

Том, 94 Номер 3

ISSN 0044-460X

Март 2024



ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ



НАУКА

— 1727 —

СОДЕРЖАНИЕ

Том 94, номер 3, 2024

Роль нековалентных взаимодействий в реакции алкилацетамидов с бромом <i>О. М. Заречная, В. А. Михайлов</i>	315
Взаимодействие реактивов Гриньяра с замещенными 5-ацил-1,3-диоксанами <i>Р. М. Султанова, Е. И. Титова, М. Г. Шайбакова, Г. З. Раскильдина, Ю. Г. Борисова, С. С. Злотский</i>	335
Трехкомпонентный синтез 5-арил(гетарил)-4-ароил-1-изобутил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов <i>В. Л. Гейн, Д. Г. Дианова, О. О. Сенокосова, Н. В. Носова, Е. А. Булдакова, И. Г. Мокрушин</i>	342
Синтез 5-арил-1-[2-(1 <i>H</i> -индол-3-ил)этил]-4-(гидрокси-4-метилфенилметил)пирролидин-2,3-дионов реакцией триптамина с метиловым эфиром 4-метилбензоилвиноградной кислоты и ароматическими альдегидами <i>М. И. Казанцева, Н. Н. Касимова, В. Л. Гейн</i>	350
Синтез <i>N</i> -алкилзамещенных азиридинов и оксазолидина на основе производных левоглюкозенона <i>Ю. А. Халилова, Л. Ш. Карамышева, Ю. С. Галимова, Ш. М. Салихов, Л. Х. Файзуллина</i>	358
Синтез и строение 5-(1-арил-3-этокси-2-этоксикарбонил-3-оксопропил)аминотетразол-1-идов пиперидиния <i>К. В. Подчезерцева, Т. М. Замараева, М. В. Дмитриев</i>	364
Синтез и превращения гидразинозамещенного пирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2- <i>d</i>]-пиримидина <i>В. В. Дабаева, И. М. Бархударянц, Е. Г. Пароникян, Ш. Ш. Дашян, М. Р. Багдасарян</i>	370
Синтез и некоторые закономерности превращений 5,5-диметил-3-(2-метилаллил)-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[<i>h</i>]хиназолин-4(1 <i>H</i>)-она. Антибактериальные свойства полученных соединений <i>А. И. Маркосян, А. С. Айвазян, С. А. Габриелян, М. Ю. Дангян, Дж. А. Авакимян, Ф. Г. Арсенян</i>	376
Лактонизация <i>N</i> -ацил- <i>N</i> -(2-циклопент-1-ен-1-ил-6-метилфенил)глицинов под действием галогенов <i>Р. Р. Гатауллин, Е. С. Мещерякова, Л. М. Халилов</i>	385
Новые полифункциональные <i>N</i> -терпенил-4-аминобензолсульфонамиды <i>О. Н. Гребёнкина, П. А. Петрова, П. В. Грибков, Р. В. Румянцев, О. М. Лезина, Д. В. Сударики, С. А. Рубцова</i>	395
Особенности иодметилирования <i>S</i> -силилорганилпроизводных меркаптоазолов α -иодкетонами <i>Н. О. Ярош, Л. В. Жилицкая, И. А. Дорофеев</i>	410
Алкилирование аденина (галогенметил)триметилсиланами <i>Н. Ф. Лазарева, А. И. Албанов, Б. А. Гостевский, И. М. Лазарев</i>	419
Получение триарилборанов термолизом тетраарилборатов алкиламмония <i>В. В. Бардин, И. К. Шундрина</i>	429
Свойства гидролизованного полиалюмотрис(ацетилацетонато)этилсилоксана <i>Н. П. Шапкин, К. А. Перваков, А. Н. Федорец, А. О. Лембиков, А. Н. Драньков, В. Г. Савченко</i>	440
Получение биметаллических наночастиц медь-никель восстановлением каприлатов в бензиловом спирте <i>А. И. Титков, Е. Ю. Герасимов, А. М. Воробьев, И. А. Мальбахова, Т. А. Борисенко, О. А. Логутенко</i>	450

РОЛЬ НЕКОВАЛЕНТНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В РЕАКЦИИ АЛКИЛАЦЕТАМИДОВ С БРОМОМ

© 2024 г. О. М. Заречная¹, В. А. Михайлов^{1,*}

¹ Институт физико-органической химии и углехимии имени Л. М. Литвиненко,

Донецк, 283048 Россия

*e-mail: v_mikhailov@yahoo.com

Поступило в редакцию 14 мая 2024 г.

После доработки 12 июня 2024 г.

Принято к печати 14 июня 2024 г.

Для реакции неионных брома и диалкилацетамидов, приводящей к ионным продуктам, предложена последовательность превращений с участием молекулярных комплексов и заряженных интермедиатов. Для всех конечных и предполагаемых промежуточных продуктов реакции произведен расчет в приближении ω B97xV/dgdzvp молекулярной геометрии, электронного строения, термодинамических параметров. С использованием совокупности спектральных и расчетных методов выявлен ряд внутри- и межмолекулярных нековалентных взаимодействий вида $\text{Br}\cdots\text{O}$, $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$, $\text{C}-\text{H}\cdots\text{Br}$, $\text{H}\cdots\text{O}\cdots\text{N}$ и других; показана определяющая роль этих взаимодействий в стабилизации интермедиатов и продуктов реакции.

Ключевые слова: алкилацетамиды, бром, молекулярные комплексы, нековалентные взаимодействия

DOI: 10.31857/S00444460X24030011, **EDN:** FZOJFF

ВВЕДЕНИЕ

Вторичные и третичные амиды низших монокарбоновых кислот широко используются в органическом синтезе [1–3], их аналоги и производные (в том числе комплексы с донорами водородной и галогеновой связи) нашли применение в качестве лекарственных средств [4, 5], компонентов косметических композиций [6] и электрохимических устройств [7, 8]. Химические и физические свойства амидов изучены и систематизированы, изложены в ряде монографий [1, 2] и обзоров [3, 9], для простейших – приведены в учебниках. Молекулярное строение простейших амидов – N,N-диметилацетамида (ДМА) и N-метилацетамида (НМА) – установлено прямыми экспериментальными методами [10–14]. В согласии с общепринятыми представлениями о геометрии амидов, молекула НМА планарна как в кристалле [10, 12], так и в газовой фазе [11]. В газовой фазе атомы остова молекулы ДМА отклоняются от плоскости [13]. Расчеты в различных

приближениях [15–25], как правило, приводят к плоским структурам, за редкими исключениями [26]; связи C–H лежат в этой плоскости, по одной от каждой метильной группы. Структурно изучен только термодинамически более стабильный [27, 28] *цис*-изомер НМА с синперипланарной ориентацией N-метильной группы относительно кислорода и амидной связи C–N. Внутримолекулярная динамика колебаний и вращений по связям C–C и C–N амидов изучена экспериментальными [29–33] и расчетными [18, 20, 23, 24] методами. Указаний на внутримолекулярные взаимодействия в амидах с участием атомов водорода немного [13, 34]. Примеров оценки внутримолекулярных C–H $\cdots$ CH₃ взаимодействий (подобных найденным в комплексах протонодоноров с алканами [35–38] и в ансамблях металлоорганических соединений [39]) в молекулах амидов не встречалось. В обзорах [3, 40, 41] и оригинальных работах [14, 24] распространено мнение об относительной инертности (химической стабильности) третичных амидов, в частности, по

отношению к галогенам. Так, ДМА был успешно использован как среда для бромирования [42] в мягких условиях (при комнатной температуре). Однако даже в этих мягких условиях ДМА реагирует с бромом [43] с заметной скоростью, образуя смесь продуктов. Строение некоторых продуктов этого взаимодействия изучено прямыми структурными методами [43–47], но полной картины промежуточных продуктов и путей превращения пока не установлено. В настоящей работе предпринята попытка выявить ряд нековалентных взаимодействий в молекулах ДМА и НМА, их комплексов и продуктов реакции с бромом, водой и бромоводородом, а также оценить влияние этих взаимодействий на ход и результат реакции ДМА с бромом и интергалогенами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Свойства реакции. Протекание реакции N,N-диметилацетамида с бромом зависит от ряда условий (как было установлено ранее [43]), одно из них – присутствие воды. В отсутствие воды в максимально сухих условиях реакция ДМА с бромом приводит к двум выделяемым продуктам – дибромбромату бис(N,N-диметилацетамид)водорода **1** и 2-бром-N,N-диметилацетамиду **2** (схема 1). В присутствии значительных количеств воды реакция приводит

к дибромбромату **1**, дибромбромату бис(N-метилацетамид)водорода **3** и двуокиси углерода (схема 2).

Никаких признаков образования 2-бром-N,N-диметилацетамида **2** при этом не отмечается. Сходный по строению с дибромброматом **1** продукт – дихлориодат бис(N,N-диметилацетамид)водорода – выделен в реакции ДМА с хлоридом иода [48]. Подобные продукты реакции других диалкиламидов с бромом описаны в работах [49, 50], с интергалогенами – в работе [51]. Свободный НМА также может быть введен в реакцию с бромом (протекает с выделением углекислого газа и образованием дибромбромата **3**; другие продукты не установлены), но этот процесс при сопоставимых условиях протекает медленнее (см. Экспериментальную часть).

Свойства продуктов и предполагаемых интермедиатов. Молекулярное строение дибромбромата **1** установлено рентгеноструктурным исследованием независимо несколькими авторами [43–45]. Электропроводность дибромбромата **1** в твердой фазе (34.5 мКс/см) при комнатной температуре на два порядка ниже электропроводности жидкого дибромбромата бис(N,N-диметилформамид)водорода [52] и резко возрастает при плавлении. Вероятно, все полигалогениды хорошо проводят электрический ток только в жидком состоянии, как показано для соответствующих солей тетраалкиламмония [53].

Схема 1.

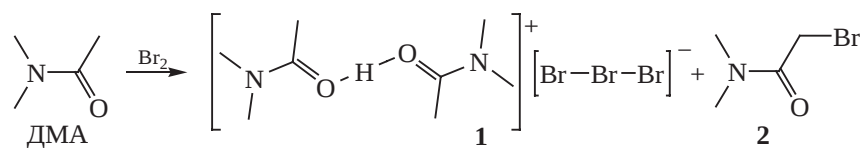
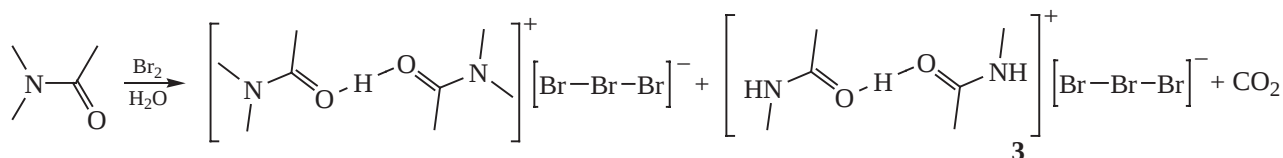


Схема 2.



Твердый при обычных условиях дибромбромат **3** не удалось получить в аналитически чистом виде; при попытке перегонки в вакууме и перекристаллизации вещество теряет бром и превращается в бромид бис(*N*-метилацетамид)водорода **4**. Молекулярное и кристаллическое строение соединения **4** установлено рентгеноструктурным исследованием [47]. Следует отметить, что соответствующий бромид бис(*N,N*-диметилацетамид)водорода не существует или неустойчив; вне зависимости от соотношения реагентов все попытки получить это соединение приводят к гидробромиду *N,N*-диметилацетамида **5** (см. Экспериментальную часть). Молекулярное и кристаллическое строение близкого аналога – гидрохлорида *N,N*-диметилацетамида **6** – установлено рентгеноструктурным исследованием [46]. Протон в катионе соединения **1** резонирует в очень слабом поле, и положение сигнала зависит от концентрации [49]. В спектре ИК дибромбромата **1** хорошо различимы лишь две широкие полосы при 1600 и 1625 см⁻¹ (в остальном спектр представляет собой «черное стекло»; теоретические модели такого поведения соединений с короткой водородной связью О··Н··О рассмотрены в работе [54]). В неразбавленном ДМА полосу сильного поглощения при 1640 см⁻¹ относят к колебаниям двойной связи С=О [46].

Многочисленные исследования ранее указывали на образование молекулярных комплексов при взаимодействии ДМА (и других амидов) с бромом [55, 56] и другими электрофилами (интергалогенами [55, 56], донорами протонов [57, 58], катионами

металлов [59]). Судя по косвенным признакам, преимущественно координация молекулы галогена/интергалогена осуществляется по атому кислорода карбонильной группы [55, 56], хотя в отдельных случаях есть указания на возможность координации по атому азота диалкиламиногруппы [56, 60]. Для близкого к ДМА по строению *N,N'*-диацетилпиперазина получены твердые кристаллические комплексы с иодом и хлоридом иода, их молекулярное строение установлено рентгеноструктурным исследованием [51].

Сопоставление расчетной и экспериментальной геометрии для исходных соединений и продуктов реакции. Ранее было показано, что расчет в приближении (ωB97X-V/DGauss-DZVP) хорошо воспроизводит строение молекулы Н₂О, Br₂ и НВr [52]. Строение *N,N*-диметилацетамида [13, 14] и *N*-метилацетамида [10–12] экспериментально изучено прямыми структурными методами. Расчет хорошо воспроизводит основные геометрические характеристики ДМА и НМА (табл. 1, рис. 1).

Стереохимически молекула ДМА несимметрична; при расположении, как на рис. 1 (последовательность лигандов С¹, О³, N⁴ вокруг центрального атома С² – против часовой стрелки), обращенная к зрителю сторона обозначена как грань *a*, обратная сторона – грань *b*. Четыре атома центрального фрагмента С¹С²О³N⁴ образуют почти идеальную плоскость в молекуле ДМА (параметр молекулярной планарности mpr = 0.0033 Å), атомы углерода диметиламиногруппы С⁵ и С⁶ отклоняются от этой плоскости в разные стороны: двугранный угол ∠О³С²N⁴С⁵ = –11.2°,

Таблица 1. Длины связей и углы в расчетных и экспериментальных структурах амидов и производных.

Структура	Длина связи, Å					Угол, град				
	С ² –О ³	С ¹ –С ²	С ² –N ⁴	N ⁴ –С ⁶	N ⁴ –С ⁵	∠О ³ С ² N ⁴	∠N ⁴ С ² С ¹	∠С ² N ⁴ С ⁶	∠С ² N ⁴ С ⁵	∠О ³ С ² С ¹
ДМА _{расчет}	1.229	1.521	1.375	1.455	1.458	121.97	117.33	123.73	118.81	120.70
ДМА _{эксп} [13]	1.226	1.527	1.368	1.453	1.453	121.0	115.9	123.8	117.8	н/у
НМА _{расчет}	1.228	1.518	1.366	–	1.457	121.88	116.15	–	120.77	121.97
НМА _{эксп} [12]	1.246	1.519	1.322	–	1.448	121.68	116.33	–	120.95	121.99
I _{расчет}	1.320	1.500	1.302	1.475	1.483	115.03	124.33	123.48	119.74	120.64
б _{эксп} [46]	1.303	1.474	1.290	1.478	1.444	117.3	123.0	120.9	121.4	119.3
II-Part A _{расчет}	1.288	1.506	1.319	1.470	1.472	117.85	121.42	123.49	120.81	120.72
II-Part B _{расчет}	1.270	1.511	1.332	1.467	1.468	119.74	119.71	123.59	120.78	120.55
1 _{эксп} [45]	1.279	1.498	1.313	1.462	1.461	118.58	120.92	123.36	121.61	120.50

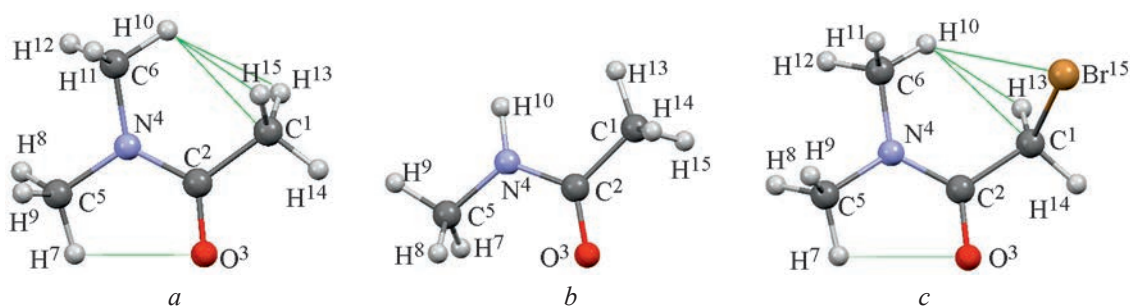


Рис. 1. Расчетные структуры молекул ДМА, НМА и амида 2. Линиями показаны короткие внутримолекулярные контакты.

$\angle C^1C^2N^4C^6 = 18.6^\circ$. Сумма углов между связями в окружении атома азота несколько меньше (358.18°), чем можно было бы ожидать для sp^2 -гибридного состояния; в эксперименте [5] эта величина еще меньше (354.1°). За счет поворота вокруг ординарных связей, три атома водорода (H^7 , H^{10} , H^{14} ; по одному от каждой метильной группы) оказываются очень близки к плоскости центрального фрагмента $C^1C^2O^3N^4$. При этом возникают короткие внутримолекулярные контакты $H^7 \cdots O^3$, $H^{10} \cdots C^1$, $H^{10} \cdots H^{13}$ и $H^{10} \cdots H^{14}$ (рис. 1а). Для N-метилацетамида в электронографическом [11] и рентгеноструктурных [10, 12] исследованиях выявлен только *цис*-изомер (син-перипланарная конформация N-метильной группы относительно карбонильного кислорода, рис. 1б). На эту же конфигурацию указывают сопоставление расчетов и ЯМР-измерений на различных ядрах [16]; сопоставление расчетов и результатов ИК спектроскопии в сверхзвуковой струе [22]. Предполагаемый *транс*-изомер НМА (антиперипланарная конформация) в обычных условиях существует в минорных количествах и проявляет себя только в ИК [28] и ЯМР спектрах [17, 27]; детально его строение не изучено и в настоящей работе не рассматривается. Молекула *цис*-НМА ближе к плоскости по сравнению с ДМА; для четырех центральных атомов $C^1C^2O^3N^4$ параметр $mpr = 0.0018 \text{ \AA}$, для пяти неводородных атомов $mpr = 0.014 \text{ \AA}$. Три атома водорода (H^9 , H^{10} , H^{13}) также размещаются близко к этой плоскости. Близкие к 180° двугранные углы $H^{13}C^1C^2O^3$ и $H^9C^5C^2O^3$ исключают возможность внутримолекулярных коротких контактов $H \cdots O$ и связывающих взаимодействий. Эта же конформация была определена как предпочтительная в результате многочисленных

расчетов молекулы НМА [16, 21–23]; отличающиеся конформации были получены в работах [15, 19, 20]. Насколько такие конформационные предпочтения важны для химических свойств амидов ДМА и НМА, неясно. По существующим представлениям, барьеры вращения диметиламиногруппы по амидной связи C^2-N^4 в молекуле ДМА весьма существенны и при обычных условиях (комнатная температура, атмосферное давление) достаточны для пребывания в одной только конформации [~ 18 ккал/моль (~ 75 кДж/моль)] для неразбавленной жидкости [30]; напротив, барьеры вращения метильных групп в молекуле ДМА очень невелики (менее 7.5 кДж/моль [33]), а в молекуле НМА еще меньше [32]. Двугранные углы в расчетных структурах отличаются от экспериментальных в значительно большей степени, как и результаты многочисленных более ранних расчетов [15, 19–25].

Для 2-бром-N,N-диметилацетамида 2 в литературе приводятся только результаты расчетов в различных приближениях [61], вполне совпадающие с результатами настоящей работы. Для этого вещества предпочтительна антиклиальная конформация атома брома относительно атома кислорода ($\angle Br^{15}C^1C^2O^3 = 106.6^\circ$). Ранее было показано, что антиклиальные конфигурации энергетически выгодны для α -галогенальдегидов [62].

Экспериментальные структуры соответствующих солей известны для катионов монопротонированного N,N-диметилацетамида [46], бис(N,N-диметилацетамид)водорода [43–45] и бис(N-метилацетамид)водорода [47, 63]. Расчет в целом адекватно передает форму этих катионов (рис. 2, 3, табл. 1).

В последнем случае приведена симметричная структура катиона III, выявленная в кристалличес-

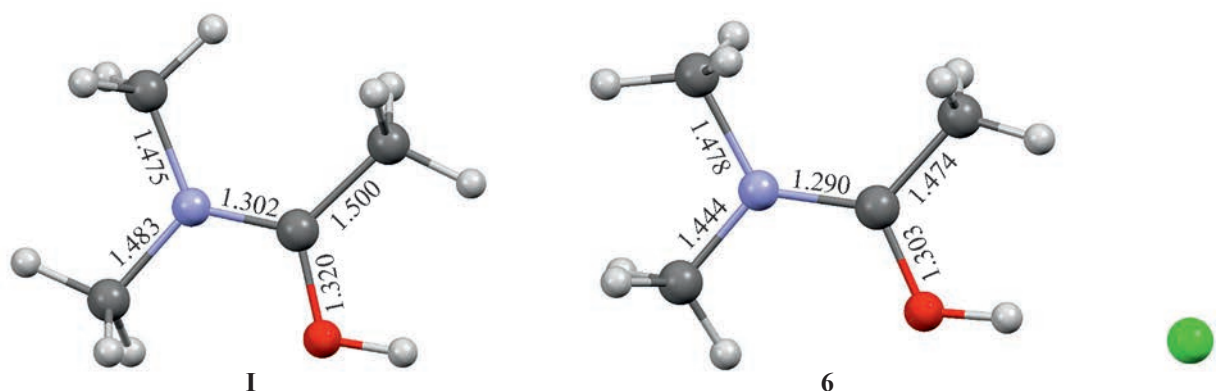


Рис. 2. Расчетная структура катиона монопротонированного N,N-диметилацетамида **I** и экспериментальная молекулярная структура гидрохлорида N,N-диметилацетамида **6** [46].

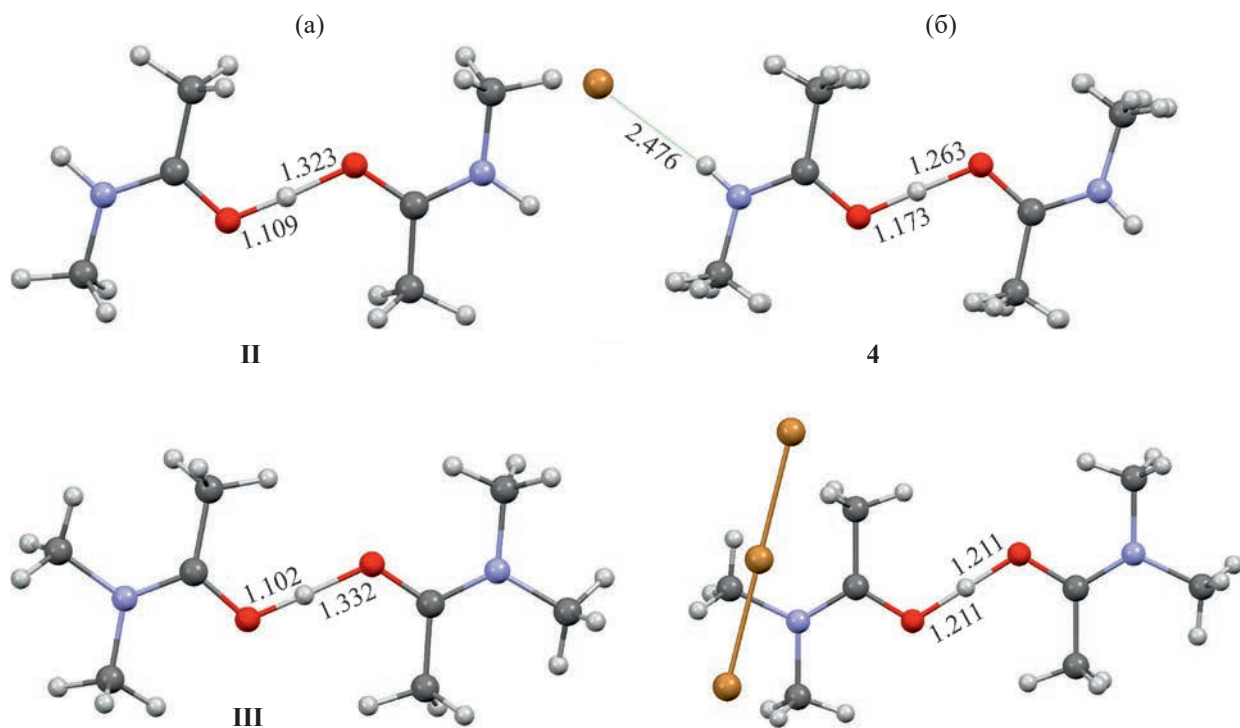


Рис. 3. Расчетные (а) структуры катиона бис(N-метилацетамид)водорода **II** и катиона бис(N,N-диметилацетамид)водорода **III**, экспериментальные (б) молекулярные структуры бромид бис(N-метилацетамид)водорода **4** [47] и дибромбромата бис(N,N-диметилацетамид)водорода [45].

кой структуре дибромбромата **1** [43, 45]; известны и несимметричные структуры [45] с другими анионами. На асимметричность короткой водородной связи $O \cdots H \cdots O$ в бромиде бис(ацетамид)водорода указывалось в работе [64].

Геометрия молекулярных комплексов. Хорошее соответствие расчетной и экспериментальной геометрий молекулярных соединений позволяет рассчитывать на адекватное воспроизведение структуры молекулярных комплексов N,N-диметилацетамида

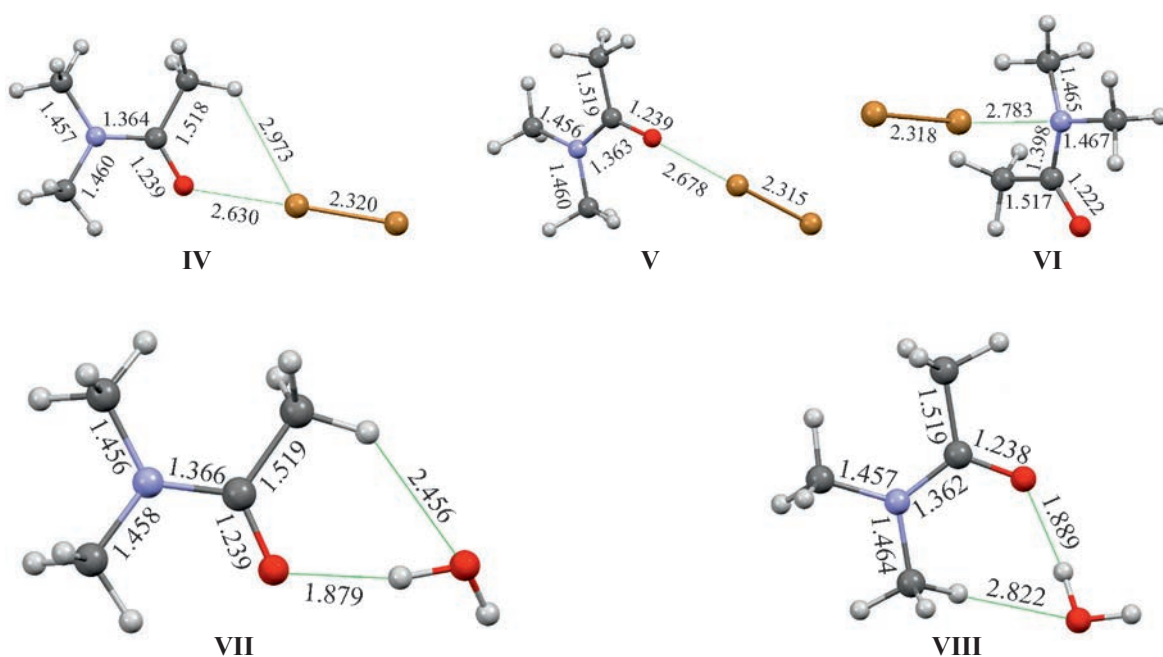


Рис. 4. Общий вид комплексов N,N-диметилацетамида с бромом IV (*E*-ДМА-Br₂), V (*Z*-ДМА-Br₂), VI (*N*-ДМА-Br₂) и водой VII (*E*-H₂O) и VIII (*Z*-H₂O).

с бромом и водой. Основные геометрические характеристики комплексов представлены на рис. 4.

