\text{O}$), 167.8 (C^8), 186.8 (СОAr). Найдено, %: С 65.77; Н 3.55; N 7.45. $\text{C}_{31}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: С 65.79; Н 3.56; N 7.42.

9-Бензоил-6-(5-бром-2-гидроксифенил)-8-гидрокси-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]-нон-8-ен-2,4,7-трион (2n). Получен из раствора 0.398 г (1 ммоль) пирролдиона **1d** и 0.212 г (1 ммоль) дифенилмочевины. Выход 0.480 г (79%), желтые кристаллы, т.пл. 231–234°C (разл., толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3388 ш (ОН), 1798, 1779, 1720 ($\text{C}^2=\text{O}$, $\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}^7=\text{O}$), 1692 (СОPh). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.04 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.8 Гц), 7.19 д

($1H_{\text{аром}}$, J 2.4 Гц), 7.26–7.28 м ($1H_{\text{аром}}$), 7.32–7.35 м ($6H_{\text{аром}}$), 7.36–7.39 м ($4H_{\text{аром}}$), 7.45 д ($1H_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.53 д ($1H_{\text{аром}}$, J 2.4 Гц), 7.57–7.64 м ($3H$), 10.63 уш.с ($1H$, $OH_{\text{фенол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 82.2 ($C_{\text{спиро}}$), 109.1 (C^9), 112.4, 119.1, 125.2 (2C), 126.5 (2C), 127.1, 127.9 (2C), 128.2 (2C), 128.6, 128.9 (2C), 128.9, 129.3 (2C), 130.0, 131.3, 132.5, 132.9, 134.6, 137.1, 153.9 ($C^{\alpha}\text{-OH}$), 153.9 ($C^2=O$), 156.2 ($C^7=O$), 163.8 ($C^4=O$), 168.1 (C^8), 188.1 (\underline{COPh}). Найдено, %: С 60.98; Н 3.33; N 6.89. $C_{31}H_{20}BrN_3O_6$. Вычислено, %: С 61.00; Н 3.30; N 6.88.

9-(4-Бромбензоил)-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трион (2o). Получен из раствора 0.398 г (1 ммоль) пирролдиона **1e** и 0.212 г (1 ммоль) дифенилмочевины. Выход 0.435 г (71%), желтые кристаллы, т.пл. 212–215°C (разл., толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3368 ш (ОН), 1776, 1732, 1701 ($C^2=O$, $C^4=O$, $C^7=O$), 1672 (COAr). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 6.90–6.96 м ($1H_{\text{аром}}$), 7.06 д ($1H_{\text{аром}}$, J 8.3 Гц), 7.14 д ($1H_{\text{аром}}$, J 7.3 Гц), 7.21–7.29 м ($5H_{\text{аром}}$), 7.30–7.41 м ($5H_{\text{аром}}$), 7.49 д ($3H_{\text{аром}}$, J 6.8 Гц), 7.52–7.64 м ($4H_{\text{аром}}$), 10.17 уш.с ($1H$, $OH_{\text{фенол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 82.2 ($C_{\text{спиро}}$), 111.8 (C^9), 117.2, 119.2, 120.1, 125.1 (2C), 126.3, 126.5 (2C), 127.0, 127.8, 128.7, 128.8 (2C), 129.2 (2C), 130.1 (2C), 130.2, 131.0 (2C), 131.4, 131.8, 134.9, 136.3, 153.9 ($C^{\alpha}\text{-OH}$), 154.2 ($C^2=O$), 154.2 ($C^7=O$), 163.7 ($C^4=O$), 167.8 (C^8), 186.9 (\underline{COPh}). Найдено, %: С 61.01; Н 3.32; N 6.86. $C_{31}H_{20}BrN_3O_6$. Вычислено: С 61.00; Н 3.30; N 6.88.