Два центра координации по кислороду доступны: в *E*-конфигурации IV молекула брома располагается в плоскости центрального фрагмента молекулы ДМА, при этом двугранный угол $\angle\text{BrO}^3\text{C}^2\text{N}^4$ равен 175.38° , и проксимальный атом брома Br_α оказывается в *транс*-положении относительно атома азота и двойной связи C=O). В *Z*-конфигурации V электрофил отклоняется от плоскости центрального фрагмента молекулы ДМА, и двугранный угол $\angle\text{BrO}^3\text{C}^2\text{N}^4$ равен 61.63° (рис. 4); проксимальный атом брома Br_α близок к *цис*-положению относительно атома азота. В N-комплексе VI молекула брома практически перпендикулярна плоскости молекулы амида; двугранный угол $\angle\text{BrN}^4\text{C}^2\text{O}^3$ равен -97.58° . Комплексообразование по кислороду в комплексах IV и V приводит к небольшому удлинению связи C=O, укорочению связи C²–N⁴ в молекуле амида и удлинению связи Br–Br в молекуле брома; другие изменения ковалентных связей менее значительны. При координации брома по азоту в комплексе VI связи C–N удлиняются, связь C=O укорачивается.

Молекулы воды в комплексах с ДМА также размещаются в *E*- или *Z*-положении относительно кислорода (рис. 4), в меньшей степени отклоняясь от плоскости молекулы амида в *Z*-конфигурации по сравнению с комплексом брома; изменения в длинах связей амидного фрагмента аналогичны комплексам брома, связь Н–О в молекуле воды удлиняется. Подобные структуры для координации воды по *E*- и *Z*-позициям атома кислорода в молекуле ДМА были найдены ранее [65]; там же обоснована вероятность координации более чем одной молекулы воды по атому кислорода в молекуле амида. В экспериментах по рассеянию рентгеновских лучей в жидкой фазе для комплекса ДМА–H₂O состава 1:1 межатомное расстояние O³⋯O¹ найдено $2.83 \text{ \AA}$ [58], в расчете для комплекса VII получено $2.838 \text{ \AA}$. В этой работе также показана возможность координации нескольких (более одной) молекул воды по атому кислорода молекулы ДМА [58].

Термодинамика образования молекулярных комплексов и продуктов. Судя по отрицательной величине расчетной энтальпии (табл. 2), образование таких комплексов может быть энергетически выгодным, хотя экспериментальные оценки скудны

Таблица 2. Расчетные термодинамические характеристики молекулярных и ионных комплексов ДМА и НМА.

Комплекс	ΔH , кДж/моль	ΔG , кДж/моль
I	–894.8675	–863.548
II	–1029.031	–945.7025
III	–1040.16	–961.63
IV	–27.02	11.92
V	–23.89	15.71
VI	–20.15	22.67
VII	–30.48	4.90
VIII	–29.31	4.95

[55, 58]. Координация электрофилов по кислороду в растворе и газовой фазе более выгодна, как указывалось в экспериментальных работах [55–59] и ранее произведенных расчетах [56, 65]; координация брома или протона по азоту менее выгодна. Взаимодействие ДМА с водой по кислороду энергетически выгоднее, чем с бромом, при всех достижимых температурах. Надо полагать, взаимодействие с водой способно подавлять взаимодействие с бромом, судя по различиям в результатах реакции в присутствии и в отсутствие воды [43]. Таким образом, водородная и галогеновая связь могут быть не только ортогональны [12], но и конкурентны по отношению друг к другу.

Разница в расчетных энтальпиях *цис*-НМА и *транс*-НМА составляет 8.27 кДж/моль; в эксперименте грубая оценка энтальпии перехода составляет 2.3 ккал/моль (9.6 кДж/моль [28]).

Синклиальная конформация амида **2** (*цис*-изомер 2-бром-N,N-диметилацетамида, плоская структура) представляет собой локальный минимум на потенциальной поверхности. Расчетная энтальпия для этой структуры на 11 кДж/моль менее отрицательна, чем для антиклиальной конформации (рис. 1), расчетная энергия Гиббса – на 10 кДж/моль. В ранее произведенном расчете [61] в приближении B3LYP/aug-cc-pVTZ были получены близкие оценки [3.7 ккал/моль (15.5 кДж/моль)] для этих двух конформеров.

Электронное строение исходных соединений и молекулярных продуктов. Для всех ковалентных связей в молекулах амидов (ДМА, НМА, 2-бром-N,N-диметилацетамид **2**) выявлены пути связывания и критические точки связывания с сигнатурой (3,–1). Длины связей и основные характеристики электронной плотности в этих критических точках приведены в табл. 3. Все эти значения вполне типичны для ковалентных связей такого рода. Заселенности бассейнов («заряд по Бейдеру») трех атомов: азота, кислорода и C¹ превышают заряд

Таблица 3. Характеристики электронной плотности в критических точках связывания (3,–1) ковалентных связей остова в молекулах амидов.

Молекула	Связь	ρ , а. е.	$\nabla\rho(r)$	$G(r)$	$V(r)$
ДМА	C ¹ –C ²	0.249	–0.650	0.0556	–0.273
	C ² =O ³	0.390	–0.337	0.541	–1.16
	C ² –N ⁴	0.305	–0.739	0.200	–0.585
	N ⁴ –C ⁵	0.254	–0.569	0.138	–0.420
	N ⁴ –C ⁶	0.257	–0.597	0.131	–0.413
НМА	C ¹ –C ²	0.251	–0.660	0.0557	–0.276
	C ² =O ³	0.391	–0.330	0.546	–1.17
	C ² –N ⁴	0.310	–0.743	0.213	–0.611
	N ⁴ –C ⁵	0.252	–0.553	0.140	–0.419
Амид 2	C ¹ –C ²	0.251	–0.661	0.0525	–0.270
	C ² =O ³	0.391	–0.337	0.544	–1.17
	C ² –N ⁴	0.310	–0.750	0.207	–0.602
	N ⁴ –C ⁵	0.253	–0.556	0.140	–0.421
	N ⁴ –C ⁶	0.254	–0.574	0.136	–0.416
	C ¹ –Br ¹⁵	0.142	–0.121	0.0442	–0.119

ядра во всех изученных амидах, их молекулярных комплексах и протонированных формах. Вопреки распространенному мнению, карбонильная группа не уменьшает «заряд на атоме» углерода соседней метильной группы (т. е. на атоме C^1). Возможно, это общее правило: даже в катионе ацетилия $[CH_3C=O]^+$ заряд по Малликену на метильном углероде тоже отрицательный [66].

Функция локализации электронов ELF и локализатор локализованных орбиталей LOL находят два

моносинаптических бассейна атома кислорода и только один атома азота в молекуле ДМА (рис. 5). Моносинаптический бассейн азота в молекуле НМА определяет только ELF (рис. 6).

Внутримолекулярные нековалентные взаимодействия в молекулах амидов. В *цис*-конформере НМА (рис. 1б) нековалентных связывающих взаимодействий не обнаружено. В низколежащих энергетически выгодных структурах амидов (ДМА, амид **2**) найдены также короткие внутримолекулярные

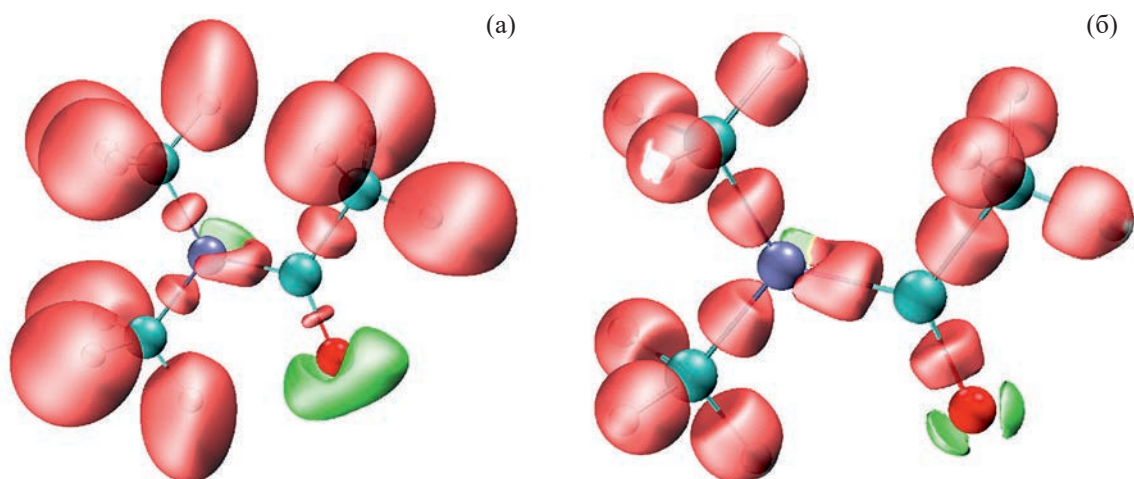


Рис. 5. ELF (а) и LOL (б) представление для молекулы ДМА. Красным выделены дисинаптические, зеленым – моносинаптические бассейны.

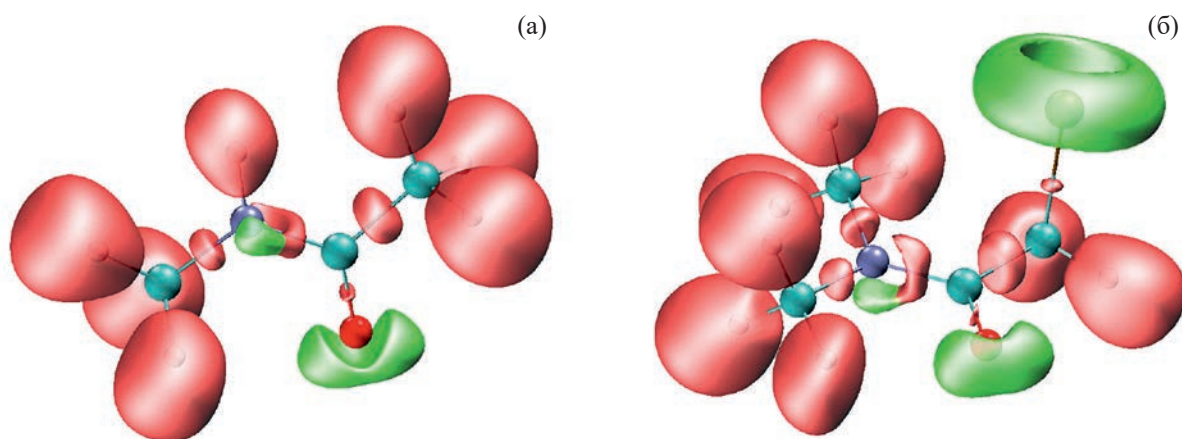


Рис. 6. ELF для *цис*-конформации НМА (а) и антиклинальной конформации амида **2** (б). Красным выделены дисинаптические, зеленым – моносинаптические бассейны.

Таблица 4. Характеристики электронной плотности в критических точках связывания (3,–1) внутримолекулярных нековалентных взаимодействий в молекулах ДМА и амида **2**.

Молекула	Контакт	$r, \text{\AA}$	$\rho, \text{a. e.}$	$\nabla^2 \rho(r)$	$G(r)$	$V(r)$
ДМА	$\text{H}^7 \cdots \text{O}^3$	2.291	0.0168	0.0733	0.0152	–0.0122
	$\text{H}^{10} \cdots \text{C}^1$	2.496	0.0125	0.0529	0.0111	–0.00907
	$\text{H}^{10} \cdots \text{H}^{13}$	2.363	0.00939	0.0378	0.00754	–0.00562
	$\text{H}^{10} \cdots \text{H}^{15}$	2.252	0.00968	0.0398	0.00794	–0.00592
Амид 2	$\text{H}^7 \cdots \text{O}^3$	2.289	0.0167	0.0736	0.0152	–0.00312
	$\text{H}^{10} \cdots \text{C}^1$	2.527	0.0124	0.0545	0.0112	–0.00893
	$\text{H}^{10} \cdots \text{H}^{13}$	2.109	0.0105	0.0429	0.00865	–0.00658
	$\text{H}^{10} \cdots \text{Br}^{15}$	2.986	0.00862	0.0336	0.00675	–0.00510

контакты с межатомными расстояниями менее суммы вандерваальсовых радиусов (рис. 1а, в). Распределение электронной плотности внутри этих контактов характерно для связывающих взаимодействий: наличествуют путь связывания и критические точки связывания с сигнатурой (3,–1); соответствующие характеристики приведены в табл. 4.

Судя по этим характеристикам и геометрии размещения атомов $\text{C}^5\text{H}^7\text{O}^3\text{C}^2$ в молекулах ДМА и амида **2**, контакт $\text{C}-\text{H} \cdots \text{O}=\text{C}$ можно рассматривать как вполне обычную слабую водородную связь [67]. На вероятность такого связывания указывалось в ранних работах [13], не включавших анализ электронного строения. Ранее взаимодействие метильных групп в молекуле ДМА рассматривалось как репульсивное [31]. Однако выявленные в молекулах ДМА и амида **2** взаимодействия $\text{C}-\text{H} \cdots \text{H}-\text{C}$ несут все признаки связывающих и не сводятся к притяжению противоположным образом поляризованных атомов водорода (диводородная связь [68, 69]). Природа таких взаимодействий, вероятно, ближе к

внутримолекулярным водород-водородным [70, 71] и дальнедействующим межмолекулярным [72–74] аттрактивным $\text{H} \cdots \text{H}$ взаимодействиям, хотя это явление и не находит согласованного объяснения [75, 76] в рамках различных подходов, придерживающихся жесткого и нежесткого размежевания пространства [77]. Для взаимодействия $\text{C}-\text{H} \cdots \text{CH}_3$ (контакт $\text{H}^{10} \cdots \text{C}^1$) можно усмотреть некоторую аналогию с металлоорганическими соединениями [39], содержащими отрицательно поляризованный атом углерода. Заселенность бассейна атома C^1 незначительно превышает заряд ядра («заряд по Бейдеру» отрицателен), но роль этого обстоятельства неясна и требует отдельного детального исследования. Атом углерода может выступать в роли центра координации водородной связи даже в столь мало поляризованной структуре, как молекула этана [35, 38, 72] (как и в молекулах других алканов [36, 37]).

Молекулярный электростатический потенциал (МЭП) в молекулах амидов распределен крайне

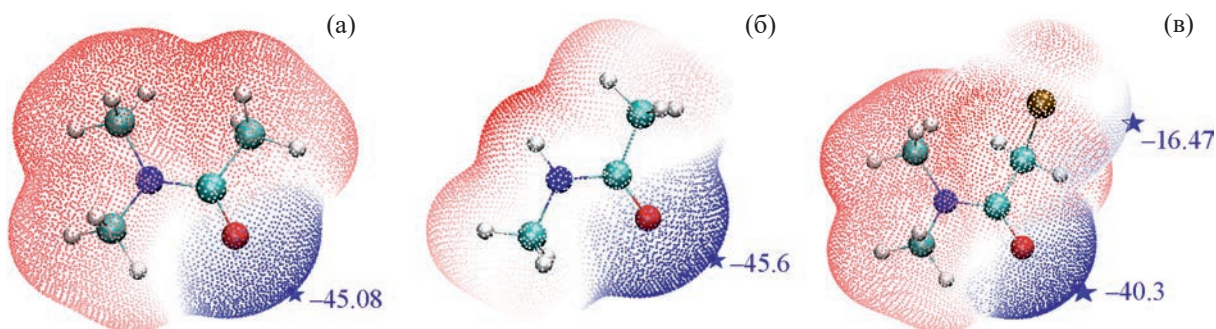


Рис. 7. Распределение МЭП в молекулах ДМА (а), НМА (б) и амида **2** (в).

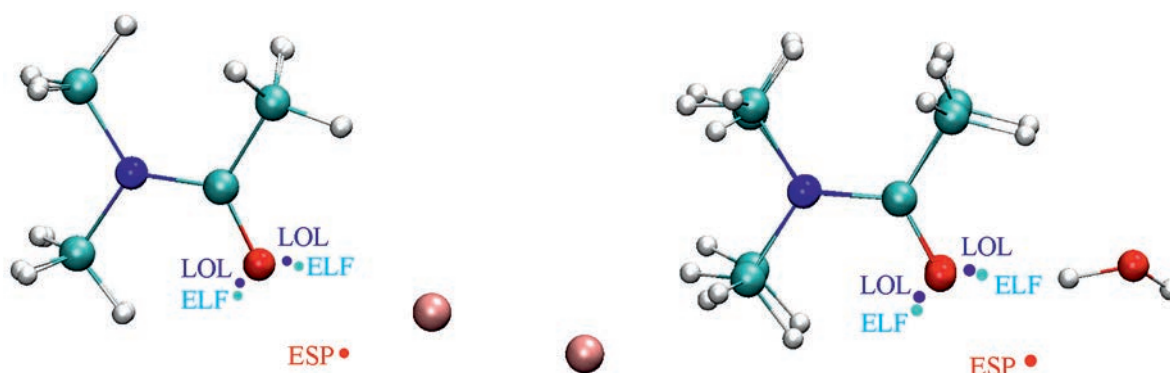


Рис. 8. Сопоставление минимумов МЭП и аттракторов ELF и LOL со структурой *E*-комплексов IV и VII.

неравномерно (рис. 7), минимум (максимум отрицательного потенциала) локализуется вблизи атома кислорода.

В теоретических работах принято использовать локализацию минимума МЭП на изоэлектронной поверхности 0.001 а. е. (принимаемой за условную границу электронной плотности молекулы) как маркер координации электрофила. В расчетных структурах молекулярных комплексов IV, V, VII, VIII электрофилы с выраженным максимумом МЭП преимущественно связываются с молекулой амида по атому кислорода, однако локализация электрофильного центра (атома брома, или атома водорода в случае воды или протона) не совпадает с минимумом МЭП для изоповерхности 0.001 а. е. На рис. 8 совмещены (насколько это возможно для неидентичных молекул) расчетные структуры ДМА и *E*-комплексов с бромом IV и водой VII. Как видно из

рис. 8, аттракторы ELF и LOL лучше предсказывают геометрию *E*-комплексов по сравнению с минимумом МЭП; ни один дескриптор не предсказывает структуру *Z*- и *N*-комплексов.

Нековалентное связывание в молекулярных комплексах ДМА. Характеристики электронной плотности в критических точках связывания комплексов ДМА с бромом и водой приведены в табл. 5. Судя по этим характеристикам, роль водородных связей $\text{C}-\text{H}\cdots\text{Br}$ невелика. Однако *N,N*-диметилпиваламид, в котором такие взаимодействия невозможны, связывается с иодом слабее, чем ДМА [60].

Перенос заряда и деформационная плотность в молекулярных комплексах ДМА. Численные оценки переноса заряда в комплексах брома $\text{O}(\text{N})\cdots\text{Br}_\alpha-\text{Br}_\beta$ приведены в табл. 6. В этих комплексах поляризация молекулы галогена $\text{Br}_\alpha^{\delta+}-\text{Br}_\beta^{\delta-}$ существенно превышает перенос заряда в целом. Перенос заряда в комплексах

Таблица 5. Характеристики электронной плотности в критических точках связывания (3,–1) межмолекулярных нековалентных взаимодействий в комплексах ДМА с бромом и водой.

Комплекс	Контакт	r , Å	ρ , а. е.	$\nabla_\rho^2(r)$	$G(r)$	$V(r)$
IV	$\text{O}\cdots\text{Br}$	2.630	0.0248	0.0923	0.0206	–0.0182
	$\text{H}_{\text{DMA}}\cdots\text{Br}$	2.973	0.00649	0.0242	0.00479	–0.00353
V	$\text{O}\cdots\text{Br}$	2.678	0.0214	0.0831	0.0181	–0.0154
VI	$\text{N}\cdots\text{Br}$	2.783	0.0234	0.0674	0.0159	–0.0150
VII	$\text{O}_{\text{DMA}}\cdots\text{H}_w$	1.879	0.0297	0.112	0.0267	–0.0254
	$\text{H}_{\text{DMA}}\cdots\text{O}_w$	2.456	0.00914	0.0375	0.00766	–0.00593
VIII	$\text{O}_{\text{DMA}}\cdots\text{H}_w$	1.889	0.0278	0.108	0.0255	–0.0238

Таблица 6. Поляризация молекулы брома и перенос заряда в комплексах ДМА с бромом.

Комплекс	Br_α	Br_β	$\Omega (Br_2)$
IV	0.072	-0.113	-0.0407
V	0.0647	-0.0958	-0.0310
VI	0.0239	-0.0739	-0.0499

с водой еще меньше: 0.026e в комплексах VII и VIII. При этом перестройка электронной плотности при комплексообразовании захватывает всю молекулу брома и почти всю молекулу амида (рис. 9).

Нековалентное связывание в ионных комплексах амидов. Короткая водородная связь $O \cdots H \cdots O$ в структуре катиона II (рис. 3) удерживает два фрагмента НМА в этом катионе, других связывающих взаимодействий не выявлено. Напротив,

множественное связывание выявлено в структуре катиона III (рис. 10). Красной рамкой на рис. 10 выделена часть А с более короткой $O \cdots H$ -связью, синей рамкой обведена часть В с более длинной $O \cdots H$ -связью. Тонкими линиями выделены менее прочные водородные связи $C-H \cdots O$. В табл. 7 приведены характеристики электронной плотности связывающих контактов.

Характеристики электронной плотности в критических точках связывания несимметричной связи $O \cdots H \cdots O$ в центральном фрагменте катионов II и III типичны для короткой прочной водородной связи [78] и приближаются к характеристикам ковалентных связей. Межмолекулярные связывающие контакты $C-H \cdots O$ впервые выявлены для такого рода катионов. Электронная плотность в критических точках связывания этих контактов невелика; вероятно, и вклад в энергию связывания невелик.

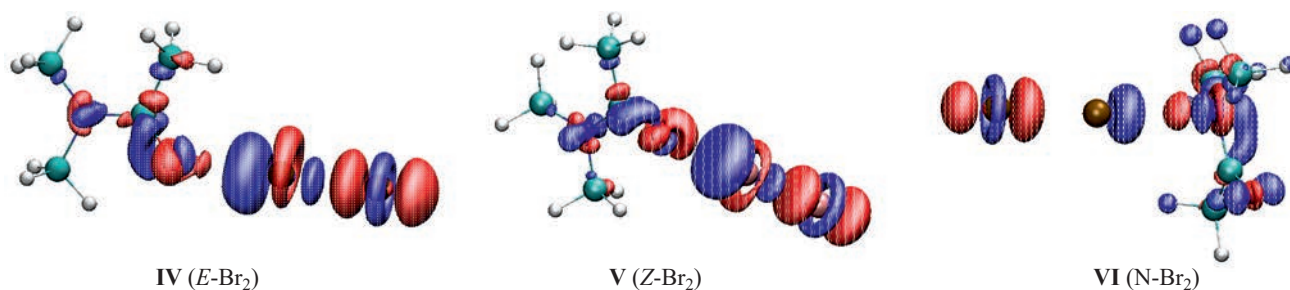


Рис. 9. Распределение деформационной плотности в комплексах ДМА–бром. Красным выделены области с увеличившейся заселенностью/электронной плотностью, синим – области уменьшения плотности.

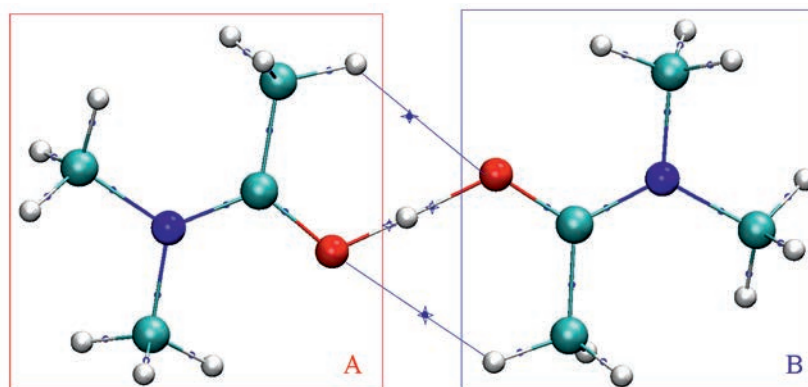


Рис. 10. Пути и критические точки связывания в катионе III. Синие точки – критические точки связывания ковалентных связей; звездочками выделены критические точки связывания в контактах $O \cdots H \cdots O$ и $C-H \cdots O$.

Таблица 7. Характеристики электронной плотности в критических точках связывания (3,-1) межмолекулярных водородных связей в катионах **I–III**.

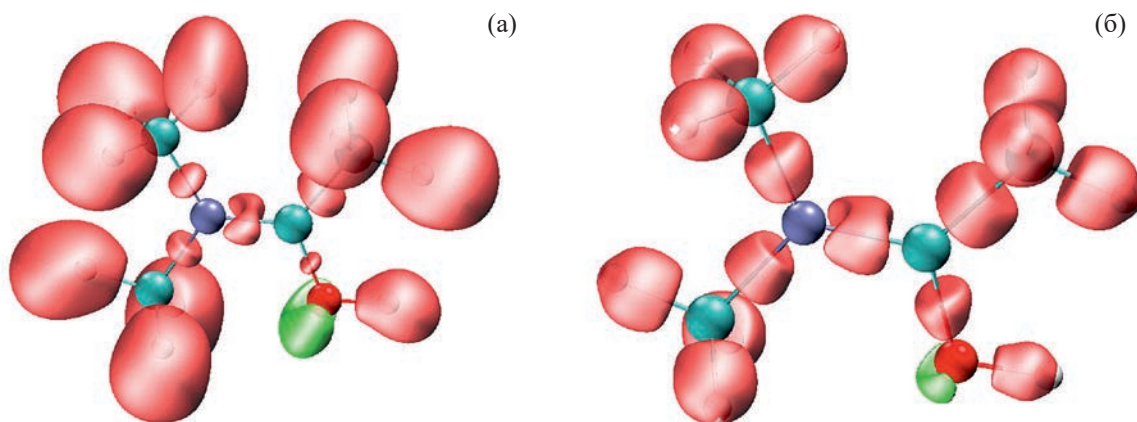
Катион	Контакт	$r, \text{\AA}$	$\rho, \text{ а. е.}$	$\nabla^2 \rho(r)$	$G(r)$	$V(r)$
I	$\text{O} \cdots \text{H}^+$	0.973	0.336	-0.206	0.0573	-0.630
II	(A)- $\text{O} \cdots \text{H}^+$	1.109	0.217	-0.651	0.0794	-0.321
	(B)- $\text{O} \cdots \text{H}^+$	1.323	0.118	0.0448	0.0768	-0.142
III	(A)- $\text{O} \cdots \text{H}^+$	1.102	0.2208	-0.701	0.0786	-0.332
	(A) $\text{C}-\text{H} \cdots \text{O}$ (B)	2.411	0.00964	0.0444	0.00890	-0.00669
	(B)- $\text{O} \cdots \text{H}^+$	1.332	0.115	0.0562	0.0761	-0.138
	(B) $\text{C}-\text{H} \cdots \text{O}$ (A)	2.651	0.00559	0.0267	0.00509	-0.00349

Свойства спаренных электронов в связывающих взаимодействиях катионов I–III. Существенные детали организации водородных связей $\text{O} \cdots \text{H}$ и $\text{H} \cdots \text{O} \cdots \text{H}$ приоткрывают функции ELF и LOL. Во всех протонированных формах амидов (катионах **I–III**) исчезает моносинаптический бассейн атома азота (показанный на рис. 5); с точки зрения ELF и LOL, все внешние электроны азота принимают участие в образовании ковалентных связей. Обе процедуры (ELF и LOL) позволяют трактовать водородную связь в катионе **I** как ковалентную, с одним общим для кислорода и водорода аттрактором и соответствующим дисинаптическим бассейном; у атома кислорода при этом сохраняется один моносинаптический бассейн (рис. 11).

Обе процедуры (ELF и LOL) приписывают центральному атому водорода (протону) в катионах **II** и **III** свой обособленный моносинаптический бассейн

со своим обособленным аттрактором (рис. 12). У атомов кислорода остается по два моносинаптических бассейна, каждый со своим аттрактором. С этой точки зрения, контакт $\text{H} \cdots \text{O} \cdots \text{H}$ не выглядит ковалентной связью, как в схеме 3с-4е (трехцентрового четырехэлектронного связывания), скорее, совокупность (синергическая, взаимно упрочняющая) обычных водородных связей.

Молекулярный электростатический потенциал катионов. Распределение МЭП существенно разнится в катионах **I**, **II** и **III** (рис. 13). Как видно, в катионе **III** потенциал делокализован в наибольшей степени (по сравнению с **I** и **II**). Возможно, это способствует большей стабильности дибромбромата бис(N,N-диметилацетамид)водорода **1** по сравнению с дибромброматом бис(N-метилацетамид)водорода **3** (см. Экспериментальную часть). Во всех случаях, расчетные максимумы потенциала для свободного

**Рис. 11.** ELF (а) и LOL (б) представления для катиона **I**. Красным выделены дисинаптические, зеленым — моносинаптические бассейны.

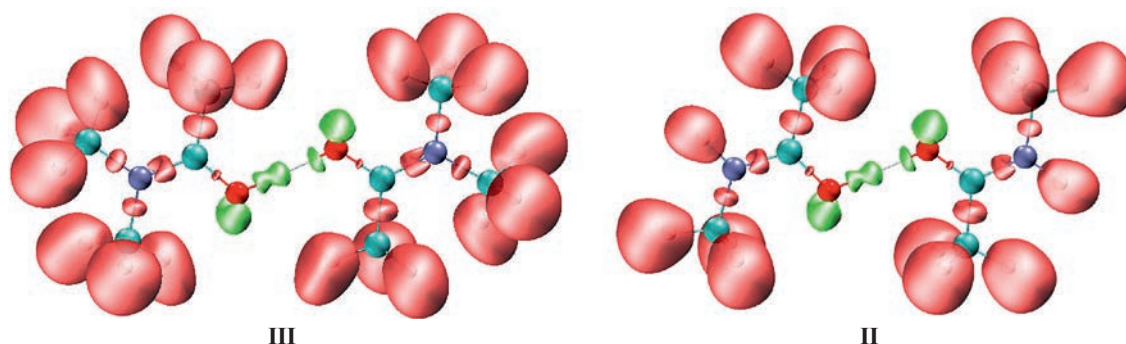


Рис. 12. ELF представления для катионов III и II. Красным выделены дисинаптические, зеленым – моносинаптические бассейны.

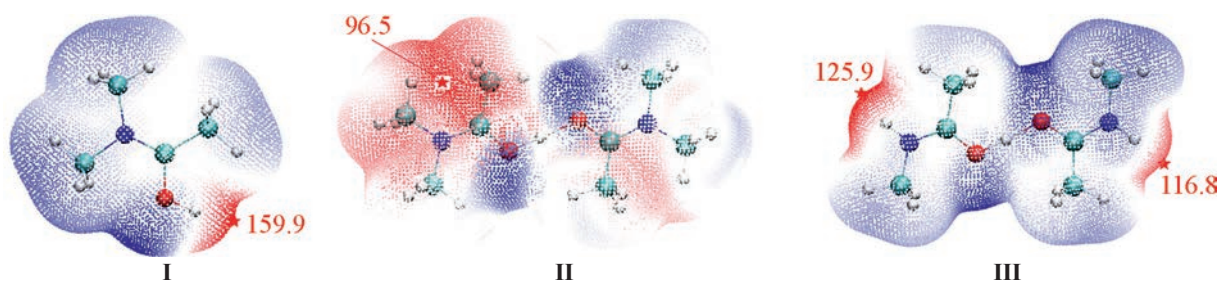
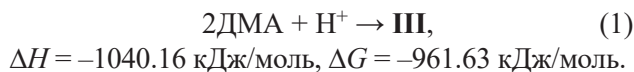


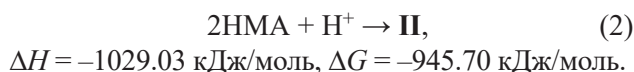
Рис. 13. Распределение МЭП в катионах I, II и III. Звездочкой отмечены максимумы потенциала (ккал/моль).

катиона неплохо соответствуют локализации противона-
ниона в реальных солях в кристалле (см. рис. 2, 3).

Термохимия образования катионов I–III и сопоставление с экспериментом. В эксперименте энтальпия реакции ДМА с катионом I оценена как 133.05 кДж/моль [79]; в сумме с табличным значением сродства к протону (РА) диметилацетамида, равного 908 кДж/моль [80]), это дает энтальпию образования комплекса III, равную –1041.05 кДж/моль, очень близкую к расчетной в реакции (1):



Для реакции НМА с протоном соответствие несколько хуже: РА(НМА) = 888.5 кДж/моль [80] и энтальпия реакции H^+ с НМА 124.68 кДж/моль [79] дают в сумме –1013.18 кДж/моль, тогда как расчетные значения для реакции составляют:



Высокая теплота протонирования амидов может быть одной из причин (движущей силой) самопроизвольного протекания реакции ДМА с бромом.

Преимущественное образование НМА или 2-бром-N,N-диметилацетамида 2 в зависимости от присутствия воды или ее отсутствия не столь очевидно, и требует отдельного рассмотрения.

Вероятные пути реакции брома с ДМА. В нашей предыдущей статье [51] обсуждались возможные пути реакции близкого по строению амида (ДМФА) с бромом через автоионизацию или легко протекающий гомолиз [81] молекулы брома, и приводились многочисленные доводы «за» и «против». По существующим представлениям, взаимодействие свободных радикалов (включая атомы галогенов) с третичными амидами ограничивается отрывом атома водорода [25], преимущественно от N-метильной группы [82] амида, и последующей трансформацией этой группы. Очевидным образом эти представления недостаточны для объяснения наблюдаемого результата реакции брома и ДМА. Полученные данные

о строении и термодинамической стабильности молекулярных и ионных комплексов ДМА **I–VIII** позволяют предположить вероятный механизм появления таких центров – согласованный перенос электрона/отрыв протона [83, 84] (схема 3).

В отсутствие больших количеств воды образуется комплекс ДМА–бром (например, **IV** с локализацией брома по атому кислорода и дополнительной водородной связью $\text{C–H}\cdots\text{Br}$ с участием метильной группы ацетила). При одноэлектронном окислении происходит согласованный отрыв протона от метильной группы ацетила, и к этому карбкатионному центру немедленно присоединяется бромид-анион. Образовавшийся 2-бром-N,N-диметилацетамид **2** окисляется с большим трудом, нежели исходный ДМА, и в мягких условиях может быть зафиксирован в реакционной массе или даже выделен в свободном виде. Образующийся бромистый водород дает с избытком брома и ДМА дибромбромат **1**.

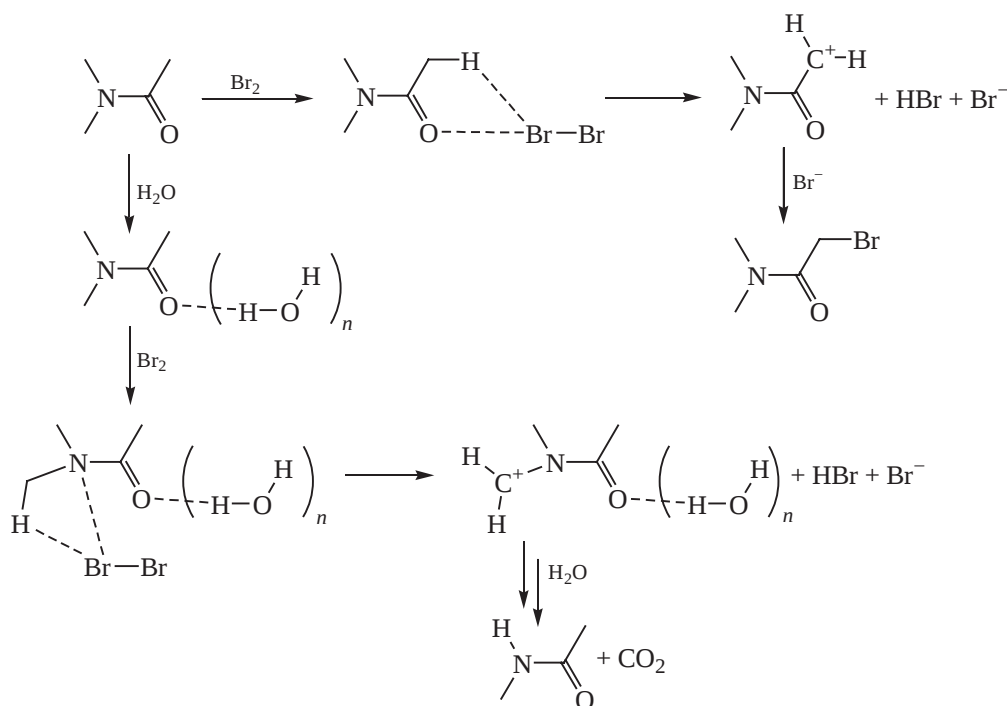
При изначально высоком содержании воды преимущественно образуется комплекс ДМА–вода (например, **VII** или **VIII**), и последующее присоединение брома возможно только по атому азота с

образованием дополнительной водородной связи $\text{C–H}\cdots\text{Br}$ с участием N-метильной группы. При последующем переносе электрона протон отрывается уже от этой N-метильной группы, и образующийся карбокатион атакуется молекулой воды, как наиболее нуклеофильной частицей в этой среде. Продукты такого присоединения неустойчивы в окислительной среде, и окисляются далее вплоть до деметилирования/выделения углекислого газа и образования НМА. В целом, цепочка стадий согласованного переноса электрона/отрыва протона обеспечивают выделение энергии [85] и самопроизвольное протекание реакции брома с ДМА.

ВЫВОДЫ

Расчет в приближении wB97X/dgdzvp адекватно воспроизводит структуру и термодинамические свойства исходных реагентов и продуктов реакции N,N-диметилацетамида и брома в различных условиях (в отсутствие и в присутствии воды). Для свободных молекул амидов ДМА и 2-бром-N,N-диметилацетамид **2** в их низкоэнергетических конформациях стабилизирующее воздействие

Схема 3.



оказывают нековалентные контакты $C-H\cdots O$, $C-H\cdots C-H$, $C-H\cdots N-C$ (тогда как в литературе есть указания на стерическое отталкивание метильных групп [31]). Для молекулярных комплексов ДМА с бромом выявлены связывающие нековалентные взаимодействия атомов азота или кислорода молекулы амида с молекулой брома; для комплексов с водой предпочтительной является координация по кислороду карбонильной группы. Две изомерные формы комплексов (*E* и *Z*) энергетически предпочтительны для О-комплексов. Для ряда структур выявлены дополнительные связывающие взаимодействия типа $C-H\cdots Br$ и $C-H\cdots O$ с участием атомов водорода метильных групп молекулы амида и атомов брома или воды. Перенос заряда в комплексах $DMA-Br_2$ невелик ($<0.05e$), однако незначительные изменения в распределении электронной плотности (деформационная плотность) затрагивают всю молекулу брома и почти всю молекулу амида. Поляризация молекулы брома при комплексообразовании превышает перенос заряда для всех комплексов. Локализация электронов с низкой кинетической энергией (электронных пар) в бассейнах азота и кислорода молекулы ДМА соответствует ожидаемой для sp^2 -гибридных атомов: процедуры ELF и LOL выявляют два моносинаптических бассейна у атома кислорода, и один – у атома азота. Эта картина мало меняется при комплексообразовании ДМА с бромом или водой; протонирование молекулы амида вызывает более глубокую перестройку электронной плотности. Связывание в катионах **II** $[(HMA)_2H^+]$ и **III** $[(DMA)_2H^+]$ обеспечивается прочной несимметричной $O\cdots H\cdots O$ связью с очень высокой электронной плотностью в критических точках связывания, приближающейся по своим характеристикам к ординарной ковалентной связи. Для этих катионов впервые выявлены дополнительные связывающие взаимодействия вида $C-H\cdots O$ с участием метильных групп и атомов кислорода ацетильной группы каждого лиганда. Связывание в катионе ДМА H^+ **I** надо рассматривать как ковалентную связь $O-H$, как следует из анализа ELF, LOL и характеристик электронной плотности в критических точках связывания. При формально одинаковом заряде катионов, молекулярный электростатический потенциал распределен в разной степени неравномерно (примерно в последовательности **I** > **II** > **III**). В наименьшей

степени эта неравномерность выражена в катионе **III**; возможно, по этой причине полибромидные соли с этим катионом наиболее устойчивы. Во всех молекулах протонированных амидов отсутствуют моносинаптические (в смысле ELF и LOL) бассейны азота, все электроны внешней оболочки вовлечены в образование ковалентных связей.

Физико-химические свойства дибромбромата бис(*N,N*-диметилацетамид)водорода **1** в целом коррелируют с результатами расчета электронного строения катиона **III** (и ранее проведенного расчета аниона $[Br-Br-Br]^-$). Высокая степень делокализации заряда и МЭП в катионе **III** обеспечивает возможность сосуществования с анионом $[Br-Br-Br]^-$, чувствительным к возмущающему действию электростатического заряда катиона. Легкоплавкое солеобразное соединение – дибромбромат бис(*N,N*-диметилацетамид)водорода **1** – представляет собой ионную жидкость (т. пл. $< 100^\circ C$), хорошо проводит электрический ток, вместе с тем перегоняется без разложения в невысоком вакууме. Протон центрального фрагмента катиона **III** быстро обменивается со средой даже в неполярных средах. Устойчивость аниона $[Br-Br-Br]^-$ к диссоциации в растворе обеспечивает проявление отличной от брома реакционной способности в реакциях бромирования [45], что позволяет селективно бромировать такие капризные объекты, как метилкетоны [86], эпоксиды [87] и антрациклины [88].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Растворители для физико-химических измерений (метанол, ацетонитрил, хлороформ) очищали от восстанавливающих примесей, как описано ранее [51, 89]. Другие коммерчески доступные органические растворители использовали в синтезе без дополнительной очистки. Воду для финальных операций дважды перегоняли, ее характеристики приведены в работе [90]. Бром фильтровали от механических примесей и перегоняли, отбирая среднюю фракцию с т. кип. $56-59^\circ C$. Диметилацетамид очищали, как диметилформамид в работе [52], для экспериментов в «сухих» условиях перегоняли непосредственно перед проведением опыта, отбирая среднюю фракцию в пределах $0.5^\circ C$. Углекислый газ, выделяющийся в ходе реакции, собирали над слоем воды.

Рутинные спектры ^1H записаны на спектрометре Bruker Avance II (400 МГц) с использованием стандартного набора параметров при 24°C. Внутренний стандарт – тетраметилсилан (для растворов в CDCl_3); внешний стандарт – тетраметилсилан в $(\text{CD}_3)_2\text{C}=\text{O}$ (для растворов в CHCl_3). УФ спектры записаны на спектрометре Specord M40. ИК спектры записаны для образцов в тонкой пленке между пластинками бромида калия. Измерения электропроводности проведены, как описано в работе [51], в двухэлектродной ячейке с гладкими (неплатинированными) электродами, калиброванной по раствору хлорида калия. Определения методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и газожидкостной хроматографии (ГЖХ) проведены, как описано в работе [52]. Содержание бромистого водорода и активного брома определяли методом иодометрического титрования.

Синтез дибромбромата бис(N,N-диметилацетамид)водорода **1** описан в работах [43, 89]; простой и эффективный способ получения приведен в работе [86]. Для целей физико-химического исследования образец перекристаллизовывали из метанола, свободного от восстанавливающих примесей, и сушили при пониженном давлении (<0.1 мм рт. ст.) без нагревания. Поглощение в УФ спектре ($\lambda \approx 270$ нм) типично для солей с анионом $[\text{Br}-\text{Br}-\text{Br}]^-$, положение максимума и зависимости оптической плотности от концентрации для различных растворителей приведены в работе [89]. Во всей доступной ИК области (400–3300 см^{-1}) вещество поглощает очень сильно, без резко выраженных экстремумов, за исключением двух широких полос при 1600 и 1625 см^{-1} . Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C приведены в работе [43], спектры ЯМР ^{15}N и ^{17}O – в работе [49].

Взаимодействие N,N-диметилацетамида с бромом при комнатной температуре. К 5.0 мл N,N-диметилацетамида (4.69 г, 0.054 моль) приливали по каплям 3 мл брома (9.3 г, 0.058 моль) при перемешивании и охлаждении на водяной бане (20–25°C) в течение 1 ч. Из полученной реакционной массы отгоняли летучие компоненты в вакууме водоструйного насоса, остаток перегоняли в вакууме (т. кип. 90–102°C, 0.05 мм рт. ст.). Отгон – красная быстро затвердевающая масса (4.60 г, 0.011 моль), выход 41% в расчете на исходный ДМА. После перекристаллизации из этанола (10 мл) получили красно-оранжевые кристаллы, т. пл. 89–92°C.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 16.1 с (1H), 3.38 с (6H), 3.27 с (6H), 2.55 с (6H). Содержание активного брома (38.0%) и HBr (18.8%) близко к соответствующим величинам для дибромбромата бис(N,N-диметилацетамид)водорода **1** (38.51 и 19.50% соответственно). В азотной ловушке при перегонке собирается непрореагировавший ДМА, загрязненный бромом; кубовый остаток содержит примеси N-метилацетамида (по данным ГЖХ и ЯМР).

Дибромбромат бис(N-метилацетамид)водорода (3). К 4.70 мл (0.032 моль) водного 40%-ного раствора HBr прибавляли 1.60 мл (0.031 моль) Br_2 , после остывания приливали 4.60 мл (4.40 г, 0.060 моль) N-метилацетамида. Летучие компоненты отгоняли в вакууме водоструйного насоса. В кубе остается красная, быстро затвердевающая жидкость (11.1 г), т. пл. 131–137°C. Содержание Br_2 (41.0%) и HBr (19.9%), по результатам иодометрического титрования, соответствует дибромбромату бис(N-метилацетамид)водорода **3**. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 17.0 с (1H), 10.1 уш. с (2H), 2.90 д (6H, 3J 4.0 Гц), 2.40 с (6H). При перекристаллизации из метанола теряет бром, превращаясь в бромид бис(N-метилацетамид)водорода. Иодометрически определенное содержание HBr – 35.12% (расчетное 35.23%). Синтез и другие свойства бромида бис(N-метилацетамид)водорода подробно описаны в работе [43], кристаллическая и молекулярная структура – в работе [47].

Взаимодействие N-метилацетамида с бромом. К нагретому до 100°C N-метилацетамиду (4.6 мл, 4.40 г, 0.06 моль) приливали по каплям бром (3.0 мл, 9.3 г, 0.058 моль) в течение 10 мин, собирая выделившийся газ (22 мл) над поверхностью воды. Температура смеси при этом снижается; в дальнейшем ее поддерживали внешним нагреванием в пределах 95–105°C. Реакционную массу нагревали в течение 1 ч, при этом выделилось еще 11 мл газа (всего 33 мл, 0.0015 моль). Из реакционной массы (13.5 г) отгоняли летучие компоненты в вакууме водоструйного насоса, затем в вакууме масляного насоса с азотной ловушкой. По данным ГЖХ, в ловушке собирается N-метилацетамид, загрязненный бромом. Спектр ЯМР (неразбавленная жидкость), δ , м. д.: 7.85 уш. с (1H), 2.25 д (3H, 3J 4.0 Гц), 1.48 с (3H). Кубовый остаток – твердое темно-красное твердое вещество; содержание активного брома

(41.4%) и HBr (20.1%) и спектр ЯМР ^1H соответствуют дибромбромату бис(N-метилацетамид)водорода **3**, выход 22% (5.1 г) в расчете на исходный N-метилацетамид. После перекристаллизации из метанола получили желтые кристаллы, т. пл. 127–130°C; после повторной кристаллизации получили бесцветные кристаллы с т. пл. 129–132°C. Спектр ЯМР ^1H и содержание HBr соответствуют бромиду бис(N-метилацетамид)водорода **4** [53]. Взаимодействие N-метилацетамида с бромом в присутствии воды подробно описано в работе [43].

Гидробромид N,N-диметилацетамида (5). Из смеси N,N-диметилацетамида (10.0 мл, 9.37 г, 0.1076 моль) и водного раствора HBr (7.95 мл, 0.0541 моль) отгоняли воду. Кубовый остаток – желтое масло, медленно и неполностью кристаллизующееся при охлаждении (13.3 г). Продукт хорошо растворяется в воде, спирте, хлороформе. При переосаждении из хлороформа гексаном масса резко уменьшается. После повторного переосаждения получили белое твердое вещество, т. пл. 170°C (возг.) (т. пл. 167–168°C [57]). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 13.1 с (1H), 3.57 с (3H), 3.48 с (3H), 2.82 с (3H).

Теоретические расчеты выполнены с использованием пакета ORCA 5.0.3 [91] в рамках теории функционала плотности (DFT). Для полной оптимизации геометрии без ограничений по симметрии использовали сочетание полноэлектронного валентно-расщепленного базиса DGAUSS-DZVP с добавлением поляризационных функций [92] и гибридного функционала $\omega\text{B97X-V}$ [93] с разделением по диапазонам и поправкой на дисперсию VV10 [94]. Для всех оптимизированных структур на том же уровне рассчитаны частоты гармонических колебаний в целях подтверждения истинности минимумов потенциальной энергии (отрицательных значений не обнаружено) и определения термических поправок к энтальпии и энергии Гиббса при 298 К и 1 атм. Термохимические характеристики комплексообразования вычисляли как разницу соответствующих энергий комплекса и суммы энергий несвязанных мономеров в их равновесных геометриях. Параметр молекулярной планарности mpr для атомов выборки рассчитан по [95] как корень квадратный из суммы квадратов расстояний атомов выборки до средней по выборке плоскости, деленной на число атомов выборки. Для расчета МЭП и анализа электронной плотности (RDG,

ELF, LOL) в рамках квантовой теории атомов в молекулах (QTAIM) использовали пакет Multiwfn v.3.8 [96, 97], для визуализации результатов – пакет VMD [98] и Mercury [99].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Михайлов Василий Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4184-1805>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (грант FRES 2023-0001).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The chemistry of amides / Ed. J. Zabicky. Wiley, 1970. 927 p.
2. Bailey P.D., Mills T.J., Pettecrew R., Price R.A. In: Comprehensive Organic Functional Group Transformations II / Eds A.R. Katritzky, R.J.K. Taylor, R. Jones. Elsevier, 2005. Vol. 5. P. 201.
3. Li G., Ma S., Szostak M. // Trends in Chemistry. 2020. Vol. 2. P. 914. doi 10.1016/j.trechm.2020.08.001
4. 23rd WHO Model List of Essential Medicines. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/371090/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02-eng.pdf?sequence=1>
5. Elufioye T.O., Habtemariam S., Adejare A. // Rev. Bras. Farmacogn. 2020. Vol. 30. P. 622. doi 10.1007/s43450-020-00095-5
6. Wynendaele E., De Spiegeleer B., Gevaert B., Janssens Y., Suleman S., Cattoor S., Saunders J.H., Veryser L. // Regul. Toxicol. Pharmacol. 2018. Vol. 98. P. 215. doi 10.1016/j.yrtph.2018.07.003
7. Yu Y., Huang G., Du J.-Y., Wang J.-Z., Wang Y., Wu Z.-J., Zhang X.-B. // Energy Environ. Sci. 2020. Vol. 13. P. 3075. doi 10.1039/D0EE01897J
8. Li M., Feng X., Yin J., Cui T., Li F., Chen J., Lin Y., Xu X., Ding S., Wang J. // J. Mater. Chem. (A). 2023. Vol. 11. P. 25545. doi 10.1039/D3TA04565J
9. Kovács E., Rózsa B., Csomos A., Csizmadia I., Mucsi Z. // Molecules. 2018. Vol. 23. Art. 2859. doi 10.3390/molecules23112859
10. Katz J.L., Post B. // Acta Crystallogr. 1960. Vol. 13. P. 624. doi 10.1107/S0365110X60001485

11. Kitano M., Fukuyama T., Kuchitsu K. // *Bull. Chem. Soc. Japan*. 1973. Vol. 46. P. 384. doi 10.1246/bcsj.46.384
12. Vasylyeva V., Nayak S.K., Terraneo G., Cavallo G., Metrangolo P., Resnati G. // *CrystEngComm*. 2014. Vol. 16. P. 8102. doi 10.1039/C4CE01514B
13. Mack H.-G., Oberhammer H. // *J. Am. Chem. Soc.* 1997. Vol. 119. P. 3567. doi 10.1021/ja964374x
14. Di Mino C., Clancy A.J., Sella A., Howard C.A., Headen T.F., Seel A.G., Skipper N.T. // *J. Phys. Chem. (B)*. 2023. Vol. 127. P. 1357. doi 10.1021/acs.jpcc.2c07155
15. Beicastro M., Marino T., Mineva T., Russo N., Sicilia E., Toscano M. // *Theor. Comp. Chem.* 1996. Vol. 4. P. 743. doi 10.1016/S1380-7323(96)80102-6
16. Ludwig R., Weinhold F., Farrar T. C. // *J. Phys. Chem. (A)*. 1997. Vol. 101. P. 8861. doi 10.1021/jp971360k
17. Cuevas G., Renugopalakrishnan V., Madrid G., Hager A.T. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2002. Vol. 4. P. 1490. doi 10.1039/B110777C
18. Kang Y.K., Park H.S. // *J. Mol. Struct. THEOCHEM*. 2004. Vol. 676. P. 171. doi 10.1016/j.theochem.2004.01.024
19. Glover S.A., Rosser A.A. // *J. Org. Chem.* 2012. Vol. 77. P. 5492. doi 10.1021/jo300347k.
20. Nandi A., Qu C., Bowman J.M. // *J. Chem. Phys.* 2019. Vol. 151. art. 084306. doi 10.1063/1.5119348
21. Nandini G., Sathyanarayana D.N. // *J. Mol. Struct. THEOCHEM*. 2002. Vol. 579 P. 1. doi 10.1016/S0166-1280(01)00711-4
22. Forsting T., Gottschalk H.C., Hartwig B., Mons M., Suhm M.A. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2017. Vol. 19. P. 10727. doi 10.1039/C6CP07989J
23. Thakkar B.S., Svendsen J.S.M., Engh R.A. // *J. Phys. Chem. (A)*. 2017. Vol. 12. P. 6830. doi 10.1021/acs.jpca.7b05584
24. Mujika J.I., Matxain J.M., Eriksson L.A., Lopez X. // *Chem. Eur. J.* 2006. Vol. 12. P. 7215. doi 10.1002/chem.200600052
25. Samai S., Rouichi S., Ferhati A., Chakir A. // *Arab. J. Chem.* 2019. Vol. 12. P. 4957. doi 10.1016/j.arabjc.2016.10.012
26. Wiberg K.B., Rush D.J. // *J. Org. Chem.* 2002. Vol. 67. P. 826. doi 10.1021/jo010817q
27. Baker R.H., Boudreaux G.J. // *Spectrochim. Acta (A)*. 1967. Vol. 23. P. 727. doi 10.1016/0584-8539(67)80326-X
28. Ataka S., Takeuchi H., Tasumi M. // *J. Mol. Struct.* 1984. Vol. 113. P. 147. doi 10.1016/0022-2860(84)80140-4
29. Drakenberg T., Forsen S. // *J. Chem. Soc. (D)*. 1971. P. 1404. doi 10.1039/C29710001404
30. Drakenberg T., Dahlqvist K. J., Forsen S. // *J. Phys. Chem.* 1972. Vol. 76. P. 2178. doi 10.1021/j100659a020
31. Wiberg K.B., Rablen P.R., Rusch D.J., Keith T.A. // *J. Am. Chem. Soc.* 1995. Vol. 117. P. 4261. doi 10.1021/ja00120a006
32. Ohashi N., Hougen J.T., Suenram R.D., Lovas F.J., Kawashima Y., Fujitake M., Pyka J. // *J. Mol. Spectrosc.* 2004. Vol. 227. P. 28. doi 10.1016/j.jms.2004.04.017
33. Fujitake M., Kubota Y., Ohashi N. // *J. Mol. Spectrosc.* 2006. Vol. 236. P. 97. doi 10.1016/j.jms.2005.12.013
34. Sandoval-Lira J., Fuentes L., Quintero L., Höpfl H., Hernández-Pérez J.M., Terán J.L., Sartillo-Piscil F. // *J. Org. Chem.* 2015. Vol. 80. P. 4481. doi 10.1021/acs.joc.5b00286.
35. Legon A.C., Wallwork A.L., Warner H.E. // *Chem. Phys. Lett.* 1992. Vol. 191. P. 97. doi 10.1016/0009-2614(92)85375-K
36. Atkins M.J., Legon A.C., Wallrock A.L. // *Chem. Phys. Lett.* 1992. Vol. 192 P. 368 doi 10.1016/0009-2614(92)85484-R
37. Raghavendra B., Arunan E. // *Chem. Phys. Lett.* 2008. Vol. 467. P. 37. doi 10.1016/j.cplett.2008.11.009
38. Sosulin I.S., Lukianova M.A., Volosatova A.D., Drabkin V.D., Kameneva S.V. // *J. Mol. Struct.* 2021. Vol. 1231. art. 129910. doi 10.1016/j.molstruc.2021.129910
39. Loveday O., Echeverría J. // *Nat. Commun.* 2021. Vol. 12. Art. 5030. doi 10.1038/s41467-021-25314-y
40. Adachi S., Kumagai N., Shibasaki M. // *Tetrahedron Lett.* 2018. Vol. 59. P. 1147. doi 10.1016/j.tetlet.2018.01.097
41. Kovács E., Rózsa B., Csomos A., Csizmadia I., Mucsi Z. // *Molecules*. 2018. Vol. 23. Art. 2859. doi 10.3390/molecules23112859
42. Kim K., Ryu E.K., Seo Y. // *Tetrahedron Lett.* 1990. Vol. 31. P. 5043. doi 10.1016/S0040-4039(00)97801-8
43. Михайлов В.А., Юфит Д.С., Стручков Ю.Т. // *ЖОХ*. 1992. Т. 62. С. 399; Mikhailov V.A., Yufit D.S., Struchkov Yu.T. // *J. Gen. Chem. USSR*. 1992. Vol. 62. P. 322.
44. Губин А.И., Буранбаев М., Костынюк В.П., Копоть О.И., Ильин А.И. // *Кристаллография*. 1988. Т. 33. С. 1411; Gubin A.I., Buranbaev M., Kostynyuk V.P., Kopot O.I., Ilin A.I. // *Kristallografiya*. 1988. Vol. 33. P. 1393.
45. Mammadova G.Z., Mertsalov D.F., Shchevnikov D.M., Grigoriev M.S., Akkurt M., Yıldırım S.Ö., Bhattarai A. // *Acta Crystallogr. (E)*. 2023. Vol. 79. P. 690. doi 10.1107/S2056989023005509
46. Benedetti E., Di Blasio B., Baine P. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*. 1980. P. 500. doi 10.1039/P29800000500
47. Wei B. // *Acta Crystallogr. (E)*. 2012. Vol. 68. o1491. doi 10.1107/S1600536812016984
48. Губин А.И., Буранбаев М., Пугина Е.Г., Костынюк В.П., Ильин А.И. // *Кристаллография*. 1990. Т. 35. С. 218; Gubin A.I., Buranbaev M., Pugina E.G., Kostynyuk V.P., Ilin A.I. // *Kristallografiya*. 1990. Vol. 35. P. 218.
49. Родыгин М.Ю., Зубрицкий М.Ю., Михайлов В.А., Савелова В.А., Роженко А.Б. // *Укр. хим. ж.* 1993. Т. 59. С. 411.
50. Бураков Н.И., Каниболотский А.Л., Осиченко Г.Ю., Михайлов В.А., Савелова В.А., Космынин В.В. // *ЖОрХ*.