9-Бензоил-8-гидрокси-6-(2-гидрокси-5-метилфенил)-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трион (2p). Получен из раствора 0.333 г (1 ммоль) пирролдиона **1f** и 0.212 г (1 ммоль) дифенилмочевины. Выход 0.438 г (80%), желтые кристаллы, т.пл. 253–255°C (разл., толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3255 ш (ОН), 1786, 1720 ($C^2=O$, $C^4=O$, $C^7=O$), 1684 (COPh). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.20 с ($3H$, CH_3), 6.89 д ($1H_{\text{аром}}$, J 1.5 Гц), 6.96 д ($1H_{\text{аром}}$, J 8.3 Гц), 7.14 д.д ($1H_{\text{аром}}$, J 8.6, 1.7 Гц), 7.25–7.31 м ($4H_{\text{аром}}$), 7.32–7.42 м ($8H_{\text{аром}}$), 7.46 д ($1H_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.59 д ($2H_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 9.96 уш.с ($1H$, $OH_{\text{фенол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19.8 (CH_3), 82.2 ($C_{\text{спиро}}$), 112.8 (C^9), 117.0, 118.1, 119.7, 121.7, 125.3 (2C), 126.4 (2C), 127.0, 127.6, 127.9 (2C), 128.2 (2C), 128.6, 128.7 (2C), 129.3, 130.7, 132.5,

134.8, 137.1, 151.8 ($C^{\alpha}\text{-OH}$), 154.0 ($C^2=O$), 156.9 ($C^7=O$), 163.5 ($C^4=O$), 168.1 (C^8), 188.3 (\underline{COPh}). Найдено, %: С 70.46; Н 4.28; N 7.68. $C_{32}H_{23}N_3O_6$. Вычислено, %: С 70.45; Н 4.25; N 7.70.

8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-(4-этоксibenзоил)-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трион (2q). Получен из раствора 0.363 г (1 ммоль) пирролдиона **1g** и 0.212 г (1 ммоль) дифенилмочевины. Выход 0.415 г (72%), желтые кристаллы, т.пл. 137–140°C (разл., толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3372 ш (ОН), 1789, 1730 ($C^2=O$, $C^4=O$, $C^7=O$), 1671 (COAr). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.33 т ($3H$, CH_2CH_3 , J 6.6 Гц), 4.01–4.22 к ($2H$, CH_2CH_3), 6.85–6.95 м ($3H_{\text{аром}}$), 7.05 д ($1H_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.13 д ($1H_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.21–7.37 м ($8H_{\text{аром}}$), 7.40 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.3 Гц), 7.49 д ($1H_{\text{аром}}$, J 7.3 Гц), 7.52–7.60 м ($2H_{\text{аром}}$), 10.14 уш.с ($1H$, $OH_{\text{фенол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.4 (OCH_2CH_3), 63.4 (OCH_2CH_3), 82.4 ($C_{\text{спиро}}$), 113.0 (C^9), 113.6 (2C), 117.2, 119.1, 120.2, 125.1 (2C), 126.5 (2C), 126.9, 127.8, 128.1, 128.7 (2C), 128.8, 129.2 (2C), 130.2, 130.8 (2C), 131.5, 134.9, 154.0 ($C^{\alpha}\text{-OH}$), 154.2 ($C^2=O$), 154.2 ($C^7=O$), 162.2 ($\underline{COCH_2CH_3}$), 163.9 ($C^4=O$), 167.9 (C^8), 186.5 (\underline{COPh}). Найдено, %: С 68.85; Н 4.39; N 7.32. $C_{33}H_{25}N_3O_7$. Вычислено, %: С 68.86; Н 4.38; N 7.30.

8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-(4-метоксибензоил)-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трион (2r). Получен из раствора 0.349 г (1 ммоль) пирролдиона **1h** и 0.212 г (1 ммоль) дифенилмочевины. Выход 0.427 г (76%), желтые кристаллы, т.пл. 145–148°C (разл., толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3350, 3172 ш (ОН), 1790, 1733 ($C^2=O$, $C^4=O$, $C^7=O$), 1673 (COAr). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.82 с ($3H$, CH_3), 6.91 д ($3H_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.06 д ($1H_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.13 д ($1H_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.21–7.38 м ($9H_{\text{аром}}$), 7.41 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.3 Гц), 7.56 д ($2H_{\text{аром}}$, J 7.3 Гц), 10.15 уш.с ($1H$, $OH_{\text{фенол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 55.4 (OCH_3), 82.4 ($C_{\text{спиро}}$), 113.0 (C^9), 113.2 (2C), 117.2, 119.1, 120.1, 125.1 (2C), 126.5 (2C), 126.9, 127.8, 128.1, 128.7 (2C), 128.8, 129.2 (2C), 130.2, 130.8 (2C), 131.5, 134.9, 154.0 ($C^{\alpha}\text{-OH}$), 154.2 ($C^2=O$), 154.9 ($C^7=O$), 162.9 ($\underline{COCH_3}$), 163.9 ($C^4=O$), 167.9 (C^8), 186.5 (\underline{COPh}). Найдено, %: С 68.42; Н 4.15; N 7.47. $C_{32}H_{23}N_3O_7$. Вычислено, %: С 68.44; Н 4.13; N 7.48.