2001. Т. 37. С. 1276; *Burakov N.I., Kanibolotskii A.L., Osichenko G.Yu., Mikhailov V.A., Savelova V.A., Kosmynin V.V.* // Russ. J. Org. Chem. 2001. Vol. 37. P. 1210. doi 10.1023/A:1013146630045
51. *Suponitsky K.Yu., Burakov N.I., Kanibolotsky A.L., Mikhailov V.A.* // J. Phys. Chem. (A). 2016. Vol. 120. P. 4179. doi 10.1021/acs.jpca.6b02192
52. *Заречная О.М., Михайлов В.А.* // ЖОХ. 2024. Т. 94. С. 10. doi 10.31857/S0044460X24010022
53. *Gully T.A., Voßnacker P., Schmid J.R., Beckers H., Riedel S.* // ChemistryOpen. 2021. Vol. 10. P. 255. doi 10.1002/open.202000263
54. *Vener M.V., Librovič N.B.* // Int. Rev. Phys. Chem. 2009. Vol. 28. P. 407. doi 10.1080/01442350903079955
55. *Drago R.S., Wenz D.A.* // J. Am. Chem. Soc. 1962. Vol. 84. P. 526. doi 10.1021/ja00863a004
56. *El Firdoussi A., Esseffar M., Bouab W., Abboud J.L., Mó O., Yáñez M.* // J. Phys. Chem. (A). 2004. Vol. 108. P. 10568. doi 10.1021/jp904827z
57. *Cook D.* // Can. J. Chem. 1964. Vol. 42. P. 2721. doi 10.1139/v64-402
58. *Takamuku T., Matsuo D., Tabata M., Yamaguchi T., Nishi N.* // J. Phys. Chem. (B). 2003. Vol. 107. P. 6070. doi 10.1021/jp0226578
59. *Waghorne W.E., Rubalcava H.* // J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1. 1982. Vol. 78. P. 1199. doi 10.1039/F19827801199
60. *Guiheneuf G., Abboud J.-L.M., Lachkar A.* // Can. J. Chem. 1988. Vol. 66. P. 1032. doi 10.1139/v88-171
61. *Martins C.R., Rittner R., Tormena C.F.* // J. Mol. Struct. 2005. Vol. 728. P. 79. doi 10.1016/j.theochem.2005.04.033
62. *Silva D.R., Santos L.A., Hamlin T.A., Bickelhaupt F.M., Freitas M.P., Guerra C.F.* // Phys. Chem. Chem. Phys. 2021. Vol. 23. P. 20883. doi 10.1039/D1CP02502C
63. *Jaber M., Guilhem J., Loiseleur H.* // Acta Crystallogr. (C). 1983. Vol. 39. P. 485. doi 10.1107/S0108270183005211
64. *Groth P.* // Acta Chem. Scand. (A). 1977. Vol. 31. P. 607. doi 10.3891/acta.chem.scand.31a-0607
65. *Biswas S., Mallik B.S.* // Comp. Theor. Chem. 2020. Vol. 1190. Art. 113001. doi 10.1016/j.comptc.2020.113001
66. *Boer F.P.* // J. Am. Chem. Soc. 1966. Vol. 88. P. 1572. doi 10.1021/ja00959a059
67. *Koch U., Popelier P.L.A.* // J. Phys. Chem. 1995. Vol. 99. P. 9747. doi 10.1021/j100024a016
68. *Bakmutov V.I.* Dihydrogen Bonds: Principles, Experiments, and Applications. New York: Wiley, 2007. 241 p.
69. *Freindorf M., McCutcheon M., Beiranvand N., Kraka E.* // Molecules. 2022. Vol. 28. Art. 263. doi 10.3390/molecules28010263
70. *Lomas J.S.* // Magn. Res. Chem. 2019. Vol. 57. P. 1121. doi 10.1002/mrc.4900
71. *Riu M.-L.Y., Bistoni G., Cummins C.C.* // J. Phys. Chem. (A). 2021. Vol. 125. P. 6151. doi 10.1021/acs.jpca.1c04046
72. *Monteiro N.K.V., Firme C.L.* // J. Phys. Chem. (A). 2014. Vol. 118. P. 1730. doi 10.1021/jp500131z
73. *Della Porta P., Zanasì R., Monaco G.* // J. Comput. Chem. 2015. Vol. 36. P. 707. doi 10.1002/jcc.23841
74. *Mitoraj M.P., Sagan F., Babashkina M.G., Isaev A.Y., Chichigina Y.M., Safin D.A.* // Eur. J. Org. Chem. 2019. Vol. 2019. P. 493. doi 10.1002/ejoc.201801041
75. *Matczak P.* // Bull. Chem. Soc. Japan. 2016. Vol. 89. P. 92. doi 10.1246/bcsj.20150229
76. *Jabłoński M.* // ChemistryOpen. 2019. Vol. 8. P. 497. doi 10.1002/open.201900109
77. *Popelier P.L.A.* // J. Mol. Model. 2022. Vol. 28. Art. 276. doi 10.1007/s00894-022-05188-7
78. *Vener M.V., Levina E.O., Astakhov A.A., Tsirelson V.G.* // Chem. Phys. Lett. 2015. Vol. 638. P. 233. doi 10.1016/j.cplett.2015.08.053
79. *Meot-Ner M.* // J. Am. Chem. Soc. 1984. Vol. 106. P. 278. doi 10.1021/ja00314a003
80. *Hunter E.P.L., Lias S.G.* // J. Phys. Chem. Ref. Data. 1998. Vol. 27. P. 413. doi 10.1063/1.556018
81. *Wang H., Liu H., Wang M., Huang M., Shi X., Wang T., Cong X., Yan J., Wu J.* // iScience 24. 2021. Art. 102693. doi 10.1016/j.isci.2021.102693
82. *Solignac G., Mellouki A., Le Bras G., Barnes I., Benter Th.* // J. Photochem. Photobiol. (A). 2005. Vol. 176. P. 136. doi 10.1016/j.jphotochem.2005.07.020
83. *Mayer J.M.* // J. Am. Chem. Soc. 2023. Vol. 145. P. 7050. doi 10.1021/jacs.2c10212
84. *Groff B.D., Koronkiewicz B., Mayer J.M.* // J. Org. Chem. 2023. Vol. 88. P. 16259. doi 10.1021/acs.joc.3c01748
85. *Nocera D.G.* // J. Am. Chem. Soc. 2022. Vol. 144. P. 1069. doi 10.1021/jacs.1c10444
86. *Заречная О.М., Михайлов В.А.* // Вестн. ДОННТУ. 2021. С. 34.
87. *Mertsalov D.F., Zaytsev V.P., Pokazeev K.M., Grigoriev M.S., Bachinsky A.V., Celikesir S.T., Akkurt M., Mlowe S.* // Acta Crystallogr. (E). 2021. Vol. 77. P. 255. doi 10.1107/S2056989021001481
88. *Zabudkin A.F., Matvienko V., Itkin A.M., Matveev A.* Pat. US 8802830 (2014).
89. *Дорохова Т.В., Михайлов В.А., Каниболоцкий А.Л., Прокопьева Т.М., Савелова В.А., Попов А.Ф.* // ТЭХ. 2008. Т. 44. С. 298; *Dorokhova T.V., Mikhailov V.A., Kanibolotskii A.L., Prokop'eva T.M., Savelova V.A., Popov A.F.* // Theor. Exp. Chem. 2008. Vol. 44. P. 307. doi 10.1007/s11237-008-9042-9
90. *Zabolotniy A.A., Trush E.N., Zarechnaya O.M., Mikhailov V.A.* // J. Ionic Liq. 2022. Vol. 2. Art. 100045. doi 10.1016/j.jil.2022.100045
91. *Neese F., Wennmohs F., Becker U., Riplinger C.* // J. Chem. Phys. 2020. Vol. 152. Art. 224108. doi 10.1063/5.0004608
92. *Godbout N., Salahub D.R., Andzelm, J., Wimmer E.* // Can. J. Chem. 1992. Vol. 70, P. 560. doi 10.1139/v92-079

93. *Mardirossian N., Head-Gordon M.* // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2014. Vol. 16. P. 9904. doi 10.1039/C3CP54374A
94. *Vydrov O.A., Van Voorhis T.* // *J. Chem. Phys.* 2010. Vol. 133. Art. 244103. doi 10.1063/1.3521275.
95. *Lu T., Chen F.* // *J. Comput. Chem.* 2012. Vol. 33. P. 580. doi 10.1002/jcc.22885
96. *Zhang J., Lu T.* // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2021. Vol. 23. P. 20323. doi 10.1039/D1CP02805G
97. *Lu T.* // *J. Mol. Model.* 2021. Vol. 27. P. 263. doi 10.1007/s00894-021-04884-0
98. *Humphrey W., Dalke A., Schulten K.* // *J. Mol. Graphics.* 1996. Vol. 14. P. 33. doi 10.1016/0263-7855(96)00018-5
99. *Macrae C.F., Sovago I., Cottrell S.J., Galek P.T.A., McCabe P., Pidcock E., Platings M., Shields G.P., Stevens J.S., Towler M., Wood P.A.* // *J. Appl. Cryst.* 2020. Vol. 53. P. 226. doi 10.1107/S1600576719014092

Role of Noncovalent Interactions in The Reaction of Bromine with Alkylacetamides

O. M. Zarechnaya^a and V. A. Mikhailov^{a,*}

^a *L. M. Litvinenko Institute of Physical Organic and Coal Chemistry,
Donetsk, 283048 Russia*

**e-mail: v_mikhailov@yahoo.com*

Received May 14, 2024; revised June 12, 2024; accepted June 14, 2024

Sequential transformations of molecular complexes and ionic intermediates lead to ionic products of nonionic bromine and alkylacetamides interaction. Molecular geometry, electron structure and thermodynamic parameters were evaluated at ω B97xV/dgdzvp level for all final products and supposed intermediates. A number of intra- and intermolecular noncovalent interactions such as $\text{Br} \cdots \text{O}$, $\text{C-H} \cdots \text{O}$, $\text{C-H} \cdots \text{Br}$, $\text{H} \cdots \text{O} \cdots \text{H}$ and other were revealed with combined use of spectral and computational methods, and defining role of these interactions in products and intermediates stabilization was demonstrated.

Keywords: alkylacetamides, bromine, molecular complexes, noncovalent interactions

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ РЕАКТИВОВ ГРИНЬЯРА С ЗАМЕЩЕННЫМИ 5-АЦИЛ-1,3-ДИОКСАНАМИ

© 2024 г. Р. М. Султанова^{1,*}, Е. И. Титова¹, М. Г. Шайбакова², Г. З. Раскильдина¹,
Ю. Г. Борисова¹, С. С. Злотский¹

¹ Уфимский государственный нефтяной технический университет, Уфа, 450064 Россия

² Институт нефтехимии и катализа Российской академии наук, Уфа, 450075 Россия

*e-mail: rimmams@yandex.ru

Поступило в редакцию 15 февраля 2024 г.

После доработки 27 апреля 2024 г.

Принято к печати 30 апреля 2024 г.

Взаимодействием 1-(5-изопропил-1,3-диоксан-5-ил)этан-1-она с реагентами Гриньяра (EtMgBr, EtMgI, AllylMgBr, AllylMgI, BnMgBr, BnMgI) синтезирован ряд третичных спиртов. Установлены основные закономерности протекания реакции, определены оптимальные условия для достижения максимального выхода продуктов реакции. Структура синтезированных соединений установлена с помощью современных методов спектроскопии (ИК, ЯМР ¹H, ¹³C, COSY, HSQC, HMBC, DEPT) и ГХМС высокого разрешения (HRMS).

Ключевые слова: 5-ацил-1,3-диоксаны, кетоны, реагенты Гриньяра, восстановление, гидрирование

DOI: 10.31857/S0044460X24030023, **EDN:** FZNHJY

ВВЕДЕНИЕ

Спирты, содержащие 1,3-диоксановый фрагмент широко используются в органической химии и промышленности [1–3]. Так, диоксановые спирты обладают ингибирующим действием в сероводородсодержащих нефтепромысловых средах [4, 5], используются как растворители, флотоагенты, эмульгаторы, антидетонаторные присадки, душистые вещества [6, 7], биоцидные добавки к топливам и маслам [8], синтоны для получения лекарственных препаратов (антидепрессанты, антиконвульсанты и др.) [9–13]. По данным Fuel Science Center, замещенные циклогексилацетали, включая 1,3-диоксановые спирты, являются перспективным биогибридным топливом [14].

Ранее было показано, что 5-ацил-5-метил-1,3-диоксан **1a** вступает в реакцию Гриньяра с MeMgI, полученным *in situ*, с образованием 2-(5-метил-1,3-диоксан-5-ил)пропан-2-ола [15]. В настоящей работе изучено влияние галогена, строения углеводород-

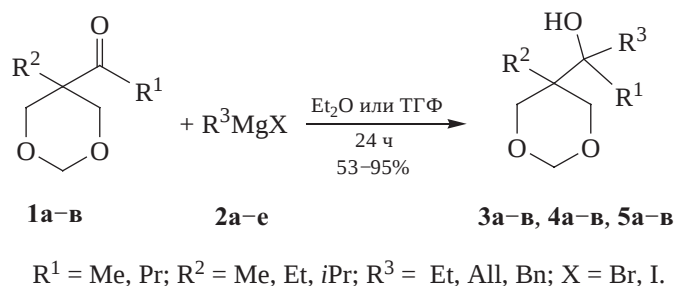
ного заместителя в реактиве Гриньяра и условий на восстановление 5-ацил-1,3-диоксанов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что взаимодействие 5-ацил-1,3-диоксанов **1a–в** с избытком магнийорганического соединения **2a–е** в диэтиловом эфире или ТГФ в течение 24 ч (схема 1) протекает с восстановлением карбонильной группы и приводит к образованию соответствующих третичных спиртов **3–5** (табл. 1).

Как следует из полученных результатов (табл. 1), в изученных условиях нуклеофильное присоединение реагентов Гриньяра по карбонильной группе протекает с выходами до 99%, причем существенное влияние на выход целевых третичных спиртов оказывает как строение исходного кетона, так и магнийорганического соединения. Так, кетон **1a** обладает большей реакционной способностью, чем его аналоги **1б** и **1в**, и для достижения высоких выходов соответствующих третичных спиртов **3a–в**

Схема 1.



достаточно использовать 2-кратный избыток R^3MgX **2a-e** в диэтиловом эфире, при комнатной температуре. В то же время для получения спиртов **4a-v** с выходами 40–50% необходим 5-кратный избыток галогенидов **2a-e**. В реакциях кетона **1в** с реагентами **2a, б** образуются нерастворимые в диэтиловом эфире соединения, за счет чего резко снижается выход спирта **5a**. При замене диэтилового эфира на тетрагидрофуран реакция не идет. Спирты **5б** и **5в** получены с выходами 45–61% при 5–10-кратном увеличении количества растворителя (эфира), а также очень медленным добавлением кетона **1в** к R^3MgX **2в-д** (табл. 1).

Следует отметить, что в реакциях с гетероциклическими кетонами иодиды **2б, г, е** ($\text{R}^3 = \text{Et, All, Bn}$) проявляют более высокую активность и избирательность по сравнению с бромиды **2a, в, д** (табл. 1). Так, максимальный выход продукта **4б** (96%) наблюдался при использовании реагента **2г**, в то время как в этих условиях под действием соединения **2в** спирт **4б** был получен с выходом 57%. Наблюдаемое различие реакционной способности магнийорганических соединений объясняется меньшим отрицательным индуктивным эффектом ($-I$ -эффектом) атома иода и, как следствие, уменьшением полярности связи $\text{C}-\text{Hlg}$ в магнийорганическом соединении.

Низкие выходы спиртов **4в** и **5в** (37 и 45% соответственно), по-видимому, связаны со стерическими факторами – наличием объемных изопропильного и пропильного заместителя в молекулах исходных кетонов **1б** и **1в** и бензильной группы в реагентах Гриньяра **2д, е**.

Показано, что взаимодействие кетонов **1a-v** с реагентами Гриньяра **2a-e** протекает за 24 ч, и увеличение продолжения реакции не оказывает влияния на выход целевых третичных спиртов. Отметим, что взаимодействие реагентов Гриньяра **2a-e** с 5-ацил-1,3-диоксанами **1a-v** протекает селективно по кетогруппе и образования побочных продуктов (вторичных спиртов, олефинов и др.) не наблюдалось.

Полученные результаты хорошо согласуются с описанным в литературе [16, 17] механизмом взаимодействия карбонильных соединений с реагентами Гриньяра, где в реакции участвуют две молекулы магнийорганического соединения: одна из них первоначально координируется по атому кислорода, с участием второй образуется циклическое переходное состояние (схема 2), в котором происходит перенос гидрид-иона от β -углеродного атома магнийорганического соединения на углерод атом карбонильной группы. Образованию такого переходного состояния способствует донорно-акцепторное взаимодействие вакантной орбитали атома магния с неподеленной электронной парой атома кислорода карбонильной группы.

Для подтверждения данного механизма осуществлено взаимодействие циклогексилмагнийбромида, (тетрагидрофуран-2-ил-метил)магнийбромида и (2-1,3-диоксолан-2-ил-этил)магнийбромида с кетоном **1a**. Установлено, что вышеперечисленные реагенты Гриньяра не реагируют с соединением **1a**, и соответствующие третичные спирты не образуются.

ВЫВОДЫ

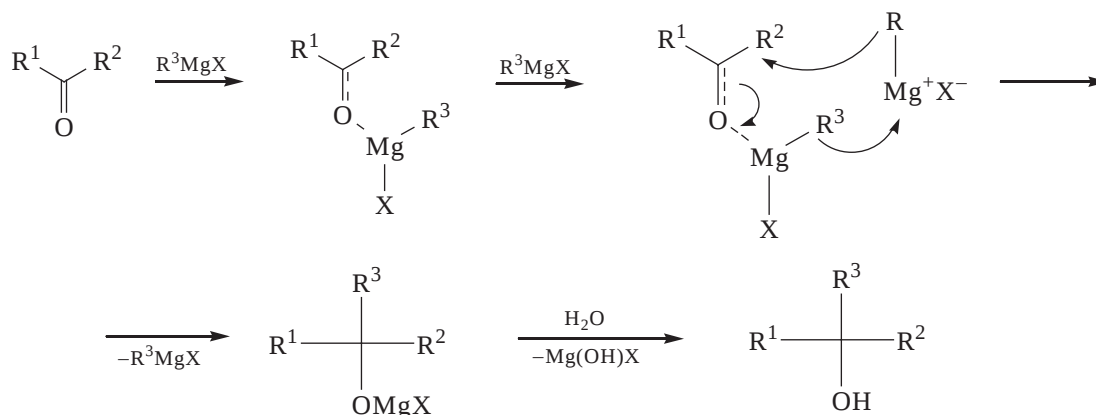
Таким образом, нами разработан эффективный и высокоселективный метод синтеза третичных

Таблица 1. Влияние растворителя и соотношения кетон–RMgHlg на выход третичных спиртов 3–5.

№	Исходный кетон 1	R ³ MgHlg	R ³ MgHlg:1, ммоль	Растворитель	Третичный спирт (выход, %)
1	R ¹ = R ² = Me (1a)	EtMgBr (2a)	2:1	Et ₂ O ^a	R ¹ = R ² = Me, R ³ = Et (3a) (78)
2	R ¹ = R ² = Me (1a)	EtMgBr (2a)	2:1	ТГФ	R ¹ = R ² = Me, R ³ = Et (3a) (59)
3	R ¹ = R ² = Me (1a)	EtMgI (2б)	2:1	ТГФ ^a	R ¹ = R ² = Me, R ³ = Et (3a) (66)
4	R ¹ = R ² = Me (1a)	EtMgBr (2a)	5:1	ТГФ ^a	R ¹ = R ² = Me, R ³ = Et (3a) (74)
5	R ¹ = R ² = Me (1a)	AlIMgBr (2в)	2:1	Et ₂ O ^a	R ¹ = R ² = Me, R ³ = All (3б) (99)
6	R ¹ = R ² = Me (1a)	AlIMgI (2r)	2:1	Et ₂ O ^a	R ¹ = R ² = Me, R ³ = All (3б) (92)
7	R ¹ = R ² = Me (1a)	BnMgBr (2д)	2:1	Et ₂ O ^a	R ¹ = R ² = Me, R ³ = Bn (3в) (82)
8	R ¹ = R ² = Me (1a)	BnMgI (2е)	2:1	Et ₂ O ^a	R ¹ = R ² = Me, R ³ = Bn (3в) (77)
9	R ¹ = Me, R ² = <i>i</i> Pr (1б)	EtMgBr (2a)	2:1	Et ₂ O ^a	R ¹ = Me, R ² = <i>i</i> Pr, R ³ = Et (4a) (31)
10	R ¹ = Me, R ² = <i>i</i> Pr (1б)	EtMgI (2б)	2:1	Et ₂ O ^a	R ¹ = Me, R ² = <i>i</i> Pr, R ³ = Et (4a) (32)
11	R ¹ = Me, R ² = <i>i</i> Pr (1б)	EtMgBr (2a)	5:1	Et ₂ O ^a	R ¹ = Me, R ² = <i>i</i> Pr, R ³ = Et (4a) (49)
12	R ¹ = Me, R ² = <i>i</i> Pr (1б)	EtMgI (2б)	5:1	Et ₂ O ^a	R ¹ = Me, R ² = <i>i</i> Pr, R ³ = Et (4a) (61)
13	R ¹ = Me, R ² = <i>i</i> Pr (1б)	EtMgBr (2a)	2:1	ТГФ ^б	R ¹ = Me, R ² = <i>i</i> Pr, R ³ = Et (4a) (21)
14	R ¹ = Me, R ² = <i>i</i> Pr (1б)	EtMgI (2б)	2:1	ТГФ ^б	R ¹ = Me, R ² = <i>i</i> Pr, R ³ = Et (4a) (25)
15	R ¹ = Me, R ² = <i>i</i> Pr (1б)	EtMgBr (2a)	5:1	ТГФ ^б	R ¹ = Me, R ² = <i>i</i> Pr, R ³ = Et (4a) (28)
16	R ¹ = Me, R ² = <i>i</i> Pr (1б)	EtMgI (2б)	5:1	ТГФ ^б	R ¹ = Me, R ² = <i>i</i> Pr, R ³ = Et (4a) (37)
17	R ¹ = Me, R ² = <i>i</i> Pr (1б)	AlIMgBr (2в)	5:1	Et ₂ O ^a	R ¹ = Me, R ² = <i>i</i> Pr, R ³ = All (4б) (57)
18	R ¹ = Me, R ² = <i>i</i> Pr (1б)	AlIMgI (2r)	5:1	Et ₂ O ^a	R ¹ = Me, R ² = <i>i</i> Pr, R ³ = All (4б) (95)
19	R ¹ = Me, R ² = <i>i</i> Pr (1б)	BnMgBr (2д)	5:1	Et ₂ O ^a	R ¹ = Me, R ² = <i>i</i> Pr, R ³ = Bn (4в) (37)
20	R ¹ = Me, R ² = <i>i</i> Pr (1б)	BnMgI (2е)	5:1	Et ₂ O ^a	R ¹ = Me, R ² = <i>i</i> Pr, R ³ = Bn (4в) (53)
21	R ¹ = Pr, R ² = Et (1в)	EtMgBr (2a)	2:1	Et ₂ O ^a	R ¹ = Pr, R ² = R ³ = Et (5a) (11)
22	R ¹ = Pr, R ² = Et (1в)	EtMgBr (2a)	2:1	ТГФ ^a	R ¹ = Pr, R ² = R ³ = Et (5a) (–)
23	R ¹ = Pr, R ² = Et (1в)	EtMgI (2б)	2:1	ТГФ ^a	R ¹ = Pr, R ² = R ³ = Et (5a) (10)
24	R ¹ = Pr, R ² = Et (1в)	EtMgBr (2a)	5:1	ТГФ	R ¹ = Pr, R ² = R ³ = Et (5a) (3)
25	R ¹ = Pr, R ² = Et (1в)	AlIMgBr (2в)	2:1	Et ₂ O ^a	R ¹ = Pr, R ² = Et, R ³ = All (5б) (61)
26	R ¹ = Pr, R ² = Et (1в)	AlIMgI (2r)	2:1	Et ₂ O ^a	R ¹ = Pr, R ² = Et, R ³ = All (5б) (57)
27	R ¹ = Pr, R ² = Et (1в)	BnMgBr (2д)	2:1	Et ₂ O ^a	R ¹ = Pr, R ² = Et, R ³ = Bn (5в) (45)

^a Условия реакции: 20°C, 24 ч.^б Условия реакции: 64°C, 24 ч.

Схема 2.



1,3-диоксановых спиртов, содержащих алкильные, аллильные, бензильные группы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Хроматографический анализ проводили на приборе ShimadzuGC-9A, колонка 2000×2 мм, неподвижная фаза – силикон SE-30 (5%) на носителе ChromatonN-AW-HMDS (0.125–0.160 мм), газ-носитель – гелий (30 мл/мин), программирование температуры от 50 до 300°C со скоростью 8 град/мин. Одномерные (^1H , ^{13}C) и двумерные гомо- (COSY) и гетероядерные (HSQC, HMBC) спектры ЯМР записывали в CDCl_3 на спектрометре Bruker Avance 500 [500 (^1H), 125 МГц (^{13}C)] относительно ТМС. Хромато-масс-спектральный анализ проводили на приборе Finigan 4021 (стеклянная капиллярная колонка 50000×0.25 мм, неподвижная фаза – HP-5, газ-носитель – гелий, программирование температуры от 50 до 300°C со скоростью 5 град/мин, температура испарителя 280°C , источника ионов 250°C , 70 эВ).

Реакции с металлоорганическими реагентами проводили в атмосфере сухого аргона. ТГФ и диэтиловый эфир сушили кипячением над металлическим Na и использовали свежеперегнанным.

Общая методика взаимодействия замещенных 5-ацил-1,3-диоксанов с реактивами Гриньяра. В стеклянный реактор (50 мл) в атмосфере сухого аргона при перемешивании последовательно загружали при 0°C 15 мл безводного диэтилового эфира или ТГФ, 5.0 ммоль реагента Гриньяра **2a–e**. Затем

очень медленно при интенсивном перемешивании в течение 10–15 мин добавляли 1 ммоль кетона **1a–в**. Температуру поднимали до 20°C и смесь перемешивали 24 ч. По окончании реакции смесь охлаждали в токе аргона до 0°C , добавляли 10–15 мл диэтилового эфира и гидролизовали насыщенным раствором NH_4Cl . Органический слой отделяли, водный слой дважды экстрагировали эфиром, экстракт сушили MgSO_4 . Растворитель упаривали. Целевые продукты **3–5** выделяли вакуумной перегонкой, выходы указаны в табл. 1.

2-(5-Метил-1,3-диоксан-5-ил)бутан-2-ол (3a). Бесцветная жидкость, т. кип. 91°C (1 мм рт. ст.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 767, 1033, 1215, 1461, 2977, 3479. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.92 т (3H, J 5.0 Гц), 1.11 уш. с (3H), 1.08 уш. с (3H), 1.44 уш. с (2H), 3.65 д (2H, J 5.0 Гц), 4.01 д (2H, J 5.0 Гц), 4.64 д (1H, J 2.5 Гц), 4.92 д (1H, J 2.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 7.27, 17.36, 20.43, 28.38, 39.96, 72.09, 72.32, 74.16, 93.79. Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z : 197.1290 [$M + \text{Na}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NaO}_3$: 197.1311).

2-(5-Метил-1,3-диоксан-5-ил)пент-4-ен-2-ол (3б). Бесцветная жидкость, т. кип. 118°C (3 мм рт. ст.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 775, 920, 1033, 1173, 1392, 1461, 1639, 2978, 3470. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.11 уш. с (3H), 1.14 уш. с (3H), 2.17–2.27 м (2H), 3.66 д (2H, J 11.0 Гц), 4.04 д (2H, J 10.0 Гц), 4.63 д (1H, J 2.5 Гц), 4.91 д (1H, J 5.0 Гц), 5.10–5.20 м (1H), 5.83–5.93 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 17.34, 39.64, 41.04, 71.98, 72.08, 74.099,

93.74, 119.1, 133.21. Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z : 209.1117 [$M + Na$]⁺ (вычислено для C₁₀H₁₈NaO₃: 209.1313).

2-(5-Метил-1,3-диоксан-5-ил)-1-фенилпропан-2-ол (3в). Бесцветная маслянистая жидкость, т. кип. 160°C (1 мм рт. ст.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 676, 704, 750, 952, 1076, 1168, 1453, 1601, 2958, 3481. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 1.30 с (3H), 1.48 с (3H), 2.69 д (1H, J 6.5 Гц), 2.85 д (1H, J 6.5 Гц), 3.78 д (1H, J 6.5 Гц), 4.17 к (2H, J 10.0 Гц), 4.69 д (1H, J 5.0 Гц), 4.98 д (2H, J 2.5 Гц), 7.21–7.40 м (5H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 17.55, 21.75, 39.64, 42.04, 71.99, 72.16, 74.231, 93.82, 125.93, 128.31, 131.15. Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z : 259.1659 [$M + Na$]⁺ (вычислено для C₁₁H₂₀NaO₃: 259.1771).

2-(5-Изопропил-1,3-диоксан-5-ил)бутан-2-ол (4а). Бесцветная жидкость, т. кип. 56°C (0.2 мм рт. ст.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 757, 1077, 1463, 2854, 2924, 3488. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.85–0.90 м (3H, C¹²H₃), 0.95–0.98 м (6H, C⁸H₃, C⁹H₃), 0.99 с (3H, C¹⁰H₃), 1.30–1.36 м (2H, C¹¹H₂), 2.34 м (1H, C⁷H), 3.73–3.79 м (2H, C⁴H₂), 4.49–4.62 м (2H, C⁶H₂), 4.59 д (1H, C²aH, J 10.0 Гц), 4.96 д (1H, C²aH, J 5.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 7.94 (C¹²), 17.41 (C¹⁰), 24.27 (C⁸), 24.92 (C⁹), 24.93 (C⁷), 29.15 (C¹¹), 67.71 (C⁶), 67.75 (C⁴), 71.41 (C¹³), 94.03 (C²). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z : 225.2761 [$M + Na$]⁺ (вычислено для C₁₁H₂₂NaO₃: 225.2810).

2-(5-Изопропил-1,3-диоксан-5-ил)пент-4-ен-2-ол (4б). Бесцветная жидкость, т. кип. 59°C (0.25 мм рт. ст.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 726, 921, 1173, 1472, 2764, 2882, 2981, 3492. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.94 д (6H, C⁸H₃, C⁹H₃, J 8.0 Гц), 1.19 с (3H, C¹⁰H₃), 2.20–2.28 м (1H, C⁷H), 2.28–2.42 м (2H, C¹¹H₂), 4.00 д (1H, C⁴H, J 5.0 Гц), 4.10 д (1H, C⁶H, J 5.0 Гц), 4.75 д (1H, C²H, J 5.0 Гц), 5.16 д (1H, C²H, J 10.0 Гц), 5.20 д (2H, C¹³H₂, J 10.0 Гц), 5.88–5.95 м (1H, C¹²H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 20.18 (C⁹), 20.21 (C⁸), 23.74 (C¹⁰), 29.60 (C⁷), 42.50 (C¹¹), 60.34 (C⁵), 69.53 (C⁴), 69.56 (C⁶), 75.92 (C¹⁴), 93.61 (C²), 119.77 (C¹³), 133.76 (C¹²). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z : 237.1303 [$M + Na$]⁺ (вычислено для C₁₂H₂₂NaO₃: 237.2901).

2-(5-Изопропил-1,3-диоксан-5-ил)-1-фенилпропан-2-ол (4в). Бесцветная жидкость, т. кип. 62°C (0.15 мм рт. ст.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 699, 940, 1169, 1453, 1602, 2767, 2858, 2963, 3480. Спектр ЯМР

¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.88–0.96 м (6H, C⁸H₃, C⁹H₃), 2.34 с (1H, C⁷H), 2.34 с (3H, C¹⁰H₃), 4.60–4.63 м (2H, C⁴H_a, C⁶H₆), 4.61 д (2H, C⁴H₆, C⁶H₆, J 10.0 Гц), 4.94 д (2H, C²H₂, J 10.0 Гц), 7.22–7.36 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 17.44 (C⁸, C⁹), 28.92 (C¹⁰), 30.82 (C⁷), 37.94 (C¹¹), 53.33 (C⁵), 64.95 (C⁴, C⁶), 71.38 (C¹²), 93.99 (C²), 125.96–141.09 (Ph). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z : 287.3483 [$M + Na$]⁺ (вычислено для C₁₆H₂₄NaO₃: 287.3550).

4-(5-Этил-1,3-диоксан-5-ил)гепт-1-ен-2-ол (5б). Бесцветная жидкость, т. кип. 148°C (1 мм рт. ст.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 774, 923, 1031, 1172, 1395, 1460, 1637, 2975, 3472. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.93 т (3H, J 5.0 Гц), 1.05 т (3H, J 5.0 Гц), 1.37–1.40 м (2H), 1.51–1.54 м (2H), 1.72–1.77 к (2H), 2.36 т (2H, J 5.0 Гц), 3.82 д (2H, J 6.5 Гц), 4.02 д (2H, J 6.5 Гц), 4.67 д (1H, J 2.5 Гц), 4.87 д (1H, J 2.5 Гц), 5.11–5.16 м (1H), 5.82–5.91 м (1H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 10.14, 14.25, 17.58, 23.81, 40.68, 42.38, 70.43, 70.54, 71.90, 93.85, 119.00, 134.35. Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z : 251.7216 [$M + Na$]⁺ (вычислено для C₁₃H₂₄NaO₃: 251.7431).

2-(5-Этил-1,3-диоксан-5-ил)-1-фенилпентан-2-ол (5в). Бесцветная жидкость, т. кип. 171°C (1 мм рт. ст.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 733, 910, 1033, 1084, 1167, 1455, 1704, 2250, 2875, 2964. Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z : 301.3769 [$M + Na$]⁺ (вычислено для C₁₇H₂₆NaO₃: 301.3914).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Султанова Римма Марсельевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6719-2359>

Раскильдина Гульнара Зинуровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9770-5434>

Борисова Юлианна Геннадьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6452-9454>

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

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках государственной программы научной деятельности (FEUR 2022-0007 «Нефтехимические реагенты, масла и материалы для теплоэнергетики»).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Султанова Р.М., Борисова Ю.Г., Хуснутдинова Н.С., Раскильдина Г.З., Злотский С.С. // Изв. АН. Сер. хим. 2023. Т. 72. № 10. С. 2297; *Sultanova R.M., Borisova Y.G., Khusnutdinova N.S., Raskil'dina G.Z., Zlotskii S.S.* // Russ. Chem. Bull. 2023. Vol. 72. N 10. P. 2297. doi 10.1007/s11172-023-4027-3
2. *Raskil'dina G.Z., Sultanova R.M., Zlotskii S.S.* // Rev. Adv. Chem. 2023. Vol. 13. N 1. P. 15. doi 10.1134/S2634827623700150
3. Максимов А.Л., Нехаев А.И., Рамазанов Д.Н. // Нефтехимия. 2015. Т. 55. № 1. С. 1; *Maximov A.L., Nekhaev A.I., Ramazanov D.N.* // Petroleum Chem. 2015. Vol. 55. N 1. P. 1. doi 10.1134/S0965544115010107
4. Рахманкулов Д.Л., Зенцов В.Н., Гафаров Н.А., Бугай Д.Е., Габитов А.И. Ингибиторы коррозии. М.: Интер, 2005. Т. 3. 346 с.
5. *Gabitov A.I.* // IOP Conf. Ser. Mater. Sci. Eng. 2021. Vol. 1079. N 6. P. 70.
6. Курбангалеева А.Р., Новоселов И.А., Насыров Л.Г., Хакимуллин Ю.Н., Готлиб Е.М., Соколова А.Г. // Вестн. Казанск. технол. унив. 2014. Т. 17. № 11. С. 112.
7. Готлиб Е.М., Косточко А.В., Верижников Л.В., Гараева М.Р. // Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровск. сообщ. 2004. Т. 5. № 2. С. 68.
8. Бабаев Э.Р. // НефтеГазоХимия. 2022. № 4. С. 25. doi 10.24412/2310-8266-2022-4-25-30
9. *Mukusheva A.A.* // Young Scientist. 2022. Vol. 19. N 414. P. 3.
10. *Genta M.T., Villa C., Mariani E., Loupy A., Petit A., Rizzetto R., Mascarotti A., Morini F., Ferro M.* // Int. J. Pharm. 2002. Vol. 231. P. 11. doi 10.1016/S0378-5173(01)00821-3
11. *Раскильдина Г.З., Кузьмина У.Ш., Борисова Ю.Г., Вахитова Ю.В., Злотский С.С.* // Хим.-фарм. ж. 2020. Т. 54. С. 27. doi 10.30906/0023-1134-2020-54-9-27-31; *Raskil'dina G.Z., Kuz'mina U.S., Borisova Yu.G., Vakhitova Yu.V., Zlotskii S.S.* // Pharm. Chem. J. 2020. Vol. 54. P. 909. doi 10.1007/s11094-020-02295-8
12. *Борисова Ю.Г., Мусин А.И., Якупов Н.В., Раскильдина Г.З., Даминев Р.Р., Злотский С.С.* // ЖОХ. 2021. Т. 91. С. 1328; *Borisova Yu.G., Musin A.I., Yakupov N.V., Raskildina G.Z., Daminev R.R., Zlotskii S.S.* // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. P. 1328. doi 0.31857/S0044460X21090031
13. Мусин А. И. Автореф. дис. ... канд. хим. наук. Уфа, 2023. 24 с.
14. *Huang C., Zhao Y., Roy I.S., Chen B., Hansen N., Pitsch H., Leonhard K.* // Proc. Comb. Inst. 2023. Vol. 39. N 1. P. 385.
15. *Lesnikova E.T., Zlotskii S.S., Rakhmankulov D.L.* // Chem. Heterocycl. Compd. 1991. Vol. 27. P. 30. doi 10.1007/BF00633211
16. *Li J.J.* In: Name Reactions. Cham: Springer, 2021. doi 10.1007/978-3-030-50865-4_60
17. *Bartolo N.D., Read J.A., Valentina E.M., Woerpel K.A.* // Synthesis. 2017. Vol. 49. P. 3237. doi 10.1055/s-0036-1588427

Reactions of Grignard Reagents with Substituted 5-Acyl-1,3-dioxanes

R. M. Sultanova^{a,*}, E. I. Titova^a, M. G. Shaibakova^b, G. Z. Raskildina^a,
Yu. G. Borisova^a, and S. S. Zlotskii^a

^a Ufa State Petroleum Technical University, Ufa, 450064 Russia

^b Institute of Petrochemistry and Catalysis of the Russian Academy of Sciences, Ufa, 450075 Russia

*e-mail: rimmams@yandex.ru

Received February 15, 2024; revised April 27, 2024; accepted April 30, 2024

A series of tertiary alcohols was synthesized by reacting 1-(5-isopropyl-1,3-dioxan-5-yl)ethan-1-one with Grignard reagents (EtMgBr, EtMgI, AllylMgBr, AllylMgI, BnMgBr, BnMgI). The basic regularities of the reaction were established, and the optimal conditions for achieving the maximum yield of reaction products were determined. Structure of the synthesized compounds was established using spectroscopy methods (IR, ¹H, ¹³C NMR, COSY, HSQC, HMBC, DEPT) and high-resolution GCMS (HRMS).

Keywords: 5-acyl-1,3-dioxanes, ketones, Grignard reagents, reduction, hydrogenation

ТРЕХКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ 5-АРИЛ(ГЕТАРИЛ)-4-АРОИЛ-1-ИЗОБУТИЛ- 3-ГИДРОКСИ-3-ПИРРОЛИН-2-ОНОВ

© 2024 г. В. Л. Гейн^{1,*}, Д. Г. Дианова¹, О. О. Сенокосова¹, Н. В. Носова¹,
Е. А. Булдакова¹, И. Г. Мокрушин²

¹ Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Пермь, 614990 Россия

² Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, 614068 Россия
*e-mail: geinvl48@mail.ru

Поступило в редакцию 19 апреля 2024 г.

После доработки 17 июля 2024 г.

Принято к печати 19 июля 2024 г.

Взаимодействием метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот с ароматическими (гетероциклическими) альдегидами и изобутиламином в диоксане синтезирован ряд новых 5-арил(гетарил)-4-ароил-1-изобутил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов. Изучена противомикробная активность *in vitro* полученных соединений в отношении штаммов *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Candida albicans*.

Ключевые слова: ароилпировиноградные кислоты, ароматические альдегиды, 3-гидрокси-3-пирролин-2-оны, трехкомпонентный синтез, противомикробная активность

DOI: 10.31857/S0044460X24030039, **EDN:** FZHSIF

ВВЕДЕНИЕ

Замещенные тетрагидропиррол-2,3-дионы (3-пирролин-2-оны) являются одним из наиболее перспективных классов азотсодержащих пятичленных гетероциклов, что обусловлено широкими возможностями для модификации пиррольного кольца с целью получения моно- и полизамещенных гетероциклических соединений, и их конденсированных гетероциклических систем [1]. В настоящее время данный структурный фрагмент представлен в составе многих известных лекарственных средств (пирацетам, атропин, цианокобаламин, глимепирид, линкомицин, клиндамицин, каптоприл, эналаприл) [2]. В зависимости от характера заместителей в кольце 3-пирролин-2-она соединения обладают различной биологической активностью: антибактериальной [3, 4], противовирусной [5] анальгезирующей [1], противовоспалительной

[6], антиоксидантной [7], противоопухолевой [8], гипогликемической, ноотропной, диуретической, антиагрегантной [1].

В настоящее время в современной литературе приводятся несколько методов синтеза 1,4,5-тризамещенных пирролидин-2,3-диононов [5, 8]. Однако в одном случае в качестве основного конденсирующего соединения для получения исходных эфиров используется гидрид натрия [5], а в другом – синтез целевых продуктов осуществляется под действием микроволнового излучения [8], что существенно снижает препаративные возможности указанных методов.

Поэтому для синтеза потенциальных биологически активных веществ была применена известная однореакторная трехкомпонентная конденсация в мягких условиях (при комнатной температуре в неполярном растворителе) [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

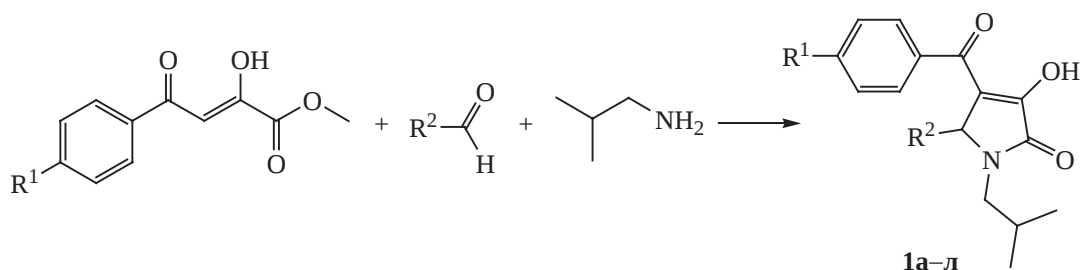
С целью синтеза новых потенциальных биологически активных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, содержащих в положении 1 изобутильный заместитель, нами изучена трехкомпонентная реакция метилового эфира ароилпировиноградной кислоты со смесью ароматического или гетероциклического альдегида и изобутилмина в диоксане при комнатной температуре (схема 1). Как показали проведенные исследования, единственным продуктом данной реакции являются соответствующие 5-арил(гетарил)-4-ароил-1-изобутил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны **1а–л**.

Соединения **1а–л** представляют собой белые или светло-желтые кристаллические вещества, растворимые в ДМСО, ДМФА, при нагревании –

в ледяной уксусной кислоте, диоксане, этаноле и нерастворимые в воде.

В ИК спектрах соединений **1а–л** присутствуют полосы валентных колебаний енольной ОН-группы ($3109\text{--}3163\text{ см}^{-1}$), лактамной ($1666\text{--}1686\text{ см}^{-1}$) и кетонной карбонильных групп ($1616\text{--}1631\text{ см}^{-1}$). В спектрах ЯМР ^1H соединений **1а–л** наряду с сигналами ароматических протонов и связанных с ними групп присутствуют сигналы енольной гидроксильной группы в области $11.19\text{--}11.92$ м. д., сигнал метинового протона в положении 5 гетероцикла ($5.44\text{--}5.67$ м. д.) и сигналы протонов изобутильной группы. В спектрах ЯМР ^{13}C , кроме сигналов ароматических атомов углерода, присутствуют сигналы атомов углерода карбонильной

Схема 1.



$\text{R}^1 = \text{Cl}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$ (**1a**); $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$ (**1б**); $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = 3,4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**1в**);
 $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = 3\text{-HO-C}_6\text{H}_4$ (**1г**); $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = 4\text{-HO-3-MeOC}_6\text{H}_3$ (**1д**);
 $\text{R}^1 = \text{Cl}$, $\text{R}^2 = 3\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**1е**); $\text{R}^1 = \text{Cl}$, $\text{R}^2 = 4\text{-HO-C}_6\text{H}_4$ (**1ж**); $\text{R}^1 = \text{Cl}$, $\text{R}^2 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**1з**);
 $\text{R}^1 = \text{Cl}$, $\text{R}^2 = 3\text{-FC}_6\text{H}_4$ (**1и**); $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = 3\text{-пиридил}$ (**1к**); $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = 4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (**1л**).

Схема 2.

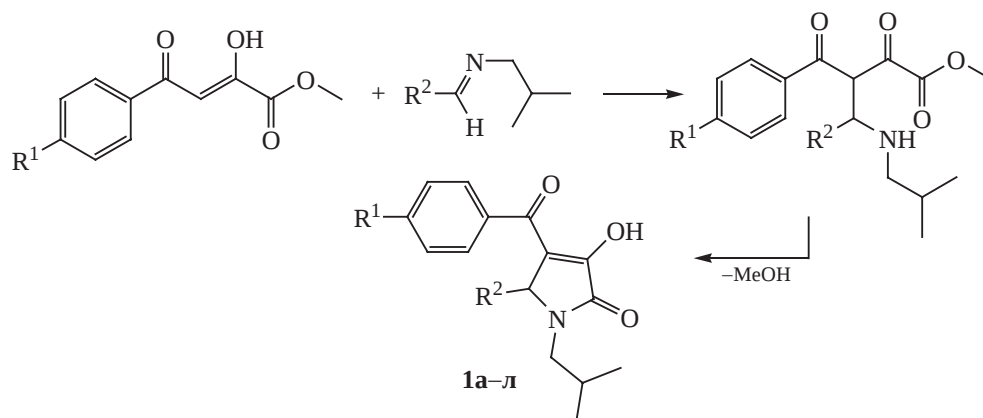


Таблица 1. Противомикробная активность соединений **1a–з**.

Соединение	МПК, мкг/мл		
	<i>St. aureus</i> ATCC 6538-P	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653
1a	1000	1000	500
1б	1000	1000	500
1в	1000	1000	500
1г	1000	1000	1000
1д	500	500	500
1е	1000	1000	250
1ж	1000	1000	500
1з	1000	1000	250
Диоксидин (1%-ный раствор)	62.5	31.2	
Флуконазол	—	—	2.0–>64.0

группы боковой цепи в области 187.66–188.68 м. д., лактамной группы в области 165.13–165.15 м. д., а также изобутильного заместителя.

Соединения **1a–л** в реакции с хлоридом железа(III) дают характерное вишневое окрашивание, что наряду с данными спектров подтверждает их существование преимущественно в енольной форме. На основании литературных данных [1] можно предположить, что реакция протекает с образованием промежуточного основания Шиффа, по двойной связи которого присоединяется исходный эфир с последующей циклизацией промежуточного эфира 4-арил-3-ароил-4-изобутиламино-2-оксобутановой кислоты в соответствующие 3-гидрокси-3-пирролин-2-оны **1a–л** (схема 2).

Соединения **1a–з** протестированы *in vitro* на антибактериальную активность в отношении грамположительного (*St. aureus*) и грамотрицательного (*E. coli*) бактериальных штаммов, а также на противогрибковую активность в отношении *C. albicans* (табл. 1). Показано, что значения минимальной противомикробной концентрации (МПК) соединений **1a–з** находятся в диапазонах 500–1000 мкг/мл (антибактериальная активность) и 250–1000 мкг/мл (противогрибковая активность). Наибольшую противогрибковую активность проявили соединения **1е** и **1з**. По-видимому, введение хлора в *para*-положение арильного заместителя ароильного фрагмента гетероцикла, а также метоксигруппы в *para*- или *meta*-положение арила у атома C⁵ повышает активность соединений в отношении *C. albicans*.

ВЫВОДЫ

Таким образом, предложен простой в исполнении и экономически доступный метод получения потенциальных биологически активных 5-арил(гетарил)-4-ароил-1-изобутил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов. Установлено, что полученные соединения обладают низкой противомикробной активностью. Однако модификация их структуры и расширение ряда может значительно повысить возможности поиска среди них как эффективных противомикробных средств, так и средств, обладающих другими видами биологической активности.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на приборе Инфраспек ФСМ 1202 в интервале 4000–450 см^{–1} в вазелиновом масле. ЯМР спектры снимали на спектрометре Bruker Avance III HD (400 МГц ¹H, 101 МГц ¹³C). Химические сдвиги определяли относительно тетраметилсилана (ТМС) по гексаметилдисилоксану (ГМДС) в ДМСО-*d*₆ при температуре 40°C. Элементный анализ проведен на приборе Elementar Analysensysteme GmbH Vario Micro cube. Температуры плавления определены на приборе Melting Point M-565.

3-Гидрокси-1-изобутил-5-фенил-4-(4-хлорбензоил)-3-пирролин-2-он (1a). К раствору 0.01 моль (2.4 г) метилового эфира 4-хлорбензоилпириноградной кислоты и 0.01 моль (1.06 г) бензальдегида в 10 мл диоксана добавляли 0.01 моль (0.73 г) изобутиламина. Реакционную смесь слегка

нагревали при перемешивании до растворения всех компонентов и выдерживали в течение суток при комнатной температуре (23–25°C). Осадок отфильтровывали и перекресталлизовывали из этилового спирта. Выход 74%, т. пл. 262–264°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1628 (C=O), 1682 (CON), 3128 (C^3OH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 11.32 уш. с (1H, C^3OH), 7.70 д (2H, $m\text{-CH}_{\text{бензоил}}$, J 8.5 Гц), 7.51 д (2H, $o\text{-CH}_{\text{бензоил}}$, J 8.5 Гц), 7.39–7.25 м (5H, Ar), 5.44 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{пиррол}}$), 3.36 д. д (1H, $\text{C}^{\alpha}\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, J 13.6, 8.9 Гц), 2.48 д. д (1H, $\text{C}^{\alpha}\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, J 13.6, 6.1 Гц), 1.82 д. д (1H, C^βH , J 13.1, 6.5 Гц), 0.80 д (3H, $\text{C}^\gamma\text{H}_3$, J 6.7 Гц), 0.77 д (3H, $\text{C}^\gamma\text{H}_3$, J 6.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 187.66 ($\text{C}=\text{O}_{\text{бензоил}}$), 165.15 ($\text{C}^2=\text{O}$), 151.69 (C^3), 137.12 (Ar), 136.74 (Ar), 136.12 (Ar), 130.39 (Ar), 128.53 (Ar), 128.19 (Ar), 128.14 (Ar), 127.54 (Ar), 118.95 (C^4), 61.11 (C^5), 47.61 ($\text{C}^{\alpha}\text{H}_2$), 26.75 (C^βH), 19.94 ($\text{C}^\gamma\text{H}_3$), 19.63 ($\text{C}^\gamma\text{H}_3$). Найдено, %: C 68.31; H 5.40; N 3.91. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: C 68.20; H 5.45; N 3.78.

Соединения **16**–л получали аналогично.

3-Гидрокси-1-изобутил-4-(4-метилбензоил)-5-фенил-3-пирролин-2-он (16). Выход 70%, т. пл. 253–254°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1624 (C=O), 1686 (CNO), 3148 (C^3OH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 11.38 уш. с (1H, C^3OH), 7.63–7.20 м (9H, Ar), 5.44 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{пиррол}}$), 3.36 д. д (1H, $\text{C}^{\alpha}\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, J 13.6, 8.9 Гц), 2.48 д. д (1H, $\text{C}^{\alpha}\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, J 13.6, 6.0 Гц), 2.35 с (3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$), 1.80–1.91 м (1H, C^βH), 0.80 д (3H, $\text{C}^\gamma\text{H}_3$, J 6.7 Гц), 0.77 д (3H, $\text{C}^\gamma\text{H}_3$, J 6.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 188.37 ($\text{C}=\text{O}_{\text{бензоил}}$), 165.51 ($\text{C}^2=\text{O}$), 156.07 (C^3), 142.60 (Ar), 136.34 (Ar), 135.42 (Ar), 128.77 (Ar), 128.51 (Ar), 128.48 (Ar), 128.09 (Ar), 127.51 (Ar), 119.34 (C^4), 61.22 (C^5), 47.56 ($\text{C}^{\alpha}\text{H}_2$), 26.76 (C^βH), 21.01 (Ar- CH_3), 19.95 ($\text{C}^\gamma\text{H}_3$), 19.64 ($\text{C}^\gamma\text{H}_3$). Найдено, %: C 75.50; H 6.45; N 3.78. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 75.62; H 6.63; N 4.01.

3-Гидрокси-1-изобутил-4-(4-метилбензоил)-5-(3,4-диметоксифенил)-3-пирролин-2-он (1в). Выход 46%, т. пл. 251–253°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1620 (C=O), 1683 (CNO), 3125 (C^3OH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 11.26 уш. с (1H, C^3OH), 7.64 д (2H, $o\text{-CH}_{\text{бензоил}}$, J 8.0 Гц), 7.25 д (2H, $m\text{-CH}_{\text{бензоил}}$, J 7.9 Гц), 6.90–6.81 м (3H, Ar), 5.39 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{пиррол}}$), 3.70 с (3H, OCH_3), 3.70 с (3H, OCH_3), 3.33 д. д (1H, $\text{C}^{\alpha}\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, J 13.6, 8.9 Гц), 2.56 дд (1H, $\text{C}^{\alpha}\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, J 13.6,

6.1 Гц), 2.35 с (3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$), 1.90–1.75 м (1H, C^βH), 0.81 д (3H, $\text{C}^\gamma\text{H}_3$, J 6.6 Гц), 0.77 д (3H, $\text{C}^\gamma\text{H}_3$, J 6.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 188.74 ($\text{C}=\text{O}_{\text{бензоил}}$), 165.18 ($\text{C}^2=\text{O}$), 154.51 (C^3), 150.24 (Ar), 148.75 (Ar), 148.68 (Ar), 142.81 (Ar), 135.25 (Ar), 128.87 (Ar), 128.59 (Ar), 128.07 (Ar), 120.38 (Ar), 119.58 (C^4), 111.66 (Ar), 110.74 (Ar), 66.25 (C^5), 61.10 (C^5), 55.57 (OCH_3), 55.32 (OCH_3), 47.55 ($\text{C}^{\alpha}\text{H}_2$), 26.79 (C^βH), 21.01 (Ar- CH_3), 19.98 ($\text{C}^\gamma\text{H}_3$), 19.66 ($\text{C}^\gamma\text{H}_3$). Найдено, %: C 70.35; H 6.60; N 3.40. $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_5$. Вычислено, %: C 70.40; H 6.65; N 3.42.