8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-(4-фторбензоил)-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трион (2s). Получен из раствора 0.337 г (1 ммоль) пирролдиона **1i** и 0.212 г (1 ммоль) дифенилмочевины. Выход 0.393 г (71%), желтые кристаллы, т.пл. 225–227°C (разл., толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3350 ш (ОН), 1780, 1738 ($\text{C}^2=\text{O}$, $\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}^7=\text{O}$), 1695 (СОАг). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 6.90–6.96 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.06 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.14 д.д. ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.1, 1.2 Гц), 7.18–7.29 м ($5\text{H}_{\text{аром}}$), 7.30–7.38 м ($5\text{H}_{\text{аром}}$), 7.41 д.д. ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.8, 5.4 Гц), 7.49 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.3 Гц), 7.53–7.60 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 10.19 уш.с (1H , $\text{OH}_{\text{фенол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 82.2 ($\text{C}_{\text{спиро}}$), 112.3 (C^9), 115.0 д (2C , J 21.9 Гц), 117.2, 119.2, 120.0, 125.1 (2C), 126.5 (2C), 127.0, 127.8, 128.7, 128.8 (2C), 129.2 (2C), 130.3, 131.1 д (2C , J 9.4 Гц), 131.4, 133.7 д (J 2.7 Гц), 134.9, 153.9 ($\text{C}^{\alpha}\text{-OH}$), 154.2 ($\text{C}^2=\text{O}$), 156.1 ($\text{C}^7=\text{O}$), 163.6 ($\text{C}^4=\text{O}$), 165.8 д ($\text{C}_{\text{аром}}\text{F}$, J 251.1 Гц), 167.8 (C^8), 186.6 (СОАг). Найдено, %: С 67.79; Н 3.65; N 7.64. $\text{C}_{31}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: С 67.76; Н 3.67; N 7.65.

8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-(4-метилбензоил)-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трион (2t). Получен из раствора 0.333 г (1 ммоль) пирролдиона **1j** и 0.212 г (1 ммоль) дифенилмочевины. Выход 0.453 г (83%), желтые кристаллы, т.пл. 247–248°C (разл., толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3193 ш (ОН), 1802, 1747, 1705 ($\text{C}^2=\text{O}$, $\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}^7=\text{O}$), 1674 (СОАг). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.34 с (3H , CH_3), 6.90–6.96 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.05 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.13 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.16–7.20 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.25 д ($5\text{H}_{\text{аром}}$, J 4.9 Гц), 7.29–7.36 м ($5\text{H}_{\text{аром}}$), 7.49 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.3 Гц), 7.55 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 10.17 уш.с (1H , $\text{OH}_{\text{фенол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.0 (CH_3), 82.3 ($\text{C}_{\text{спиро}}$), 112.6 (C^9), 117.2, 118.2, 119.2, 120.0, 125.1 (2C), 126.5 (2C), 127.0, 127.8, 128.4 (2C), 128.5 (2C), 128.7, 128.7 (2C), 129.2 (2C), 130.2, 131.5, 134.5, 134.8, 143.0 (CCH_3), 153.9 ($\text{C}^{\alpha}\text{-OH}$), 154.2 ($\text{C}^2=\text{O}$), 155.4 ($\text{C}^7=\text{O}$), 163.7 ($\text{C}^4=\text{O}$), 167.8 (C^8), 187.8 (СОАг). Найдено, %: С 70.43; Н 4.26; N 7.71. $\text{C}_{32}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: С 70.45; Н 4.25; N 7.70.