3-Гидрокси-5-(3-гидроксифенил)-1-изобутил-4-(4-метилбензоил)-3-пирролин-2-он (1г). Выход 71%, т. пл. 243–245°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1616 (C=O), 1680 (CNO), 3156 (C^3OH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 11.38 уш. с (1H, C^3OH), 9.37 с (1H, Ar-OH), 7.61 д (2H, $o\text{-CH}_{\text{бензоил}}$, J 7.9 Гц), 7.26 д (2H, $m\text{-CH}_{\text{бензоил}}$, J 7.8 Гц), 7.12 т (1H, Ar, J 7.6 Гц), 6.75–6.63 м (3H, Ar), 5.36 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{пиррол}}$), 3.36 д. д (1H, $\text{C}^{\alpha}\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, J 13.6, 8.9 Гц), 2.51 д. д (1H, $\text{C}^{\alpha}\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, J 12.4, 7.3 Гц), 2.36 с (3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$), 1.92–1.76 м (1H, C^βH), 0.82 д (3H, $\text{C}^\gamma\text{H}_3$, J 6.7 Гц), 0.78 д (3H, $\text{C}^\gamma\text{H}_3$, J 6.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 188.57 ($\text{C}=\text{O}_{\text{бензоил}}$), 165.31 ($\text{C}^2=\text{O}$), 157.40 (Ar), 150.23 (C^3), 142.80 (Ar), 137.43 (Ar), 135.28 (Ar), 129.52 (Ar), 128.78 (Ar), 128.59 (Ar), 119.70 (Ar), 118.13 (C^4), 115.22 (Ar), 114.00 (Ar), 61.17 (C^5), 47.55 ($\text{C}^{\alpha}\text{H}_2$), 26.82 (C^βH), 19.98 ($\text{C}^\gamma\text{H}_3$), 19.67 ($\text{C}^\gamma\text{H}_3$). Найдено, %: C 72.46; H 6.37; N 3.54; $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 72.31; H 6.34; N, 3.83.

3-Гидрокси-5-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-1-изобутил-4-(4-метилбензоил)-3-пирролин-2-он (1д). Выход 35%, т. пл. 254–256°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1265, 1239 (PhOCH_3), 1620 (C=O), 1681 (CNO), 3109 (C^3OH), 3557 (ArOH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 11.23 уш. с (1H, C^3OH), 8.92 с (1H, Ar-OH), 7.64 д (2H, $o\text{-CH}_{\text{бензоил}}$, J 8.2 Гц), 7.25 д (2H, $m\text{-CH}_{\text{бензоил}}$, J 7.6 Гц), 6.80–6.68 м (3H, Ar), 5.35 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{пиррол}}$), 3.70 с (3H, OCH_3), 3.32 д. д (1H, $\text{C}^{\alpha}\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, J 13.6, 8.8 Гц), 2.56 д. д (1H, $\text{C}^{\alpha}\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, J 13.6, 6.2 Гц), 2.35 с (3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$), 1.90–1.72 м (1H, C^βH), 0.81 д (3H, $\text{C}^\gamma\text{H}_3$, J 6.7 Гц), 0.76 д (3H, $\text{C}^\gamma\text{H}_3$, J 6.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 188.82 ($\text{C}=\text{O}_{\text{бензоил}}$), 165.13 ($\text{C}^2=\text{O}$), 150.20 (C^3), 147.60 (Ar), 146.52 (Ar), 142.80 (Ar), 135.29 (Ar), 128.87 (Ar), 128.61 (Ar), 126.43 (Ar), 120.51 (Ar), 119.68 (C^4), 115.38 (Ar), 111.28 (Ar), 61.21 (C^5), 55.69 (OCH_3), 47.51 ($\text{C}^{\alpha}\text{H}_2$),

26.80 ($C^{\beta}H$), 20.00 ($C^{\gamma}H_3$), 19.68 ($C^{\gamma}H_3$). Найдено, %: C 69.80; H 6.30; N 3.44. $C_{23}H_{25}NO_5$. Вычислено, %: C 69.86; H 6.37; N 3.54.

3-Гидрокси-1-изобутил-5-(3-метоксифенил)-4-(4-хлорбензоил)-3-пирролин-2-он (1е). Выход 69% т. пл. 236–238°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1300 ($PhOCH_3$), 1620 ($C=O$), 1682 (CNO), 3136 (C^3OH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 11.75 уш. с (1H, C^3OH), 7.71 д (2H, $o-CH_{бензоил}$, J 8.5 Гц), 7.51 д (2H, $m-CH_{бензоил}$, J 8.5 Гц), 7.24 т (1H, Ar, J 8.1 Гц), 6.91–6.82 м (3H, Ar), 5.42 с (1H, $C^5H_{пиррол}$), 3.72 с (3H, OCH_3), 3.35 д. д (1H, $C^{\alpha}H_{AHB}$, J 13.7, 8.9 Гц), 2.52 д. д (1H, $C^{\alpha}H_{AHB}$, J 13.6, 6.1 Гц), 1.90–1.75 м (1H, $C^{\beta}H$), 0.81 д (3H, $C^{\gamma}H_3$, J 6.7 Гц), 0.76 д (3H, $C^{\gamma}H_3$, J 6.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 187.67 ($C=O_{бензоил}$), 165.12 ($C^2=O$), 159.30 (Ar), 153.36 (C^3), 137.73 (Ar), 137.14 (Ar), 136.70 (Ar), 130.43 (Ar), 129.62 (Ar), 128.15 (Ar), 119.58 (C^4), 113.52 (Ar), 113.39 (Ar), 61.04 (C^5), 55.01 (OCH_3), 47.64 ($C^{\alpha}H_2$), 26.73 ($C^{\beta}H$), 19.95 ($C^{\gamma}H_3$), 19.64 ($C^{\gamma}H_3$). Найдено, %: C 65.80; H 5.40; N 3.44. $C_{22}H_{22}ClNO_4$. Вычислено, %: C 66.08; H 5.55; N 3.50.

3-Гидрокси-5-(4-гидроксифенил)-1-изобутил-4-(4-хлорбензоил)-3-пирролин-2-он (1ж). Выход 41%, т. пл. 251–252°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1631 ($C=O$), 1678 (CNO), 3125 (C^3OH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 11.63 уш. с (1H, C^3OH), 9.38 с (1H, Ar-OH), 7.70 д (2H, $o-CH_{бензоил}$, J 8.5 Гц), 7.51 д (2H, $m-CH_{бензоил}$, J 8.5 Гц), 7.09 д (2H, $o-CH_{Ar}$, J 8.4 Гц), 6.69 д (2H, $m-CH_{Ar}$, J 8.5 Гц), 5.33 с (1H, $C^5H_{пиррол}$), 3.31 д. д (1H, $C^{\alpha}H_{AHB}$, J 13.6, 8.9 Гц), 2.50 д. д (1H, $C^{\alpha}H_{AHB}$, J 13.6, 6.1 Гц), 1.87–1.72 м (1H, $C^{\beta}H$), 0.80 д (3H, $C^{\gamma}H_3$, J 6.6 Гц), 0.76 д (3H, $C^{\gamma}H_3$, J 6.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 187.72 ($C=O_{бензоил}$), 169.55 ($C^2=O$), 164.97 (Ar), 157.23 (Ar), 151.31 (C^3), 137.09 (Ar), 136.76 (Ar), 130.40 (Ar), 128.65 (Ar), 128.14 (Ar), 125.76 (Ar), 119.12 (C^4), 115.32 (Ar), 60.71 (C^5), 47.40 ($C^{\alpha}H_2$), 26.77 ($C^{\beta}H$), 19.97 ($C^{\gamma}H_3$), 19.64 ($C^{\gamma}H_3$). Найдено, %: C 65.20; H 5.15; N 3.54. $C_{21}H_{20}ClNO_4$. Вычислено, %: C 65.37; H 5.22; N 3.63.

3-Гидрокси-1-изобутил-5-(4-метоксифенил)-4-(4-хлорбензоил)-3-пирролин-2-он (1з). Выход 58%, т. пл. 252–253°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1628 ($C=O$), 1666 (CNO), 3163 (C^3OH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 11.74 уш. с (1H, C^3OH), 7.70 д (2H, $o-CH_{бензоил}$, J 8.5 Гц), 7.51 д (1H, $m-CH_{бензоил}$, J 8.5 Гц), 7.23 д (2H, $o-CH_{Ar}$, J 8.7 Гц), 6.87 д (2H,

$m-CH_{Ar}$, J 8.7 Гц), 5.39 с (1H, $C^5H_{пиррол}$), 3.71 с (3H, OCH_3), 3.35 д. д (1H, $C^{\alpha}H_{AHB}$, J 13.6, 8.9 Гц), 2.49 д. д (2H, $C^{\alpha}H_{AHB}$, J 13.7, 6.0 Гц), 1.88–1.74 м (1H, $C^{\beta}H$), 0.80 д (3H, $C^{\gamma}H_3$, J 6.7 Гц), 0.76 д (3H, $C^{\gamma}H_3$, J 6.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 188.30 ($C=O_{бензоил}$), 165.60 ($C^2=O$), 159.63 (Ar), 152.03 (C^3), 137.71 (Ar), 137.31 (Ar), 130.99 (Ar), 129.32 (Ar), 128.72 (Ar), 128.21 (Ar), 128.09 (Ar), 119.63 (C^4), 61.15 (C^5), 48.03 ($C^{\alpha}H_2$), 27.34 ($C^{\beta}H$), 20.54 ($C^{\gamma}H_3$), 20.23 ($C^{\gamma}H_3$). Найдено, %: C 65.05; H 5.45; N 3.45. $C_{22}H_{22}ClNO_4$. Вычислено, %: C 66.08; H 5.55; N 3.50.

3-Гидрокси-1-изобутил-5-(3-фторфенил)-4-(4-хлорбензоил)-3-пирролин-2-он (1и). Выход 69%, т. пл. 252–253°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1628 ($C=O$), 1682 (CNO), 3125 (C^3OH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 11.92 уш. с (1H, C^3OH), 7.72 д (2H, $o-CH_{бензоил}$, J 8.5 Гц), 7.50 д (2H, $m-CH_{бензоил}$, J 8.5 Гц), 7.42–7.06 м (4H, Ar), 5.47 с (1H, $C^5H_{пиррол}$), 3.36 д. д (1H, $C^{\alpha}H_{AHB}$, J 13.7, 8.9 Гц), 2.53 д. д (1H, $C^{\alpha}H_{AHB}$, J 13.7, 6.1 Гц), 1.88–1.76 м (1H, $C^{\beta}H$), 0.80 д (3H, $C^{\gamma}H_3$, J 6.7 Гц), 0.76 д (3H, $C^{\gamma}H_3$, J 6.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 188.16 ($C=O_{бензоил}$), 165.75 ($C^2=O$), 162.6 д (Ar- C^3F , J 245.0 Гц), 161.45 ($C^2=O$), 152.66 (C^3), 139.91 д (Ar- C^5H , J 6.8 Гц), 137.70 (Ar), 137.32 (Ar), 131.06 д (Ar- C^1H , J 7.0 Гц), 131.01 (Ar), 128.69 (Ar), 124.27 д (Ar- C^6H), 119.00 (C^4), 115.65 д (Ar- C^2H , J 21.3 Гц), 115.08 д (Ar- C^4H , J 21.8 Гц), 61.10 (C^5), 48.30 ($C^{\alpha}H_2$), 27.27 ($C^{\beta}H$), 20.49 ($C^{\gamma}H_3$), 20.19 ($C^{\gamma}H_3$). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6): δ_F –112.79 м. д. Найдено, %: C 65.00; H 4.85; N 3.55. $C_{21}H_{19}ClFNO_3$. Вычислено, %: C 65.04; H 4.94; N 3.61.

3-Гидрокси-1-изобутил-4-(4-метилбензоил)-5-(пиридин-3-ил)-3-пирролин-2-он (1к). Выход 67%, т. пл. 241–243°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1620 ($C=O$), 1686 (CNO), 3136 (C^3OH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 11.69 уш. с (1H, C^3OH), 8.60 д (1H, $CH_{пиридин}$, J 2.0 Гц), 8.48 д. д (1H, CH_{py} , J 4.8, 1.8 Гц), 7.72 д. т (1H, CH_{py} , J 7.9, 1.9 Гц), 7.62 д (2H, $o-CH_{бензоил}$, J 8.2 Гц), 7.34 д. д (1H, CH_{py} , J 7.7, 4.7 Гц), 7.24 д (2H, $m-CH_{бензоил}$, J 7.9 Гц), 5.50 с (1H, $C^5H_{пиррол}$), 3.37 д. д (1H, $C^{\alpha}H_{AHB}$, J 13.7, 8.9 Гц), 2.54 д. д (1H, $C^{\alpha}H_{AHB}$, J 13.7, 6.1 Гц), 2.34 с (3H, CH_3 -Ar), 1.87–1.75 м (1H, $C^{\beta}H$), 0.80 д (3H, $C^{\gamma}H_3$, J 6.6 Гц), 0.76 д (3H, $C^{\gamma}H_3$, J 6.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 188.40 ($C=O_{бензоил}$), 165.47

(C²=O), 149.40 (C³), 142.73 (Ar), 135.33 (Ar), 134.81 (Ar), 132.18 (Ar), 128.74 (Ar), 128.52 (Ar), 123.69 (Ar), 118.77 (C⁴), 58.97 (C⁵), 47.73 (C^αH₂), 26.73 (C^βH), 21.01 (CH₃), 19.87 (C^γH₃), 19.61 (C^γH₃). Найдено, %: C 71.75; H 6.25; N 6.55. C₂₁H₂₂N₂O₃. Вычислено, %: C 71.98; H 6.33; N 7.99.

**3-Гидрокси-1-изобутил-5-(4-(N,N-диметилами-
но)фенил)-4-(4-метилбензоил)-3-пирролин-2-он
(1л).** Выход 67%, т. пл. 254–255°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1617 (C=O), 1682 (CNO), 3137 (C³OH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м. д.: 11.33 уш. с (1H, C³OH), 7.61 д (2H, о-CH_{бензоил}, J 8.0 Гц), 7.25 д (2H, м-CH_{бензоил}, J 7.9 Гц), 7.08 д (2H, о-CH_{бензоил}, J 8.8 Гц), 6.63 д (2H, м-CH_{бензоил}, J 8.9 Гц), 5.33 с (1H, C⁵H_{пиррол}), 3.33 д. д (1H, C^αH_AH_B, J 13.6, 8.9 Гц), 2.84 с [6H, N(CH₃)₂], 2.50 д. д (1H, C^αH_AH_B, J 13.0, 6.0 Гц), 2.35 с (3H, CH₃-Ar), 1.90–1.77 м (1H, C^βH), 0.81 д (3H, C^γH₃, J 6.7 Гц), 0.77 д (3H, C^γH₃, J 6.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ_C, м. д.: 188.68 (C=O_{бензоил}), 165.15 (C²=O), 150.07 (C³), 149.96 (Ar), 142.74 (Ar), 135.29 (Ar), 128.82 (Ar), 128.56 (Ar), 128.12 (Ar), 122.34 (Ar), 119.93 (C⁴), 118.21 (Ar), 112.09 (Ar), 60.90 (C⁵), 47.28 (C^αH₂), 39.79 (N(CH₃)₂), 26.83 (C^βH), 21.01 (CH₃-Ar), 20.00 (C^γH₃), 19.66 (C^γH₃). Найдено, %: C 72.75; H 6.75; N 6.55. C₂₄H₂₈N₂O₃. Вычислено, %: C 73.44; H 7.19; N 7.14.

Оценку антибактериальной активности проводили *in vitro* методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [9, 10]. В качестве тест-культур использовали эталонные штаммы *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P и *Escherichia coli* ATCC 25922.

Соединения **1a–z** массой 0.05 г растворяли в 5 мл ДМСО, получая основной раствор вещества в концентрации 10⁴ мкг/мл. Данный раствор служил основой для рабочего раствора, имеющего концентрацию 2·10³ мкг/мл, который последовательно разводили двукратно в жидкой питательной среде в ряду из 10 пробирок. Концентрация исследуемых соединений в первой пробирке ряда разведений в питательной среде составляла 1000.0 мкг/мл. Для определения антибактериальной активности использовали питательный бульон (Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболенск) и типовые суточные культуры, выращенные на питательном агаре. Концентрация микробных клеток в опыте составила

(2–5)·10⁵ КОЕ/мл. В качестве положительного контроля использовали питательную среду с внесенной исследуемой культурой. В качестве отрицательного контроля использовали интактную питательную среду. Посевы инкубировали в термостате при температуре 35±2.0°C. Оценку роста бактерий проводили визуально через 18–24 ч инкубирования. В качестве значения МПК (минимальной подавляющей концентрации) принимали наименьшую концентрацию соединения, при которой отсутствует видимый рост тест-организма. Антибактериальный эффект соединений сравнивали с действием диоксидина (ОАО «Новосибхимфарм», Россия) [11].

Оценку противогрибковой активности *in vitro* проводили аналогично методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [9, 10]. В качестве тест-культуры использовали эталонный штамм *C. albicans* ATCC 885-653.

Соединения **1a–z** массой 0.05 г растворяли в 5 мл ДМСО, получая основной раствор вещества в концентрации 10⁴ мкг/мл. Данный раствор служил основой для рабочего раствора, имеющего концентрацию 2·10³ мкг/мл, который последовательно разводили двукратно в жидкой питательной среде в ряду из 10 пробирок. Концентрация исследуемого соединения в первой пробирке ряда разведений в питательной среде составляла 1000.0 мкг/мл. Для определения противогрибковой активности использовали бульон Сабуро (Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболенск). Для приготовления взвеси дрожжевых культур применяли двухсуточные культуры, выращенные на агаре Сабуро. Концентрация микробных клеток в опыте составила (2–5)·10⁴ КОЕ/мл. В качестве положительного контроля использовали питательную среду с внесенной исследуемой культурой. В качестве отрицательного контроля использовали интактную питательную среду. Посевы инкубировали в термостате при температуре 25±2.0°C. Оценку противогрибковой активности осуществляли визуально через 40–48 ч инкубирования. В качестве значения МПК (минимальной подавляющей концентрации) принимали концентрацию соединения в последней прозрачной пробирке серии разведения. Противогрибковый эффект соединений сравнивали с действием флуконазола (ЗАО «Медисорб», Россия) [12].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Носова Наталья Владимировна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6380-2543>

Гейн Владимир Леонидович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8512-0399>

Булдакова Евгения Анатольевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2489-2261>

Мокрушин Иван Геннадьевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4095-8366>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2024 год.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Марьясов М.А., Гейн В.Л. Тетрагидропиррол-2,3-дионы. Пермь: ПГФА, 2013. 155 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2024. 1216 с.
3. Cusumano, A.Q., Pierce J.G. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2018. Vol. 28. N 16. P. 2732. doi 10.1016/j.bmcl.2018.02.047
4. López-Pérez A., Freischem S., Grimm I., Weiergräber O., Dingley A.J., López-Alberca M.P., Waldmann H., Vollmer W., Kumar K., Vuong C. // *Antibiotics*. 2021. Vol. 10. N 5. P. 529. doi 10.3390/antibiotics10050529
5. Ma K., Wang P., Fu W., Wan X., Zhou L. Chu Y., Ye D. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011. Vol. 21. N 22. P. 6724. doi 10.1016/j.bmcl.2011.09.054
6. Tobinaga H., Kameyama T., Asahi K., Oohara M., Kobayashi N., Ohdan M., Ishizuka N., Kume M., Tomari M., Tanaka Y., Takahashi F., Kinoshita H., Shimada S., Shinohara S., Kai H. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2018. Vol. 28. N 13. P. 2338. doi 10.1016/j.bmcl.2017.04.060
7. Nguyen N.T., Dai V.V., Mechler A., Hoa N.T., Vo Q.V. // *RSC Adv.* 2022. Vol. 12. N 38. P. 24579. doi 10.1039/d2ra04640g
8. Reddy T.R.K., Li C., Guo X., Myrvang X.K., Fischer P.M., Dekker L.V. // *J. Med. Chem.* 2011. Vol. 54. N 7. P. 2080. doi 10.1021/jm101212e.
9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. / Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. Ч. 1. 944 с.
10. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. М.: Медицина, 2005. 832 с.
11. Падейская Е.Н. // *Инфекции и антимикроб. терапия.* 2001. Т. 3. Вып. 5. С. 150.
12. Cordeiro R.A., Teixeira C.E.C., Brilhante R.S.N., Castelo-Branco D.S., Paiva M.A., Giffoni Leite J.J., Lima D.T., Monteiro A.J., Sidrim J.J., Rocha M.F. // *Med. Mycol.* 2013. Vol. 51. N 1. P. 53. doi 10.3109/13693786.2012.692489

Three-Component Synthesis of 5-Aryl(hetaryl)-4-aroil-1-isobutyl-3-hydroxy-3-pyrroline-2-ones

V. L. Gein^{a,*}, D. G. Dianova^a, O. O. Senokosova^a, N. V. Nosova^a, E. A. Buldakova^a,
and I. G. Mokrushin^b

^a Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

^b Perm State National Research University, Perm, 614990 Russia

*e-mail: geinvl48@mail.ru

Received April 19, 2024; revised July 17, 2024; accepted July 19, 2024

A series of new 5-aryl(hetaryl)-4-aroil-1-isobutyl-3-hydroxy-3-pyrroline-2-ones were synthesized by reacting methyl esters of aroylpyruvic acids with aromatic (heterocyclic) aldehydes and isobutylamine in dioxane. Antimicrobial activity of the obtained compounds was studied *in vitro* against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Candida albicans* strains.

Keywords: aroylpyruvic acids, aromatic aldehydes, 3-hydroxy-3-pyrroline-2-ones, three-component synthesis, antimicrobial activity

СИНТЕЗ 5-АРИЛ-1-[2-(1H-ИНДОЛ-3-ИЛ)ЭТИЛ]-4-(ГИДРОКСИ-4-МЕТИЛФЕНИЛМЕТИЛЕН)-ПИРРОЛИДИН-2,3-ДИОНОВ РЕАКЦИЕЙ ТРИПТАМИНА С МЕТИЛОВЫМ ЭФИРОМ 4-МЕТИЛБЕНЗОИЛВИНОГРАДНОЙ КИСЛОТЫ И АРОМАТИЧЕСКИМИ АЛЬДЕГИДАМИ

© 2024 г. М. И. Казанцева¹, Н. Н. Касимова^{2,*}, В. Л. Гейн²

¹ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера,
Пермь, 614990 Россия

² Пермская государственная фармацевтическая академия,
Пермь, 614990 Россия

*e-mail: pufmail135@gmail.com

Поступило в редакцию 9 апреля 2024 г.

После доработки 27 июня 2024 г.

Принято к печати 29 июня 2024 г.

Кратковременное нагревание смеси триптамина, ароматического альдегида и метилового эфира 4-метилбензоилпировиноградной кислоты с последующим выдерживанием в течение суток при комнатной температуре приводит к образованию 5-арил-1-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-4-(гидрокси-4-метилфенилметил)-пирролидин-2,3-дионов. Строение полученных соединений подтверждено данными ИК и ЯМР ¹H спектроскопии. Исследована противомикробная активность полученных соединений.

Ключевые слова: пирролидин-2,3-дионы, аналоги N,N-диметилтриптамина, трехкомпонентные реакции, синтез биологически активных веществ, противомикробная активность

DOI: 10.31857/S0044460X24030041, **EDN:** FZGOXH

ВВЕДЕНИЕ

Трехкомпонентные реакции с участием α,γ-дикарбонильных систем – один из способов комбинаторного синтеза производных пирролидин-2-онов. Благодаря фермент-ингибирующим свойствам [1–3] эти соединения являются привлекательными объектами для поиска среди них антибактериальных [4], анальгетических [5], противораковых [6], противовоспалительных агентов [7], а также веществ, оказывающих влияние на гемостаз [5] и сердечно-сосудистую систему [8]. Для получения молекул с улучшенной биологической активностью решающее значение имеет возможность применения новых

строительных блоков [9–11]. В качестве последних значительную ценность представляют алкалоиды и биогенные амины.

Диметилтриптами, известный как компонент некоторых растений, например, *Mimosa tenuiflora* [12–15], является эндогенным медиатором ЦНС и структурным аналогом серотонина. Он образуется путем декарбоксилирования L-триптофана, с последующим трансметилированием триптамина [12].

С целью получения гетероциклических производных аналогов N,N-диметилтриптамина ранее была изучена реакция триптамина с ароматическими альдегидами и метиловыми эфирами пировино-

градных кислот [9, 16, 17]. В литературе имеются данные о наличии антипротозойной активности у аналогичных соединений [18], а также о способности снижать развитие устойчивости микроорганизмов при использовании антибиотиков посредством ингибирования токсина высокой персистенции А [19]. В данном исследовании в качестве α,γ -дикарбонильной системы использован метиловый эфир 4-метилбензоилпировиноградной кислоты.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований установлено, что кратковременное нагревание смеси триптамина, ароматического альдегида и метилового эфира 4-метилбензоилпировиноградной кислоты до растворения реагентов в диоксане с последующим выдерживанием в течение суток при комнатной температуре приводит к образованию 5-арил-1-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-4-(гидрокси-4-метилфенилметил)пирролидин-2,3-дионов **1–12** (схема 1).

Соединения **1–12** представляют собой светло-желтые кристаллические вещества растворимые в ДМФА, ДМСО, при нагревании в этиловом спирте и нерастворимые в воде.

В ИК спектрах соединений **1–12** присутствуют полосы, обусловленные валентными колебаниями связи C=C ($1575\text{--}1630\text{ см}^{-1}$), карбонильной группы в положении 3 гетероцикла ($1633\text{--}1697\text{ см}^{-1}$), лактамной карбонильной группы ($1676\text{--}1718\text{ см}^{-1}$), енольной гидроксильной группы ($3023\text{--}3275\text{ см}^{-1}$), связи N–H в гетероцикле ($3256\text{--}3452\text{ см}^{-1}$). В спектрах ЯМР ^1H соединений **1–12**, кроме сигналов ароматических протонов (6.40–7.90 м. д.) и связанных с ними групп, присутствуют мультиплеты протонов CH_AH_B триптаминового фрагмента при атомах C^1 (2.54–2.80 и 3.78–3.90 м. д.) и C^2 (2.75–3.00 м. д.), синглеты протонов при атоме C^5 (5.29–5.90 м. д.) и NH-группы индольного цикла (10.78–10.92 м. д.), а также уширенный сигнал протона OH-группы (11.83–11.95 м. д.).

Образование соединений **1–12** протекает через первоначальное образование основания Шиффа с последующим присоединением метилового эфира 4-метилбензоилпировиноградной кислоты и циклизацией в конечный продукт (схема 2).

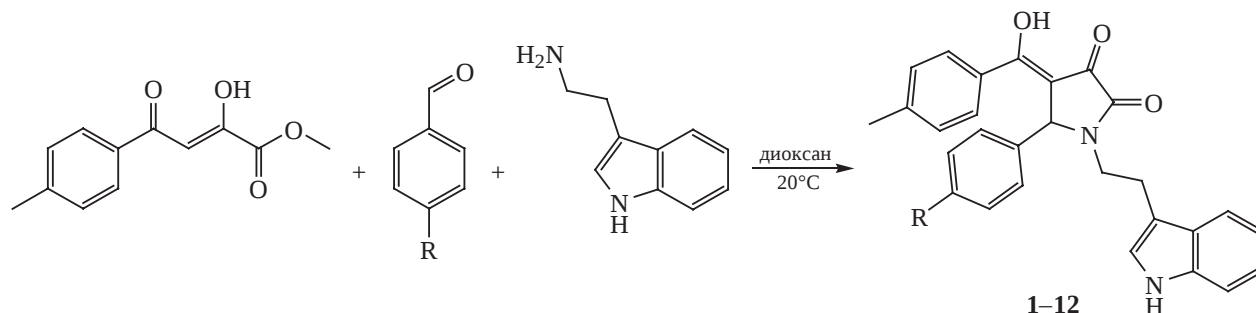
Данные спектроскопии свидетельствуют о том, что полученные соединения существуют преимущественно в енольной форме, что подтверждается реакцией со спиртовым раствором хлорида железа(III), сопровождающееся появлением вишневого окраски раствора. Соединения **1–12** могут существовать в трех изомерных формах (схема 3).

По данным РСА [9], в кристаллическом состоянии присутствует форма **A**, которая в растворе, по-видимому, может изомеризоваться в форму **B**. Существование соединений в форме **B** маловероятно, так как она не стабилизирована внутримолекулярной водородной связью.

По данным РСА [9], в кристаллическом состоянии присутствует форма **A**, которая в растворе, по-видимому, может изомеризоваться в форму **B**. Существование соединений в форме **B** маловероятно, так как она не стабилизирована внутримолекулярной водородной связью.

Синтезированные соединения **1–8, 10–11** исследованы на наличие антибактериальной и противогрибковой активности. Скрининг осуществляли в отношении типовых штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Candida albicans* ATCC 885-653. Результаты испытаний представлены

Схема 1.



R = Me (**1**), MeO (**2**), F (**3**), *t*-Bu (**4**), EtO (**5**), MeOOC (**6**), Cl (**7**), Br (**8**), HO (**9**), H (**10**), Et (**11**), *i*-Pr (**12**).

Схема 2.

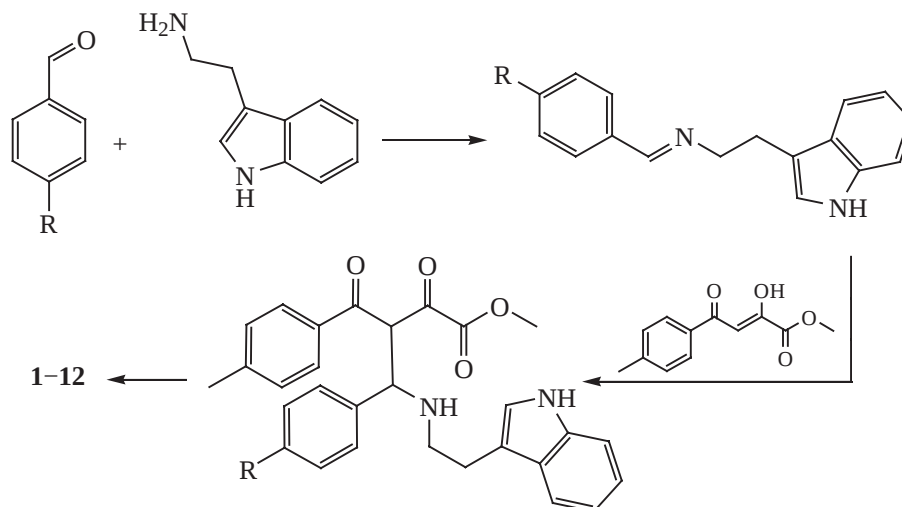
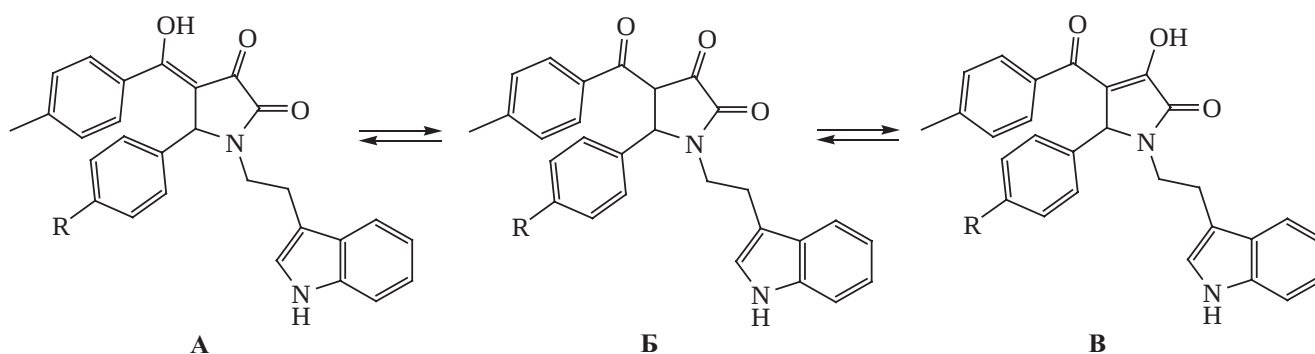


Схема 3.



в табл. 1. Полученные данные свидетельствуют о том, что полученные 5-арил-1-[2-(1*H*-индол-3-ил)этил]-4-(гидрокси-4-метилфенилметил)пирролидин-2,3-дионы обладают низкой антибактериальной и противогрибковой активностью.

ВЫВОДЫ

Таким образом, на основе трехкомпонентной реакции триптамина с ароматическими альдегидами и метиловым эфиром 4-метилбензоилпировиноградной кислоты получены 5-арил-1-[2-(1*H*-индол-3-ил)этил]-4-(гидрокси-*n*-толилметил)пирролидин-2,3-дионы. Разработанный препаративный метод продолжает исследования в области комбинаторной химии биологически активных соединений данного ряда.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Bruker AVANCE 400SX с частотой 400 МГц в $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт – ТМС. ИК спектры зарегистрированы на ИК Фурье-спектрометре Shimadzu IRAffinity-1 в таблетках KBr. Спектры HR-ESI-MS записаны на масс-спектрометре Bruker microTOF. Элементный анализ проведен на приборе PerkinElmer 2400. Температуры плавления определены на приборе Melting Point M-565. Ход реакций и степень чистоты синтезированных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе CHCl_3 – AcOH (9:1), детектирование УФ облучением.

Таблица 1. Противомикробная активность соединений 1–8, 10–11.

Соединение	МПК, мкг/мл		
	<i>St. aureus</i> ATCC 6538-P	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653
1	>1000	>1000	1000
2	1000	>1000	500
3	1000	>1000	500
4	1000	1000	500
5	1000	1000	1000
6	500	1000	500
7	1000	1000	500
8	>1000	>1000	>1000
10	1000	>1000	1000
11	1000	1000	250
Диоксидин (1%-ный раствор)	62.5	31.2	—
Флуконазол	—	—	2.0

1-[2-(1*H*-Индол-3-ил)этил]-4-(гидрокси-*n*-толилметил)-5-(4-метилбензоил)пирролидин-2,3-дион (1). К смеси 0.44 г (0.01 моль) уксусного альдегида и 1.60 г (0.01 моль) триптамина в 50 мл диоксана добавляли 2.2 г (0.01 моль) метилового эфира 4-метил-бензоилпириновинной кислоты. Полученную смесь нагревали до растворения реагентов, затем выдерживали сутки при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта. Выход 2.40 г (53%), т. пл. 228–230°C. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1611 (C=C), 1634 (C=O), 1710 (CON), 3102 (OH), 3378 (NH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, 25°C), δ , м. д.: 2.23 с (3H, C₆H₄CH₃), 2.33 с (3H, C₆H₄CH₃), 2.76 м (1H, C¹H_AH_B), 2.96 м (2H, C²H₂), 3.85 м (1H, C¹H_AH_B), 5.29 с (1H, C⁵H), 6.93–7.57 м (13H, C₆H₄CH₃, C₆H₄CH₃, C₈H₅), 10.82 с (1H, индол-NH), 11.83 уш. с (1H, C⁴COH). Найдено, %: C 77.02; H 5.83; N 5.96. C₂₉H₂₆N₂O₃. Вычислено, %: C 77.31; H 5.82; N 6.22.

Соединения 2–12 получали аналогично.

1-[2-(1*H*-Индол-3-ил)этил]-4-(гидрокси-*n*-толилметил)-5-(4-метоксифенил)пирролидин-2,3-дион (2). В реакции использовали 4-метоксифензальдегид. Выход 2.35 г (50%), т. пл. 226–228°C. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1613 (C=C), 1635 (C=O), 1715 (CON), 3112 (OH), 3380 (NH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, 25°C), δ , м. д.: 2.33 с (3H, C₆H₄CH₃), 2.77 м (1H, C¹H_AH_B), 2.95 м (2H, C²H₂), 3.69 с (3H, C₆H₄OCH₃), 3.83 м (1H, C¹H_AH_B), 5.32 с (1H, C⁵H),

6.83–7.58 м (13H, C₆H₄OCH₃, C₆H₄CH₃, C₈H₅), 10.82 с (1H, индол-NH), 11.83 уш. с (1H, C⁴COH). Найдено, %: C 74.51; H 5.95; N 6.73. C₂₉H₂₆N₂O₄. Вычислено, %: C 74.66; H 5.62; N 6.00.

1-[2-(1*H*-Индол-3-ил)этил]-4-(гидрокси-*n*-толилметил)-5-(4-фторфенил)пирролидин-2,3-дион (3). В реакции использовали 4-фторбензальдегид. Выход 2.45 г (54%), т. пл. 218–220°C. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1590 (C=C), 1644 (C=O), 1714 (CON), 3023 (OH), 3268 (NH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, 25°C), δ , м. д.: 2.33 с (3H, C₆H₄CH₃), 2.75 м (1H, C¹H_AH_B), 2.96 м (2H, C²H₂), 3.84 м (1H, C¹H_AH_B), 5.38 с (1H, C⁵H), 6.94–7.58 м (13H, C₆H₄F, C₆H₄CH₃, C₈H₅), 10.83 с (1H, индол-NH), 11.82 уш. с (1H, C⁴COH). Найдено, %: C 73.46; H 5.57; N 6.58. C₂₈H₂₃FN₂O₃. Вычислено, %: C 73.99; H 5.10; N 6.16.

1-[2-(1*H*-Индол-3-ил)этил]-5-(4-трет-бутилфенил)-4-(гидрокси-*n*-толилметил)пирролидин-2,3-дион (4). В реакции использовали 4-трет-бутилбензальдегид. Выход 2.10 г (43%), т. пл. 244–246°C. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1622 (C=C), 1663 (C=O), 1679 (CON), 3117 (OH), 3401 (NH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, 25°C), δ , м. д.: 1.23 с [9H, C₆H₄C(CH₃)₃], 2.33 с (3H, C₆H₄CH₃), 2.71 м (1H, C¹H_AH_B), 2.99 м (2H, C²H₂), 3.78 м (1H, C¹H_AH_B), 5.38 с (1H, C⁵H), 6.87–7.60 м [13H, C₆H₄CH₃, C₆H₄C(CH₃)₃, C₈H₅], 10.83 с (1H, индол-NH), 11.83 уш. с (1H, C⁴COH). Найдено, %: C 78.22; H 6.83; N 5.86. C₃₂H₃₂N₂O₃. Вычислено, %: C 78.02; H 6.55; N 5.69.

1-[2-(1*H*-Индол-3-ил)этил]-4-(гидрокси-*n*-толилметилен)-5-(4-этоксифенил)пирролидин-2,3-дион (5). В реакции использовали 4-этоксibenзальдегид. Выход 2.30 г (48%), т. пл. 212–214°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1621 (C=C), 1668 (C=O), 1712 (CON), 3260 (OH), 3438 (NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, 25°C), δ , м. д.: 1.27 т (3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 2.33 с (3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.73 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 2.95 м (2H, C^2H_2), 3.83 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.96 к (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 5.32 с (1H, C^5H), 6.81–7.58 м (13H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, C_8H_5), 10.82 с (1H, индол-NH), 11.83 уш. с (1H, C^4COH). Найдено, %: С 74.76; Н 5.56; N 5.38. $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{FN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 74.98; Н 5.87; N 5.83.

1-[2-(1*H*-Индол-3-ил)этил]-5-(4-ацетофенил)-4-(гидрокси-*n*-толилметилен)пирролидин-2,3-дион (6). В реакции использовали 4-ацетобензальдегид. Выход 1.95 г (40%), т. пл. 203–205°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1588 (C=C), 1639 (C=O), 1706 (CON), 3095 (OH), 3358 (NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, 25°C), δ , м. д.: 2.33 с (3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.77 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 2.96 м (2H, C^2H_2), 3.81 с (3H, $\text{CH}_3\text{COOC}_6\text{H}_4$), 3.88 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 5.43 с (1H, C^5H), 6.91–7.87 м (13H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{COOCH}_3$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, C_8H_5), 10.84 с (1H, индол-NH), 11.88 уш. с (1H, C^4COH). Найдено, %: С 73.06; Н 5.69; N 5.38. $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 72.86; Н 5.30; N 5.66.

1-[2-(1*H*-Индол-3-ил)этил]-4-(гидрокси-*n*-толилметилен)-5-(4-хлорфенил)пирролидин-2,3-дион (7). В реакции использовали 4-хлорбензальдегид. Выход 2.66 г (56%), т. пл. 246–248°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1587 (C=C), 1645 (C=O), 1698 (CON), 3071 (OH), 3279 (NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, 25°C), δ , м. д.: 2.33 с (3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.75 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 2.97 м (2H, C^2H_2), 3.88 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 5.37 с (1H, C^5H), 6.94–7.58 м (13H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, C_8H_5), 10.85 с (1H, индол-NH), 11.91 уш. с (1H, C^4COH). Найдено, %: С 71.56; Н 4.79; N 5.38. $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 71.41; Н 4.92; N 5.95.

1-[2-(1*H*-Индол-3-ил)этил]-5-(4-бромфенил)-4-(гидрокси-*n*-толилметилен)пирролидин-2,3-дион (8). В реакции использовали 4-бромбензальдегид. Выход 2.65 г (51%), т. пл. 250–252°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1575 (C=C), 1648 (C=O), 1715 (CON), 3028 (OH), 3263 (NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, 25°C), δ , м. д.: 2.33 с (3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.75 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 2.97 м (2H, C^2H_2), 3.88 м

(1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 5.36 с (1H, C^5H), 6.95–7.58 м (13H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{Br}$, C_8H_5), 10.85 с (1H, индол-NH), 11.95 уш. с (1H, C^4COH). Найдено, %: С 65.51; Н 4.30; N 5.16. $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 65.25; Н 4.50; N 5.44.

1-[2-(1*H*-Индол-3-ил)этил]-5-(4-гидрокси-фенил)-4-(гидрокси-*n*-толилметилен)пирролидин-2,3-дион (9). В реакции использовали 4-гидроксибензальдегид. Выход 2.31 г (51%), т. пл. 247–248°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1630 (C=C), 1668 (C=O), 1689 (CON), 3082 (OH), 3375 (NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, 25°C), δ , м. д.: 2.33 с (3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.75 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 2.95 м (2H, C^2H_2), 3.83 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 5.27 с (1H, C^5H), 6.65–7.58 м (13H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, C_8H_5), 9.43 с (1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 10.92 с (1H, индол-NH), 11.91 уш. с (1H, C^4COH). Найдено, %: С 74.46; Н 5.05; N 6.55. $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 74.32; Н 5.35; N 6.19.

1-[2-(1*H*-Индол-3-ил)этил]-4-(гидрокси-*n*-толилметилен)-5-фенилпирролидин-2,3-дион (10). В реакции использовали бензальдегид. Выход 2.21 г (51%), т. пл. 220–222°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1626 (C=C), 1662 (C=O), 1685 (CON), 3063 (OH), 3381 (NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, 25°C), δ , м. д.: 2.33 с (3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.76 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 2.95 м (2H, C^2H_2), 3.84 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 5.37 с (1H, C^5H), 6.93–7.58 м (14H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, C_6H_5 , C_8H_5), 10.83 с (1H, индол-NH), 11.90 уш. с (1H, C^4COH). Найдено, %: С 77.35; Н 5.65; N 6.84. $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 77.06; Н 5.54; N 6.42.

1-[2-(1*H*-Индол-3-ил)этил]-4-(гидрокси-*n*-толилметилен)-5-(4-этилфенил)пирролидин-2,3-дион (11). В реакции использовали 4-этилбензальдегид. Выход 2.20 г (47%), т. пл. 207–209°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1575 (C=C), 1646 (C=O), 1716 (CON), 3274 (OH), 3404 (NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, 25°C), δ , м. д.: 1.2 т (3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.33 с (3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.5 к [2H $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2\text{CH}_3)$], 2.75 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 2.95 м (2H, C^2H_2), 3.83 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 5.34 с (1H, C^5H), 6.92–7.59 м [13H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, C_8H_5], 10.85 с (1H, индол-NH), 11.90 уш. с (1H, C^4COH). Найдено, %: С 77.85; Н 5.84; N 5.84. $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 77.56; Н 6.08; N 6.03.

1-[2-(1*H*-Индол-3-ил)этил]-4-(гидрокси-*n*-толилметилен)-5-(4-изопропилфенил)пирролидин-2,3-дион (12). В реакции использовали

4-изопропилбензальдегид. Выход 2.75 г (58%), т. пл. 228–230°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1624 (C=C), 1669 (C=O), 1692 (CON), 3087 (OH), 3423 (NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, 25°C), δ , м. д.: 1.15 д [6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.33 с (3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.72 м [6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.81 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 2.96 м (2H, C^2H_2), 3.82 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 5.37 с (1H, C^5H), 6.91–7.60 м (13H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Pr}$, C_8H_5), 10.82 с (1H, индол-NH), 11.93 уш. с (1H, C^4CON). Найдено, %: C 77.39; H 6.42; N 5.97. $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 77.80; H 6.32; N 5.85.

Антибактериальную и противогрибковую активность полученных соединений определяли пробирочным методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [20]. Исследуемые соединения массой 0.05 г растворяли в 5 мл ДМСО, получая основной раствор вещества в концентрации 10^4 мкг/мл. Данный раствор служил основой для рабочего раствора, имеющего концентрацию $2 \cdot 10^3$ мкг/мл, который последовательно разводили двукратно в жидкой питательной среде в ряду из 10 пробирок. Концентрация исследуемых соединений в первой пробирке ряда разведений в питательной среде составляла 1000.0 мкг/мл. Для определения антибактериальной активности использовали бульон Хоттингера. Для определения антибактериальной активности использовали типовые суточные культуры, выращенные на питательном агаре. Концентрация микробных клеток в опыте составила $(2-5) \cdot 10^5$ КОЕ/мл. В качестве положительного контроля использовали питательную среду с внесенной исследуемой культурой. В качестве отрицательного контроля использовали интактную питательную среду. Посевы инкубировали в термостате при температуре $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Оценку роста бактерий проводили визуально через 20–24 ч инкубирования. В качестве значения МПК (минимальной подавляющей концентрации) принимали концентрацию соединения в последней прозрачной пробирке серии разведения. В качестве эталона сравнения антибактериальной активности использовали диоксидин.

Скрининг противогрибковой активности осуществляли в отношении типового штамма *Candida albicans* ATCC 885-653. Исследуемые соединения массой 0,05 г растворяли в 5 мл ДМСО, получая основной раствор вещества в концентрации 10^4 мкг/мл. Данный раствор служил основой для рабочего раствора, имеющего концентрацию $2 \cdot 10^3$ мкг/мл, который последовательно

разводили двукратно в жидкой питательной среде в ряду из 10 пробирок. Концентрация исследуемого соединения в первой пробирке ряда разведений в питательной среде составляла 1000.0 мкг/мл. Для определения противогрибковой активности использовали бульон Сабуро (Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболенск). Для приготовления взвеси дрожжевых культур применяли двухсуточные культуры, выращенные на агаре Сабуро. Концентрация микробных клеток в опыте составила $2-5 \cdot 10^4$ КОЕ/мл. В качестве положительного контроля использовали питательную среду с внесенной исследуемой культурой. В качестве отрицательного контроля использовали интактную питательную среду. Посевы инкубировали в термостате при температуре $25 \pm 2^\circ\text{C}$. Оценку антимикотической активности осуществляли визуально на 40–48 ч инкубирования. В качестве значения МПК (минимальной подавляющей концентрации) принимали концентрацию соединения в последней прозрачной пробирке серии разведения. В качестве эталона сравнения противомикробной активности использовали флуконазол.

Работа выполнена с соблюдением всех применимых международных, национальных и институциональных руководящих принципов по уходу и использованию животных.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гейн Владимир Леонидович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8512-0399>

Касимова Наталья Нурисламовна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6348-7333>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Coutrot P., Claudel S., Didierjean C., Grison C. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006. Vol. 16. N 2. P. 417. doi 10.1016/j.bmcl.2005.09.068
2. Baures P.W., Eggleston D.S., Erhard K.F., Cieslinski L.B., Torphy T.J., Christensen S.B. // J. Med. Chem. 1993. Vol. 36. N 22. P. 3274. doi 10.1021/jm00074a007
3. Heinrich D.M., Flanagan J.U., Jamieson S.M.F., Silva S., Rigoreau L.J.M., Trivier E., Raynham T., Turnbull A.P.,

- Denny W.A. // *Eur. J. Med. Chem.* 2013. Vol. 62. P. 738. doi 10.1016/j.ejmech.2013.01.047
4. Saurav K., Kannabiran K. // *Saudi J. Biol. Sci.* 2012. Vol. 19. N 1. P. 81. doi 10.1016/j.sjbs.2011.07.003
5. Гейн В.Л., Касимова Н.Н., Чащина С.В., Старкова А.В., Янкин А.Н. // *ЖОХ*. 2020. Т. 90. № 2. С. 218. doi 10.31857/S0044460X20020067; Gein V.L., Kasimova N.N., Chaschina S.V., Starkova A.V., Yankin A.N. *Russ. J. Gen. Chem.* 2020. Vol. 90. N 2. P. 202. doi 10.1134/S1070363220020061
6. Ramachandran G., Karthikeyan N.S., Giridharan P., Sathiyarayanan K.I. // *Org. Biomol. Chem.* 2012. Vol. 10. N 28. P. 5343. doi 10.1039/c2ob25530h
7. Ikuta H., Shiota H., Kobayashi S., Yamagishi Y., Yamada K., Yamatsu I., Katayama K. // *J. Med. Chem.* 1987. Vol. 30. N 11. P. 1995. doi 10.1021/jm00394a01
8. Malawska B., Kulig K., Filipek B., Sapa J., Maciąg D., Zygmunt M., Antkiewicz-Michaluk L. // *Eur. J. Med. Chem.* 2002. Vol. 37. N 3. P. 183. doi 10.1016/s0223-5234(01)01321-6
9. Гейн В.Л., Варкентин Л.И., Казанцева М.И., Дмитриев М.В., Янкин А.Н. // *ЖОХ*. 2019. Т. 89. № 11. С. 1673; Gein V.L., Varkentin L.I., Kazantseva M.I., Dmitriev M.V., Yankin A.N. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2019. Vol. 89. N 11. P. 2156. doi 10.1134/S1070363219110057
10. Gein V.L., Nosova N.V., Yankin A.N., Bazhina A.Y., Dmitriev M.V. // *Polycycl. Arom. Compd.* doi 10.1080/10406638.2019.1602061
11. Янкин А.Н., Носова Н.В., Дмитриев М.В., Гейн В.Л. // *ЖОХ*. 2016. Т. 52. № 2. С. 222; Yankin A.N., Nosova N.V., Dmitriev M.V., Gein V.L. // *Russ. J. Org. Chem.* 2016. Vol. 52. N 2. P. 206. doi 10.1134/S107042801602007X
12. Dai L., Shu P., Wang Z., Li Q., Yu Q., Shi Y., Rong L. // *Synthesis*. 2017. N 49. P. 637. doi 10.1055/s-0036-1588605
13. Hong A.Y., Vanderwall C.D. // *Tetrahedron*. 2017. N 73. P. 4160. doi 10.1016/j.tet.2016.11.004
14. Guistiano M., Pellicia S., Sangaletti L., Meneghetti F., Amato J., Novellino E., Tron Gian C. // *Tetrahedron Lett.* 2017. N 58. P. 4264. doi 10.1016/j.tetlet.2017.09.076
15. Singh V.K., Dubey R., Upadhyay A., Sharma L.K., Singh R.K.P. // *Tetrahedron Lett.* 2017. N 58. P. 4227. doi 10.1016/j.tetlet.2017.09.003
16. Насакин О.Е., Казанцева М.И., Варкентин Л.И., Гейн В.Л. // *ЖОХ*. 2018. Т. 88. № 6. С. 1048; Naskin O.E., Kasantseva M.I., Varkentin L.I., Gein V.L. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. Vol. 88. N 6. P. 1270. doi 10.1134/S1070363218080167
17. Гейн В.Л., Казанцева М.И., Варкентин Л.И., Замараева Т.М., Янкин А.Н., Белецкий Е.В., Новикова В.В. // *ЖОХ*. 2020. Т. 90. № 8. С. 1216; Gein V.L., Kasantseva M.I., Varkentin L.I., Zamaraeva T.M., Yankin A.N., Beletskii E.V., Novikova V.V. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2020. Vol. 90. N 8. P. 1436. doi 10.1134/S1070363220080083
18. Yaxue Z., Qing W., Qingqing M., Dazhong D., Huaiyu Y., Guangwei G., Dawei L., Weiliang Z., Huchen Z. // *Bioorg. Med. Chem.* 2012. N 20. P. 1240. doi 10.1016/j.bmc.2011.12.035
19. Tongqing L., Ning Y., Hongbo L., Jianfeng P., Luhua L. // *Med. Chem. Lett.* 2016. doi 10.1021/acsmedchemlett.5b00420
20. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А.Н. Миронова, Н.Д. Бунятян, А.Н. Васильева, О.Л. Верстаковой, М.В. Журавлевой, В.К. Лепахина, Н.В. Коробова, В.А. Меркулова, С.Н. Орехова, И.В. Сакаевой, Д.Б. Утешева, А.Н. Яворского. М.: Гриф и К, 2012. Ч. 1. 944 с.

Synthesis of 5-Aryl-1-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-4-(hydroxy-4-methylphenylmethylene)pyrrolidine-2,3-diones by Reaction of Tryptamine with 4-Methylbenzoyltartaric Acid Methyl Ester and Aromatic Aldehydes

M. I. Kazantseva^a, N. N. Kasimova^{b,*}, and V. L. Gein^b

^a E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, 614990 Russia

^b Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

*e-mail: pufmail135@gmail.com

Received April 9, 2024; revised June 27, 2024; accepted June 29, 2024

Short heating of a mixture of tryptamine, aromatic aldehyde and 4-methylbenzoylpyruvic acid methyl ester followed by keeping for 24 h at room temperature leads to the formation of 5-aryl-1-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-4-(hydroxy-*p*-tolylmethylene)pyrrolidine-2,3-diones. Structure of the obtained compounds was confirmed by IR and ¹H NMR spectroscopy methods. Antimicrobial activity of the obtained compounds was investigated.

Keywords: pyrrolidine-2,3-diones, *N,N*-dimethyltryptamine analogues, three-component reactions, biologically active substances, antimicrobial activity

СИНТЕЗ N-АЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ АЗИРИДИНОВ И ОКСАЗОЛИДИНА НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ЛЕВОГЛЮКОЗЕНОНА

© 2024 г. Ю. А. Халилова¹, Л. Ш. Карамышева¹, Ю. С. Галимова¹, Ш. М. Салихов¹, Л. Х. Файзуллина^{1,*}

¹ Уфимский институт химии Уфимского научного центра Российской академии наук, Уфа, 450054 Россия
*e-mail: sinymet@anrb.ru

Поступило в редакцию 10 июня 2024 г.

После доработки 2 июля 2024 г.

Принято к печати 3 июля 2024 г.

Кипячением в бензоле дигидропроизводного левоглюкозенона (цирена) с этаноламином получены диастереомерные оксазолидины с количественным выходом. Осуществлен стереоконтролируемый синтез N-пропил-, -бутил-, -бензил-, -лауриламинов, аннелированных пирановым циклом на основе α -бромпроизводного левоглюкозенона и соответствующих аминов в условиях ультразвукового облучения смеси в присутствии доступного основания K_2CO_3 и каталитического количества 18-краун-6-эфира в толуоле. Полученные азотсодержащие гетероциклы перспективны в плане изучения закономерностей структура–активность в синтезированном ряду соединений.

Ключевые слова: левоглюкозенона, цирен, азиридины, оксазолидин

DOI: 10.31857/S0044460X24030059, **EDN:** FZAMKK

ВВЕДЕНИЕ

Хиральные азотсодержащие гетероциклические соединения представляют собой широкий класс органических молекул, проявляющие различные виды активности. Химики-синтетики во всем мире разрабатывают новые способы их получения с использованием доступных исходных субстратов. В синтезе хиральных азотсодержащих гетероциклов прекрасно зарекомендовал себя левоглюкозенона [1–3]. Благодаря наличию реакционно активной сопряженной еноновой системы с различными бинуклеофилами левоглюкозенона приводит к хиральным азотсодержащим гетероциклам, аннелированным с углеводным фрагментом. Так, на его основе осуществлены энантиоселективные синтезы функционализированных пирролидинов, успешно использованных в асимметрическом синтезе [4–6], изоксазолидинов, проявивших цитотоксическую ак-

тивность [7], нитроизоксазола [8], 1(2)-пиразолинов [9–12], 1,3-оксазолина [13], пиримидинов [14–16], пиперидин-2-онов [14], пиразолона [17], 6-окса-1-азаспиро[4,5]декана [18]. Учитывая тот факт, что оксазолидиновый и азиридиновый фрагменты входят в структуру многих соединений, проявляющих цитотоксическую активность [19–22], нами изучены короткие подходы к хиральным оксазолидинам и азиридинам на основе некоторых доступных производных левоглюкозенона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Важнейший для жизни этаноламин, присутствующий в организме человека и животных, стимулирует быстрый рост клеток. Млекопитающие не могут синтезировать этаноламин, его они получают с пищей в виде свободного этаноламина или фосфатидилэтанолламина, который под действием фосфодиэстеразы разлагается с образованием глицерина

и этаноламина [23–25]. Учитывая биологические свойства этаноламина, с одной стороны, и цирена, проявившего низкую токсичность и обладающего бактерицидными, фунгистатическими свойствами, с другой стороны, мы изучили возможность синтеза оксазолидина.

Нам удалось осуществить простой способ получения 2-замещенного оксазолидина **2а, б** кипячением в бензоле цирена **1** с этаноламином с количественным выходом (схема 1). Полученные оксазолидины **2а, б** представляют собой смесь диастереомеров в соотношении 1:1. К сожалению, попытки получения оксазолидина из левоглюкозенона **4** в этих условиях приводили к смеси трудно идентифицируемых соединений.

Известно, что при взаимодействии арилалкилкетоксимов с ароматическими или алифатическими реактивами Гриньяра образуются азиридины [26]. В продолжение исследований для синтеза хиральных азиридинов на основе цирена **1** мы воспользовались этим методом. Оксим цирена **3** получали по известной методике кипячением в пиридине цирена **1** с $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ [27]. К сожалению, все наши попытки провести циклизацию под действием CH_3MgI , $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$, $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{MgBr}$ оказались безуспешными, исходный оксим **3** оставался инертным (схема 2).