ВЫВОДЫ

Простота синтеза спиро-бисгетероциклической системы 1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ена реакцией пирролобензоксазинтрионов с дизамещенны-

ми мочевины, а также наличие фармакофорного гидантоинового фрагмента в этой системе свидетельствует о перспективности проведения исследований в области фармацевтической химии и медицины.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научных проектов № 19-33-90210, 20-43-596008, Минобрнауки России (проект № FSNF-2020-0008) и Правительства Пермского края.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Бабилова Наталья Владимировна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3665-1070>

Кобелев Александр Иванович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8606-7908>

Белозерова Анна Ивановна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4323-1434>

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

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бакибаев А.А., Яговкин А.Ю., Вострецов С. Н. *Усп. хим.* **1998**, *67*, 333–352. [Bakibaev A.A., Yagovkin A.Yu., Vostretsov S.N. *Russ. Chem. Rev.* **1998**, *67*, 295–314.] doi 10.1070/RC1998v067n04ABEH000295
2. Handzlik J., Bajda M., Zygmunt M., Maciąg D., Dybała M., Bednarski M., Kieć-Kononowicz K. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 2290–2303. doi 10.1016/j.bmc.2012.02.009
3. Cho S.H., Kim S.H., Shin D. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *164*, 517–545. doi 10.1016/j.ejmech.2018.12.066
4. Suzen S., Buyukbingol E. *Il Farmaco.* **2000**, *55*, 246–248.
5. Бабенышева А.В., Масливец В.А., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* **2007**, *43*, 1579–1580. [Babenyshcheva A.V., Maslivets V.A., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 1577–1578.] doi 10.1134/S107042800710034X
6. Koblelev A.I., Tretyakov N.A., Stepanova E.E., Dmitriev M.V., Rubin M., Maslivets A.N. *Beilstein*

- J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 2864–2871. doi 10.3762/bjoc.15.280
7. Тутынина Н.М., Таирова Л.Ф., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* **2014**, *50*, 1232–1233. [Tutynina N.M., Tairova L.F., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1218–1219.] doi 10.1134/S1070428014080284
 8. Дубовцев А.Ю., Силайчев П.С., Железнова М.А., Алиев З.Г., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* **2016**, *52*, 1788–1792. [Dubovtsev A.Y., Silaichev P.S., Zheleznova M.A., Aliev Z.G., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1779–1783.] doi 10.1134/S1070428016120113
 9. Третьяков Н.А., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 653–655. [Tretyakov N.A., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 726–728.] doi 10.1134/S1070428020040260
 10. Кобелев А.И., Дмитриев М.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* **2021**, *57*, 103–108. [Kobelev A.I., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 108–112.] doi 10.1134/S1070428021010152
 11. Дубовцев А.Ю., Денисламова Е.С., Силайчев П.С., Дмитриев М.В., Масливец А.Н. *ХГС.* **2016**, *52*, 467–472. [Dubovtsev A.Y., Denislamova E.S., Silaichev P.S., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 467–472.] doi 10.1007/s10593-016-1913-8
 12. Сучкова Н.В., Махмудов Р.Р., Машевская И.В., Куслина Л.В., Масливец А.Н. *Хим. фарм. ж.* **2013**, *47*, 18–21. [Suchkova N.V., Makhmudov R.R., Mashevskaya I.V., Kuslina L.V., Maslivets, A.N. *Pharm. Chem. J.* **2013**, *47*, 470–473] doi 10.1007/s11094-013-0982-6
 13. Кобелев А.И., Степанова Е.Е., Дмитриев М.В., Денисламова Е.С., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 761–765. [Kobelev A.I., Stepanova E.E., Dmitriev M.V., Denislamova E.S., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 766–770] doi 10.1134/S1070428018050159
 14. Масливец А.Н., Машевская И.В., Смирнова Л.И., Красных О.П., Шуруп С.Н., Андрейчиков Ю.С. *ЖОрХ.* **1992**, *28*, 2545–2553.
 15. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171.NET).
 16. Palatinus L., Steurer W., Chapuis G. *J. Appl. Crystallogr.* **2007**, *40*, 456–462. doi 10.1107/S0021889807007637
 17. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A.* **2015**, *7*, 3–8. doi 10.1107/S2053273314026370
 18. 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

Interaction of Pyrrolobenzoxazinetriones *N,N'*-Substituted Ureas. Synthesis of Substituted Spiro[imidazole-2,2'-pyrroles]

N. V. Babikova, A. I. Kobelev, A. I. Belozerova, M. V. Dmitriev, and A. N. Maslivets*

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

**e-mail: koh2@psu.ru*

Received April 9, 2021; revised April 21, 2021; accepted April 23, 2021

3-Aroylpyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-trions interact with dimethylurea to form 9-aroyle-8-hydroxy-6-(2-hydroxyphenyl)-1,3-dimethyl-1,3,6-triazaspiro[4.4]non-8-ene-2,4,7-trione and with diphenylurea to form 9-aroyle-8-hydroxy-6-(2-hydroxyphenyl)-1,3-diphenyl-1,3,6-triazaspiro[4.4]non-8-ene-2,4,7-trione, the structure of which are confirmed by X-ray diffraction analysis. The resulting spiro-bisheterocyclic systems contain a hydantoin fragment, the derivatives of which are interesting from the point of view of pharmaceutical chemistry.

Keywords: hetareno[*e*]pyrrole-2,3-diones, pyrrolobenzoxazinetriones, dimethylurea, diphenylurea, spiro[imidazole-2,2'-pyrroles], hydantoin

УДК 547.738

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЭТЕН-1,1-БИСТИОЛЯТОВ НАТРИЯ С ДИБРОМБУТАНАМИ

© 2021 г. К. В. Липин*, О. В. Ершов

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»,
Россия, 428015 Чебоксары, Московский просп., 15
*e-mail: lipinkost@mail.ru

Поступила в редакцию 27.04.2021 г.

После доработки 10.05.2021 г.

Принята к публикации 12.05.2021 г.

Получены ранее неизвестные 1,3-дителиоланы при взаимодействии 2-цианоэтен-1,1-бис(тиолятов) натрия с дибромбутанами и разработан однореакторный метод их синтеза.

Ключевые слова: гетероциклизация, этен-1,1-бистиоляты натрия, 1,3-дителиоланы

DOI: 10.31857/S0514749221090147

В настоящее время наблюдается интерес к соединениям, содержащим в своей структуре фрагмент 2-илиден-1,3-дителиолана, замещенного электроноакцепторными заместителями. Такое сочетание функциональных групп позволяет создавать материалы с полезными оптическими и электронными свойствами [1–5]. Среди 2-илиден-1,3-дителиолонов найдены соединения с биологической активностью: инсектицидной [6], противомикробной [7, 8] и противоопухолевой [9, 10].

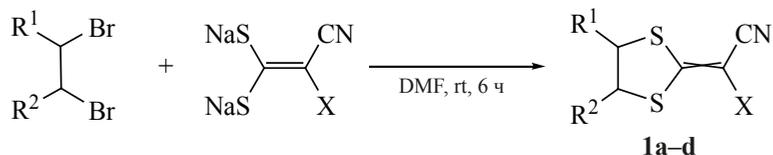
Нами описан метод синтеза 2-илиден-1,3-дителиолонов на основе взаимодействия 2,2-дизамещенных этен-1,1-бистиолятов натрия с галогензамещенными реагентами [11–15]. Дальнейшие исследования показали, что при взаимодействии

2-цианоэтен-1,1-бистиолятов натрия с 1,2-дибромбутаном и 2,3-дибромбутаном в среде диметилформамида (ДМФА) образуются 1,3-дителиоланы **1a–d** с выходами 61–81% (схема 1).

Структура синтезированных соединений **1a–d** подтверждена методами ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии и масс-спектрометрии.

В ИК спектрах дителиолонов **1** присутствуют интенсивные полосы поглощения валентных колебаний цианогруппы в области 2210–2213 cm^{-1} и интенсивные полосы поглощения в области 1455–1462 cm^{-1} , отвечающие валентным колебаниям связи $\text{C}=\text{C}$. ЯМР ^1H спектры соединений **1** содержат набор сигналов функциональных групп и протонов заместителей дителиолонового цикла. В

Схема 1



$\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{X} = \text{CN}$ (**a**), $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{X} = \text{CONH}_2$ (**b**),
 $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{X} = \text{CONH}_2$ (**c**), $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{X} = \text{COOMe}$ (**d**).

случае 2-циано-2-(4-этил-1,3-дителилан-2-илиден)-ацетамида (**1b**) и метил-2-циано-2-(4-этил-1,3-дителилан-2-илиден)ацетата (**1d**) наблюдается образование смеси стереоизомеров, по данным ЯМР ^1H спектроскопии в соотношении 1:1. В масс-спектрах имеется пик молекулярного иона с интенсивностью 30–60%.

Синтез дителиланов **1a–d** можно проводить в разных растворителях, однако наиболее оптимальным является ДМФА, который растворяет исходные 2-цианоэтен-1,1-бистиоляты натрия и образует гомогенную смесь с дибромбутанами. Также была изучена возможность проведения синтеза в системе «вода–этен-1,1-бистиолят натрия–дибромбутан» по методике [15]. В этом случае выходы дителиланов **1a–d** не превышают 20%, что, по-видимому, связано с плохой растворимостью дибромбутанов в воде.

При изучении температурного режима было выявлено, что повышение температуры приводит к осмолению реакционной массы и загрязнению конечного дителилана. Наиболее оптимально проводить синтез при комнатной температуре.

При дальнейшем изучении было найдено, что синтез дителиланов **1a–d** можно значительно упростить, если использовать в начале взаимодействия более доступные реагенты (схема 2). Исходные этен-1,1-бис(тиоляты) натрия получают взаимодействием метиленактивного соединения с сероуглеродом в присутствии этанолята натрия. Установлено, что стадию выделения этого продукта можно пропустить, добавив к реакционной массе дибромбутан. Так можно повысить препаративность синтеза, но выходы одnoreакторного способа ниже, по сравнению с выходами двухстадийного метода получения.

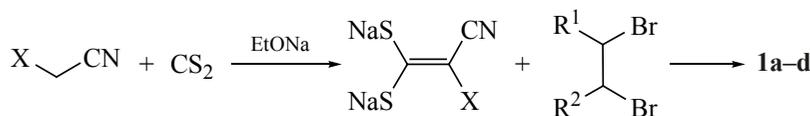
Чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ, проявляли с помощью УФ облу-

чения, паров иода, термического разложения, элюент – этилацетат. Температуру плавления определяли на приборе OptiMelt MPA100 (США). ИК спектры снимали на приборе ИК Фурье-спектрометре ФСМ-1202 (Россия) в тонком слое (суспензия в вазелиновом масле). Элементный анализ выполнен на СНN-анализаторе Perkin Elmer-2400 (США). Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker DRX-500 (США), рабочая частота 500.13 (^1H), 125 (^{13}C) МГц, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры снимали на приборе Shimadzu GCMS-QP 2010 SE (Япония) (электронный удар 70 эВ). Исходные этен-1,1-бистиоляты натрия получены по методике [11], используемые реактивы и растворители являются коммерческими продуктами, чистота 99%.

2-(4-Этил-1,3-дителилан-2-илиден)малонитрил (1a). а. К раствору 0.5 г (0.0027 моль) 2,2-дицианоэтен-1,1-бис(тиолята) натрия в 5 мл ДМФА прибавляли 2.2 г (0.01 моль) 1,2-дибромбутана. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч до окончания реакции (ТСХ), упаривали и разбавляли 4–5-кратным избытком воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, при необходимости перекристаллизовывали из пропанола-2.

б. К раствору этилата натрия, полученному из 0.05 г натрия (0.002 моль) и 1 мл этанола, прибавляли 0.13 г (0.002 моль) малонитрила в 1 мл этанола. К полученной смеси прибавляли 0.15 г (0.002 моль) сероуглерода и затем новую порцию этилата натрия из 0.05 г натрия (0.002 моль) и 1 мл этанола. Образовавшийся осадок растворяли в 5 мл ДМФА и прибавляли 2.2 г (0.01 моль) 1,2-дибромбутана. Реакционную массу перемешивали в течение 6 ч до окончания реакции (ТСХ) и разбавляли 4–5-кратным избытком воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, перекристаллизовывали из пропанола-2.

Схема 2



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5, \text{X} = \text{CN}$ (**a**), $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5, \text{X} = \text{CONH}_2$ (**b**),
 $\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{CH}_3, \text{X} = \text{CONH}_2$ (**c**), $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5, \text{X} = \text{COOMe}$ (**d**).

Выход 0.43 г (81%) – метод *a*, 0.2 г (52%) – метод *b* (при пересчете на малонитрил), т.пл. 76–77°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2213 (CN), 1462 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.98 т (3H, CH_3 , J 7.4 Гц), 1.74–1.91 м (2H, CH_2CH_3), 3.84 д.д (1H, CH_2CH , J_2 12.2, J_3 5.6 Гц), 4.03 д.д (1H, CH_2CH , J_2 12.2, J_3 5.6 Гц), 4.45 к (1H, CHCH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 12.22, 25.77, 45.31, 60.43, 65.05, 113.47, 113.53, 190.29. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 196 (60) $[M]^+$. Найдено, %: С 47.55; Н 3.71; N 13.29. $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: С 48.95; Н 4.11; N 14.27. M 196.29.

Соединения **1b–d** получали аналогично.

2-Циано-2-(4-этил-1,3-дитиолан-2-илиден)ацетамид (1b). Получен из 0.55 г (0.0027 моль) 3-амино-3-оксо-2-цианопрор-1-ен-1,1-бис(тиолята) натрия (метод *a*), из 0.17 г (0.002 моль) цианацетамида (метод *b*). Выход 0.44 г (76%) – метод *a*, 0.2 г (47%) – метод *b* (при пересчете на цианацетамид), т.пл. 119–120°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3338 (NH_2), 2210 (CN), 1679 (C=O), 1461 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.98–1.02 м (3H + 3H*, 2CH₃), 1.66–1.83 м (2H + 2H*, 2CH₂CH₃), 3.38–3.45 м (1H + 1H*, 2CH₂CH), 3.60–3.70 м (1H + 1H*, 2CH₂CH), 3.97 к (1H, CHCH_2), 4.05 к (1H, CHCH_2)*, 7.33 уш.д (2H + 2H*, 2CONH₂). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 214 (60) $[M]^+$. Найдено, %: С 46.87; Н 5.81; N 14.23. $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}_2$. Вычислено, %: С 44.84; Н 4.70; N 13.07. M 214.30.

2-Циано-2-(4,5-диметил-1,3-дитиолан-2-илиден)ацетамид (1c). Получен из 0.55 г (0.0027 моль) 3-амино-3-оксо-2-цианопрор-1-ен-1,1-бис(тиолята) натрия (метод *a*), из 0.17 г (0.002 моль) цианацетамида (метод *b*). Выход 0.35 г (61%) – метод *a*, 0.17 г (40%) – метод *b* (при пересчете на цианацетамид), т.пл. 136–137°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2212 (C≡N), 1703 (C=O), 1455 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.32 д (3H, J 7.0 Гц, CH_3), 1.34–1.43 м (3H, CH_3), 3.80–3.92 м (1H, CH), 4.08–4.20 м (1H, CH), 7.33 уш.д (2H, CONH₂). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 214 (50) $[M]^+$. Найдено, %: С 47.12; Н 5.95; N 14.39. $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}_2$. Вычислено, %: С 44.84; Н 4.70; N 13.07. M 214.30.

Метил-2-циано-2-(4-этил-1,3-дитиолан-2-илиден)ацетат (1d). Получен из 0.59 г

(0.0027 моль) 3-метокси-3-оксо-2-цианопрор-1-ен-1,1-бис(тиолята) натрия (метод *a*), из 0.2 г (0.002 моль) метилцианоацетата (метод *b*). Выход 0.46 г (75%) – метод *a*, 0.23 г (50%) – метод *b* (при пересчете на метилцианоацетат), т.пл. 72–73°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2210 (C≡N), 1706 (C=O), 1458 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.98–1.02 м (3H + 3H*, 2CH₃), 1.68–1.86 м (2H + 2H*, 2CH₂CH₃), 3.58–3.65 м (1H + 1H*, 2CH₂CH), 3.74 с (3H + 3H*, 2OCH₃), 3.78–3.84 м (1H + 1H*, 2CH₂CH), 4.16–4.24 м (1H + 1H*, 2CHCH₂). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 229 (30) $[M]^+$. Найдено, %: С 49.38; Н 5.96; N 8.23. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: С 47.14; Н 4.84; N 6.11. M 229.31.

ВЫВОДЫ

Взаимодействием 2-цианоэтен-1,1-бис(тиолятов) натрия с дибромбутанами были получены ранее неизвестные 1,3-дитиоланы **1a–d**. Для упрощения метода разработан однореакторный способ синтеза.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено в рамках государственного задания Минобрнауки России, проект № 0849-2020-0003

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Липин Константин Владимирович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3643-9387>

Ершов Олег Вячеславович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0938-4659>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hu Yu., Wang Zh., Zhang X., Yang X., Ge C., Fu L., Gao X. *Org. Lett.* **2017**, 3, 468–471. doi 10.1021/acs.orglett.6b03614
- Li J., Hu Y.-H., Ge C.-W., Gong H.-G., Gao X.-K. *Chin. Chem. Lett.* **2018**, 3, 423–428. doi 10.1016/j.ccllet.2017.06.008
- Luo H., He D., Zhang Y., Wang Sh., Gao H., Yan J., Cao Y., Cai Zh., Tan L., Wu Sh., Wang L., Liu Z. *Org. Lett.* **2019**, 23, 9734–9737. doi 10.1021/acs.orglett.9b03891

- Chen M., Jiao X., Li J., Wu W., Xin H., McNeill Ch.R., Gao X. *Langmuir*. **2019**, *18*, 6188–6195. doi 10.1021/acs.langmuir.9b00463
- Chen M., Li J., Jiao X., Yang X., Wu W., McNeill Ch.R., Gao X. *J. Mater. Chem. C*. **2019**, *7*, 2659–2665. doi 10.1039/C8TC06273K
- Fadda A.A., El Salam M.A., Tawfik E.H., Anwar E.M., Etman H.A. *RSC Adv*. **2017**, *7*, 39773–39785. doi 10.1039/C7RA06087D
- Fadda A.A., Fekri A., Bayoumy N.M. *RSC Adv*. **2015**, *5*, 80844–80852. doi 10.1039/C5RA14723A
- Mahmoud M.R., Abu El-Azm F.S.M., Ali A.T., Ali Y.M. *Synth. Commun*. **2017**, *17*, 1591–1600. doi 10.1080/00397911.2017.1336776
- Ismail M.F., Elsayed G.A. *Synth. Commun*. **2018**, *8*, 892–905. doi 10.1080/00397911.2018.1428345
- Shaker S.A., Marzouk M.I. *Molecules*. **2016**, *21*, 155. doi 10.3390/molecules21020155
- Липин К.В., Ершов О.В., Беликов М.Ю., Федосеев С.В. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 148–150. [Lipin K.V., Ershov O.V., Belikov M.Yu., Fedoseev S.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 147–149.] doi 10.1134/S1070428017010304
- Липин К.В., Ершов О.В., Беликов М.Ю., Федосеев С.В. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 314–316. [Lipin K.V., Ershov O.V., Belikov M.Yu., Fedoseev S.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 276–278.] doi 10.1134/S1070428019020246
- Липин К.В., Ершов О.В., Беликов М.Ю., Федосеев С.В. Пат. 2686338 (2019). РФ. *С.А.* **2019**, *170*, 534909.
- Липин К.В., Ершов О.В. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 1947–1949. [Lipin K.V., Ershov O.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1979–1981.] doi 10.1134/S0514749219120218
- Липин К.В., Ершов О.В. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 1303–1306. [Lipin K.V., Ershov O.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1498–1500.] doi 10.31857/S0514749220080194

Interaction of Sodium Ethene-1,1-bistiolates with 1,1,2-Dibrombutanes

K. V. Lipin* and O. V. Ershov

I.N. Ul'yanov Chuvash State University, Moskovskii prosp., 15, Cheboksary, 428015 Russia
*e-mail: lipinkost@mail.ru

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

Previously unknown representatives of 1,3-dithiolans were obtained by the interaction of sodium 2-cyanoethene-1,1-bis (thiolates) with dibrombutanes and a one-pot method for their synthesis was developed.

Keywords: heterocyclization, sodium ethene-1,1-bistiolates, 1,3-dithiolanes

ОПЕЧАТКА

В статье С.В. Федосеев, О.Е. Ершов «Взаимодействие 4-галоген-3-гидроксифуоро[3,4-с]пиридин-1(3*H*)-онов с морфолином и тиоморфолином», *ЖОрХ*, **2021**, 57, 442–445. doi: 10.31857/S0514749221030149 была допущена ошибка в инициалах соавтора: **О.В.** Ершов (Олег Вячеславович Ершов).