Тогда мы изучили альтернативный путь получения азиридинов из левоглюкозенона. Левоглюкозенон и его α -галогидпроизводные благодаря наличию сопряженной еновой системы в реакциях с бинуклеофилами приводят к продуктам тандемных превращений, сопровождающиеся образованием трициклических соединений [1–3]. Левоглюкозенон взаимодействует с анилином в присутствии катализаторов и приводит к аза-аддуктам Михаэля [28]. Описан синтез азиридинов на основе взаимодействия α -галогидпроизводных с первичными аминами, такими как *трет*-бутил-, бензил-, циклогексиламины [29, 30]. В 2019 г. Гритрексом и Лединжамом не только был оптимизирован синтез этих азиридинов с использованием дорогостоящего Cs_2CO_3 и микроволнового облучения, но и получены новые N-аллил-, фенэтил-, тозил-, мезил-, *пара*-метоксибензилзамещенные азиридины [30]. Учитывая тот факт, что в условиях межфазного катализа и ультразвука α -бромлевоглюкозенон **5** [31] с 2,2-диметил-1,3-динитросоединениями в присутствии K_2CO_3 в толуоле

Схема 1.

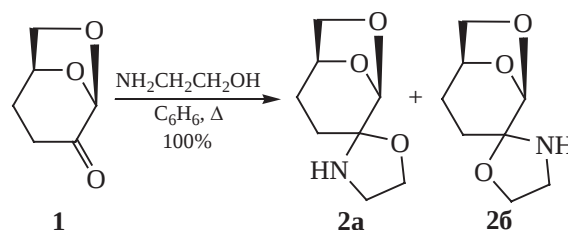


Схема 2.

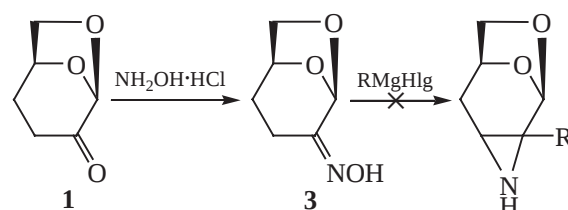
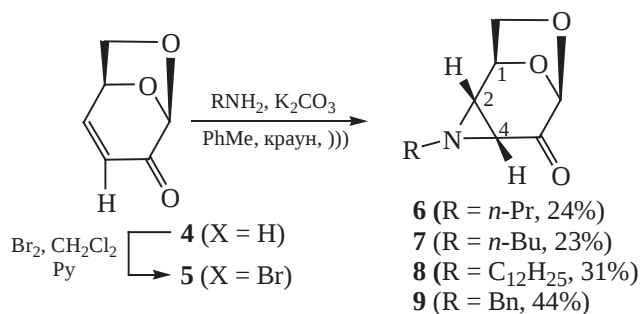


Схема 3.



приводит к продуктам тандемных превращений [32], мы изучили возможность синтеза ранее не полученных N-алкилзамещенных азиридинов в этих условиях. Так, как и в статье [30], попытки присоединения анилина к α -бромлевоглюкозенону **5** в различных условиях оказались безуспешными: исходный α -бромлевоглюкозенон **5** оставался инертным, а при увеличении времени реакции происходила деструкция исходного соединения **5**, по всей вероятности, из-за низкой реакционной способности анилина.

При замене анилина на первичные алифатические амины: *n*-пропиламин, *n*-бутиламин, *n*-лауриламин

и бензиламин в толуоле под действием ультразвука и в присутствии K_2CO_3 нам удалось получить желаемые азиридины **6–9** (схема 3). Легоглокозенон **4** в этих условиях оставался инертным. Несмотря на невысокие выходы N-алкилзамещенных азиридинов предложенный нами метод позволяет использовать дешевое основание K_2CO_3 , стоимость которого на рынке в 3000 раз меньше, чем Cs_2CO_3 .

Строение полученных азиридинов **6–9** установлено на основании спектроскопии ЯМР 1H и ^{13}C с применением двумерных стандартных корреляционных методик COSY, HSQC, HMBC, NOESY на примере соединения **6**. Так, в спектре ЯМР 1H азиридина **6** протоны H^2 и H^4 проявляются при 2.21 и 2.24 м. д. соответственно в виде дублетов с 3J 5.8 Гц, что характерно для *цис*-формы, а сигналы соответствующих им атомы углерода в спектре ЯМР ^{13}C проявляются при 37.98 и 40.41 м. д. Об образовании азиридинового цикла с 2*S*- и 4*R*-конфигурацией также свидетельствуют корреляционные пики H^{8A}/H^2 и H^{8A}/H^4 в спектре NOESY и H^6/C^4 , H^1/C^4 , $H^2/C^{1'}$ и $H^4/C^{1'}$ в спектре HMBC.

Полученные азотсодержащие производные **2, 6–9** оказывают умеренное фунгистатическое действие по отношению к штаммам *Biopolaris sorokiniana*, *Fusarium oxysporum*, *Rhizoctonia solani*.

ВЫВОДЫ

Таким образом, осуществлены одностадийные синтезы оптически активных азотсодержащих гетероциклов на основе дигидропроизводного легоглокозенона и α -бромпроизводного легоглокозенона: оксазолидины получены из цирена, N-пропил-, бутил-, лаурилзамещенные азиридины из α -бромпроизводного легоглокозенона. Несмотря на невысокие выходы N-алкилзамещенных азиридинов предложенный нами метод позволяет использовать доступное основание K_2CO_3 . Полученные соединения перспективны в плане изучения биологической активности.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C записывали на спектрометре Bruker AM-300 с рабочими частотами 300.13 (1H) и 75.47 МГц (^{13}C). Температуры плавления определяли на приборе Voetius с визуальным устройством РНМК 05. Для аналитической ТСХ

использовали пластины Sorbfil марки ПТСХ-АФ-А (ЗАО «Сорбполимер», Россия). Колоночную хроматографию проводили с использованием силикагеля Macherey-Nagel 60 (размер частиц 0.063–0.2 мм). Масс-спектры регистрировали на хромато-масс-спектрометре Hewlett Packard, хроматограф HP 6890 с масс-селективным детектором HP 5973. Элементный анализ проводили на CHNS(O)-анализаторе Евро-2000. Углы оптического вращения измеряли на поляриметре PerkinElmer-341.

В синтезах использовали легоглокозенон **3**, (1*S*,5*R*)-6,8-диоксабицикло[3.2.1]окт-2-ен-4-он, цирен **1**, (1*S*,5*R*)-6,8-диоксибицикло[3.2.1]октан-4-он производства компании «Cisca» (Австралия).

(1*S*,5*R*)-6,8-Диоксаспиро[бицикло[3.2.1]октан-4,2'-оксазолидин (2а, б). Цирен **1** (1.0 г, 7.7 ммоль) растворяли в 7.0 мл бензола и добавляли 0.6 мл (10.0 ммоль) этаноламина. Полученную смесь кипятили в течение 8 ч до окончания реакции (контроль по ТСХ). Растворитель отгоняли, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Выход 1.30 г (100%), соотношение 1:0.7, белые кристаллы, т. пл. 89–90°C, R_f 0.5 (петролейный эфир–EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 0.95–0.99 [0.97–1.01]¹ м (1*H*, C^4BH_2), 1.27–1.31 [1.30–1.35] м (1*H*, C^3BH_2), 1.62–1.80 [1.89–1.99] м (2*H*, C^3AH_2 , C^4AH_2), 2.54–2.68 [2.60–2.70] м (2*H*, NCH_2), 3.21–3.39 [3.48–3.63] м (2*H*, OCH_2), 3.49–3.53 [3.52–3.56] м (2*H*, C^6H), 4.00–4.03 [3.94–3.97] м (1*H*, C^5H), 5.05 [4.97] с (1*H*, C^1H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_c , м. д.: 26.78 [27.52] (C^4), 27.18 [28.48] (C^3), 45.02 [45.52] (NCH_2), 66.03 [65.82] (OCH_2), 66.80 [67.19] (C^6), 72.00 [72.74] (C^5), 92.80 [93.96] (C^2), 101.58 [102.32] (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 172 (89) [$M + H$]⁺. Найдено, %: C 56.09; H 7.61; N 8.11. $C_8H_{13}NO_3$. Вычислено, % C 56.13; H 7.65; N 8.18.

Общая методика синтеза азиридинов на основе α -бромлевоглокозенона **5.** К раствору 1 ммоль α -бромлевоглокозенона **5** в 7.0 мл толуола при комнатной температуре добавляли 1.5 ммоль алкиламина, 5.5 ммоль K_2CO_3 и каталитическое количество дигексил-18-краун-6. Полученную смесь облучали на ультразвуковом генераторе (УЗДН-2Т,

¹ В квадратных скобках приведены сигналы для 2*S*-диастереомера.

44 Гц, 80 мА) до окончания реакции (контроль по ТСХ). Реакционную массу обрабатывали 5.0 мл воды, экстрагировали EtOAc (3×7.0 мл), сушили MgSO₄. Растворитель отгоняли, остаток хроматографировали.

(1S,2S,4R,6R)-3-Пропил-7,9-диокса-3-азатрицикло[4.2.1.0^{2,4}]нонан-5-он (6) получен из 0.085 г (4.15 ммоль) α-бромлевоглюкозенона **5**, 0.037 г (6.22 ммоль) пропиламина. Время реакции – 4 ч (контроль по ТСХ). Выход 0.021 г (24%), желтое маслообразное вещество, $[\alpha]_D^{20}$ –15.6° (*c* = 1.0, CHCl₃), *R*_f 0.20 (петролейный эфир–EtOAc, 2:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м. д.: 0.95 т (3H, C³H₃, ³J 7.2 Гц), 1.62–1.69 м (2H, C²H₂), 2.02 д (1H, C⁴H, ³J 5.8 Гц), 2.06 д (1H, C²H, ³J 5.8 Гц), 2.33–2.46 м (2H, C¹H₂), 3.81 д. д (1H, C⁸BH₂, ²J 7.0, ³J 4.6 Гц), 3.96 д (1H, C⁸AH₂, ²J 7.0 Гц), 4.90 д (1H, C¹H, ³J 4.6 Гц), 5.06 с (1H, C⁶H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 11.64 (C³), 22.81 (C²), 38.33 (C²), 40.36 (C⁴), 61.63 (C¹), 66.61 (C⁸), 71.25 (C¹), 99.54 (C⁶), 193.94 (C⁵). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 184 (100) [*M* + *H*]⁺. Найдено, %: С 58.52; Н 7.10; N 7.59. C₉H₁₃NO₃. Вычислено, %: С 59.00; Н 7.15; N 7.65

(1S,2S,4R,6R)-3-Бутил-7,9-диокса-3-азатрицикло[4.2.1.0^{2,4}]нонан-5-он (7) получен из 0.22 г (1.10 ммоль) α-бромлевоглюкозенона **5** и 0.12 г (1.65 ммоль) бутиламина. Время реакции – 5 ч (контроль по ТСХ). Выход 0.05 г (23%), желтое маслообразное вещество, $[\alpha]_D^{20}$ –36.2° (*c* = 1.0, CHCl₃), *R*_f 0.28 (петролейный эфир–EtOAc, 2:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м. д.: 0.93 т (3H, C⁴H₃, ³J 7.2 Гц), 1.34–1.42 м (2H, C³H₂), 1.59–1.65 м (2H, C²H₂), 2.02 д (1H, C⁴H, ³J 5.8 Гц), 2.06 д (1H, C²H, ³J 5.8 Гц), 2.37–2.50 м (2H, C¹H₂), 3.82 д. д (1H, C⁸BH₂, ²J 7.0, ³J 4.5 Гц), 3.96 д (1H, C⁸AH₂, ²J 7.0 Гц), 4.90 д (1H, C¹H, ³J 4.5 Гц), 5.05 с (1H, C⁶H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 13.96 (C⁴), 20.32 (C³), 31.66 (C²), 38.39 (C²), 40.41 (C⁴), 59.71 (C¹), 66.60 (C⁸), 71.25 (C¹), 99.54 (C⁶), 193.90 (C⁵). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 198 (100) [*M* + *H*]⁺. Найдено, %: С 60.87; Н 7.55; N 7.08. C₁₀H₁₅NO₃. Вычислено, %: С 60.90; Н 7.67; N 7.10.

(1S,2S,4R,6R)-3-Додecil-7,9-диокса-3-азатрицикло[4.2.1.0^{2,4}]нонан-5-он (8) получен из 0.08 г (3.70 ммоль) α-бромлевоглюкозенона **5** и 0.10 г (5.56 ммоль) додециламина. Время реакции – 1 ч (контроль по ТСХ). Выход 0.036 г (31%), желтые кристаллы, т. пл. 63°C, $[\alpha]_D^{20}$ –23.4° (*c* = 1.0, CHCl₃),

*R*_f 0.43 (петролейный эфир–EtOAc, 2:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 0.87 т (3H, C¹²H₃, ³J 7.2 Гц), 1.22–1.36 м (18H, C³H₂, C⁴H₂, C⁵H₂, C⁶H₂, C⁷H₂, C⁸H₂, C⁹H₂, C¹⁰H₂, C¹¹H₂, C¹²H₂), 1.59–1.65 м (2H, C²H₂), 2.03 д (1H, C⁴H, ³J 5.8 Гц), 2.06 д (1H, C²H, ³J 5.8 Гц), 2.36–2.48 м (2H, C¹H₂), 3.81 д. д (1H, C⁸BH, ²J 6.8, ³J 4.5 Гц), 3.96 д (1H, C⁸AH, ²J 6.8 Гц), 4.90 д (1H, C¹H, ³J 4.5 Гц), 5.04 с (1H, C⁶H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.08 (C¹²), 22.66, 27.12, 29.31, 29.35, 29.48, 29.51, 29.55, 29.58, 29.60, 31.89 (CH₂), 38.41 (C²), 40.40 (C⁴), 60.03 (C¹), 66.59 (C⁸), 71.25 (C¹), 99.54 (C⁶), 193.92 (C⁵). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 310 (90) [*M* + *H*]⁺. Найдено, %: С 69.79; Н 10.07; N 4.49. C₁₈H₃₁NO₃. Вычислено, %: С 69.86; Н 10.10; N 4.53.

(1S,2S,4R,6R)-3-Бензил-7,9-диокса-3-азатрицикло[4.2.1.0^{2,4}]нонан-5-он (9) получен из 0.03 г (0.15 ммоль) α-бромлевоглюкозенона **5**, 0.023 г (0.22 ммоль) бензиламина. Время реакции – 3 ч (контроль по ТСХ). Выход 0.015 г (44%), желтое маслообразное вещество, $[\alpha]_D^{20}$ –47° (*c* = 1.0, CHCl₃), *R*_f 0.18 (петролейный эфир–EtOAc, 2:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 2.21 д (1H, H², ³J 5.8 Гц), 2.24 д (1H, C⁴H, ³J 5.8 Гц), 3.51 д (1H, C¹BH₂, ²J 13.5 Гц), 3.81 д. д (1H, C⁸BH₂, ²J 7.0, ³J 4.7 Гц), 3.85 д (1H, C¹AH₂, ²J 13.5 Гц), 3.97 д (1H, C⁸AH₂, ²J 7.0 Гц), 4.89 д (1H, C¹H, ³J 4.7 Гц), 5.08 с (1H, C⁶H), 7.28–7.38 м (5H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 37.98 (C²), 40.41 (C⁴), 62.63 (C¹), 66.60 (C⁸), 71.21 (C¹), 99.57 (C⁶), 127.65 (C⁴), 127.92 (C², C⁶), 128.59 (C³, C⁵), 137.11 (C¹), 193.56 (C⁵). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 232 (98) [*M* + *H*]⁺. Найдено, %: С 67.48; Н 5.65; N 6.11. C₁₃H₁₃NO₃. Вычислено, %: С 67.52; Н 5.67; N 6.06.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Халилова Юлия Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6268-8152>

Карамышева Лилия Шамилевна, ORCID: <https://orcid.org/0009-00009341-4322>

Салихов Шамиль Мубаракович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7737-7488>

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

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

БЛАГОДАРНОСТЬ

Структурные исследования выполнены с использованием оборудования Центра коллективного пользования научным оборудованием «Химия» и Регионального центра коллективного пользования «Агидель» Уфимского института химии РАН. Фунгистатическая активность изучена в лаборатории прикладной микробиологии Уфимского института биологии Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственного задания (темы № 122031400259-1 и 123011300044-5).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мифтахов М.С., Валеев Ф.А., Гайсина И.Н. // Усп. хим. 1994. Т. 63. № 10. С. 922; Miftakhov M.S., Valeev F.A., Gaisina I.N. // Russ. Chem. Rev. 1994. Vol. 63. N 10. P. 869. doi 10.1070/RC1994V063N10ABEH000123
2. Sarotti A.M., Zanardi M., Spanevello R.A., Suárez A.G. // Curr. Org. Synth. 2012. N 9. P. 439. doi 10.2174/157017912802651401
3. Comba M.B., Tsai Y., Sarotti A.M., Mangione M.I., Suárez A.G., Spanevello R.A. // Eur. J. Org. Chem. 2017. P. 590. doi 10.1002/ejoc.201701227
4. Sarotti A.M., Spanevello R.A., Suárez A.G., Echeverría G.A., Piro O.E. // Org. Lett. 2012. N 14. P. 2556. doi 10.1021/ol3008588
5. Gerosa G.G., Grimblat N., Spanevello R.A., Suárez A.G., Sarotti A.M. // Org. Biomol. Chem. 2017. N 15. P. 426. doi 10.1039/c6ob02457b
6. Gerosa G.G., Spanevello R.A., Suárez A.G., Sarotti A.M. // J. Org. Chem. 2015. N 80. P. 7626. doi 10.1021@acs.joc.0c01256
7. Müller C., Gómez-Zurita M.A., Ballinari Frau. D., Colombo S., Bitto A., Martegani E., Airolidi C., van Neuren A.S., Stein M., Weiser J., Battistini C., Peri F. // Chem. Med. Chem. 2009. Vol. 4. P. 524. doi 10.1002/cmdc.200800416
8. Рафиков Р.Р., Новиков Р.А., Шулишов Е.В., Томилов Ю.В. // Изв. АН. Сер. хим. 2009. Том. 58. Вып. 2. С. 2449; Rafikov R.R., Novikov R.A., Shulishov E.V., Tomilov Yu.V. // Russ. Chem. Bull. 2009. Vol. 58. P. 2449. doi 10.1007/s11172-009-0343-5
9. Ятцынич Е.А., Петров Д.В., Валеев Ф.А., Докичев В.А. // ХПС. 2003. № 4. С. 270; Yatsynich E.A., Petrov D.V., Valeev F.A., Dokichev V.A. // Chem. Nat. Compd. 2003. Vol. 39. P. 337. doi 10.1023/B:CONC.0000003411.19962.39
10. Новиков Р.А., Рафиков Р.Р., Шулишов Е.В., Конюшкин Л.Д., Семенов В.В., Томилов Ю.В. // Изв. АН. Сер. хим. 2009. Т. 58. № 2. С. 325; Novikov R.A., Rafikov R.R., Shulishov E.V., Konyushkin L.D., Semenov V.V., Tomilov Yu.V. // Russ. Chem. Bull. 2009. Vol. 58. P. 327. doi 10.1007/s11172-010-0011-9
11. Рафиков Р.Р., Новиков Р.А., Шулишов Е.В., Томилов Ю.В. // Изв. АН. Сер. хим. 2009. Т. 58. № 9. С. 1866; Rafikov R.R., Novikov R.A., Shulishov E.V., Konyushkin L.D., Semenov V.V., Tomilov Yu.V. // Russ. Chem. Bull. 2009. Vol. 58. P. 1927. doi 10.1007/s11172-009-0263-4
12. Młostoń G., Urbaniak K., Palusiak M., Witczak Z.J., Würthwein E.-U. // Molecules. 2023. Vol. 28. P. 7348. doi 10.3390/molecules28217348
13. Файзуллина Л.Х., Сафаров М.Г., Спирихин Л.В., Валеев Ф.А. // ЖОрХ. 2010. Т. 46. Вып. 5. С. 772; Failyullina L.Kh., Safarov M.G., Spirikhin L.V., Valeev F.A. // Russ. J. Org. Chem. 2010. Vol. 46. N 5. P. 768. doi 10.1134/S1070428010050313
14. Samet A.V., Laikhter A.L., Kislyi V.P., Ugrak B.I., Semenov V.V. // Mendeleev Commun. 1994. P. 134. doi 10.1002/CHIN.199452231
15. Самет А.В., Ямсков А.Н., Уграк Б.И., Воронцова Л.Г., Курелла М.Г., Семенов В.В. // Изв. АН. Сер. хим. 1996. Т. 45. С. 415; Samet A.V., Yamskov A.N., Ugrak B.I., Vorontsova L.G., Kurella M.G., Semenov V.V. // Russ. Chem. Bull. 1996. Vol. 45. P. 399. doi 10.1007/BF01433980
16. Самет А.В., Ямсков А.Н., Уграк Б.И., Семенов В.В. // Изв. АН. Сер. хим. 1997. Т. 46. С. 553; Samet A.V., Yamskov A.N., Ugrak B.I., Semenov V.V. // Russ. Chem. Bull. 1997. Vol. 46. P. 532.
17. Podversnik H., Curtis I., Pieterse E., Jevric M., Sumby Ch.J., Greatrex B.W. // Tetrahedron Lett. 2023. P. 129. doi 10.1016/j.tetlet.2023.154755
18. Martín A., Pérez-Martín I., Suárez E. // Tetrahedron. 2009. Vol. 65. P. 6147. doi 10.1016/j.tet.2009.05.049
19. Williams R.M., Glinka T., Flanagan M.E., Gallegos R., Coffman H., Pei D. // J. Am. Chem. Soc. 1992. Vol. 114. P. 733. doi:10.1021/ja00028a049
20. Tomita F., Takahashi K., Tamaoki T. // J. Antibiot. 1984. Vol. 37. P. 1268. doi: 10.7164/antibiotics.37.1268
21. Degennaro L., Trinchera P., Luisi R. // Chem. Rev. 2014. Vol. 114. N 16. P. 7881. doi 10.1021/cr400553c
22. Rodrigues F.A.R., Bomfim I.S., Cavalcanti B.C., Pessoa C., Goncalves R.S.B., Wardell J.L., Wardell S.M.S.V.,

- Souza M.V.N. // Chem. Biol. Drug Des. 2014. Vol. 83. N 1. P. 126. doi 10.1111/cbdd.12210
23. Garsin D.A. // Nature Rev. Microbiol. 2010. Vol. 8. P. 290. doi 10.1038/nrmicro2334
24. Tsoy O., Ravcheev D., Mushegian A. // J. Bacteriol. 2009. Vol. 191. N 23. P. 7157. doi 10.1128/jb.00838-09
25. Patel D., Witt S.N. // Hindawi Oxid. Med. Cell. Long. 2017. Article ID 4829180. doi 10.1155/2017/4829180
26. Eguchi Sh., Ishii Y. // Bull. Chem. Soc. Japan. 1963. Vol. 36. N 11. P. 1434. doi 10.1246/bcsj.36.1434
27. Цыпышева И.П., Горобец Е.В., Калимуллина Л.Х., Сингизова Г.Ш., Сафаров М.Г., Валеев Ф.А. // ХПС. 2003. Т. 39. № 6. С. 563; Tsypysheva I.P., Gorobets E.V., Kalimullina L.Kh., Singizova G.Sh., Safarov M.G., Valeev F.A. // Chem. Nat. Compd. 2003. Vol. 39. P. 563. doi 10.1023/B:CONC.0000018110.36123.f2
28. Kim S.-W., Ledingham E.T., Kudo Sh., Greatrex B.W., Sperry J. // Eur. J. Org. Chem. 2018. P. 2028. doi 10.1002/ejoc.201800388
29. Chanet-Ray J., Gelas J., Gelas-Mialhe Y., Tabbitt N., Vessiere R. In: Levoglucosenone and Levoglucosans: Chemistry and Applications / Ed. Z.J. Witczak. Mt Prospect: ATL Press Inc. Science Publishers, 1994. Vol 1. P. 89.
30. Ledingham E.T., Greatrex B.W. // Aust. J. Chem. 2019. doi 10.1071/CH18574
31. Word D.D., Shafizadeh F. // Carbohydr. Res. 1981. Vol. 93. P. 284. doi 10.1016/s0008-6215(00)81161-1
32. Файзуллина Л.Х., Сафаров М.С., Спирихин Л.В., Колосницын В.С., Кондрова Ю.А., Валеев Ф.А. // ЖОрХ. 2011. Т. 47. Вып. 6. С. 897; Faizullina L.Kh., Safarov M.G., Spirikhin L.V., Kolosnitsyn V.S., Kondrova Y.A., Valeev F.A. // Russ. J. Org. Chem. 2011. Vol. 47. N 6. P. 914. doi 10.1134/S1070428011060145

Synthesis of *N*-Alkyl-Substituted Aziridines and Oxazolidine Based on Levoglucosenone Derivatives

Yu. A. Khalilova^a, L. Sh. Karamisheva^a, Yu. S. Galimova^a, Sh. M. Salikhov^a,
and L. Kh. Faizullina^{a,*}

^a Ufa Institute of Chemistry, Ufa Scientific Center of the Russian Academy of Sciences,
Ufa, 450054 Russia

*e-mail: sinvmet@anrb.ru

Received June 10, 2024; revised July 2, 2024; accepted July 3, 2024

Diastereomeric oxazolidines were obtained in quantitative yield by boiling levoglucosenone (cyrene) derivative in benzene with ethanolamine. Stereocontrolled synthesis of *N*-propyl, -butyl, -lauryl aziridines annulated with a pyran ring based on the α -bromoderivative of levoglucosenone and the corresponding amines was carried out under ultrasonic irradiation of the mixture in the presence of an accessible base K_2CO_3 and catalytic amounts 18-crown-6-ether in toluene. The obtained nitrogen-containing heterocycles are promising in terms of structure–activity studies in the synthesized series of compounds.

Keywords: levoglucosenone, cyrene, aziridines, oxazolidine

СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ 5-(1-АРИЛ-3-ЭТОКСИ-2-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-3-ОКСОПРОПИЛ)-АМИНОТЕТРАЗОЛ-1-ИДОВ ПИПЕРИДИНИЯ

© 2024 г. К. В. Подчезерцева¹, Т. М. Замараева^{1,*}, М. В. Дмитриев²

¹ Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, 614990 Россия

² Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, 614990 Россия

*e-mail: tanyargfa@yandex.ru

Поступило в редакцию 23 мая 2024 г.

После доработки 7 июня 2024 г.

Принято к печати 10 июня 2024 г.

Взаимодействие диэтилмалоната, ароматического альдегида, моногидрата 5-аминотетразола в этаноле в присутствии пиперидина приводит к образованию 5-(1-арил-3-этокси-2-этоксикарбонил-3-оксопропил)-аминотетразол-1-идов пиперидиния. Структура полученных соединений установлена методами ИК, ЯМР ¹H спектроскопии и рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: диэтиловый эфир малоновой кислоты, арилальдегиды, моногидрат 5-аминотетразола, пиперидин, многокомпонентные реакции

DOI: 10.31857/S0044460X24030069, EDN: FYXMKX

ВВЕДЕНИЕ

Реакции диэтилового эфира малоновой кислоты с полизамещенными циклопропанами [1–3], цис-1,4-дихлорбут-2-еном [3, 4], галоидалкил-1,3-диоксоланами [5], 4-(2-хлорэтил)морфолином [6], а также алкилирование диэтил-2-(2-пиридил)-пропандиоата [7], дихлорциклопропанирование алкилиденмалонатов [8] приводят к замещенным диэтилмалонатам. Интерес к указанному классу соединений обусловлен наличием у них широкого спектра фармакологически значимых видов биологической активности, а именно противоопухолевой [9–12], антибактериальной и противовирусной [13], противовоспалительной [14], а также использованием замещенных диэтилпропандиоатов в качестве исходных соединений в синтезе цитостатического (эптаплатин [11]), противоэпилептического (вигабатрин [15]), нестероидных противовоспалительных (фенилбутазон, оксифенбутазон [16]), снотворных (фенобарбитал, нембутал), наркозного (тиопентал натрия) и противосудорожных (бен-

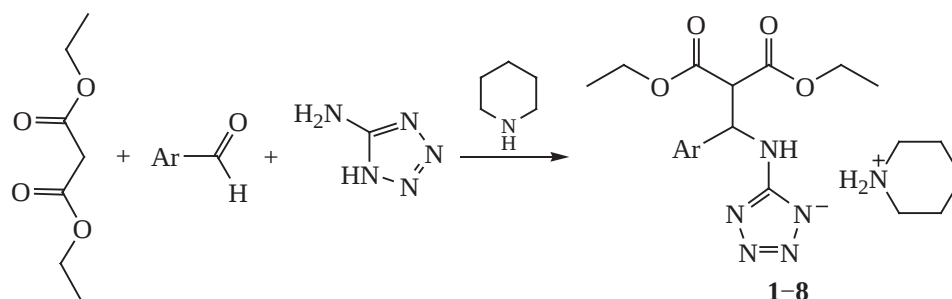
зонал, бензобамил) [17] лекарственных средств. С этой точки зрения, синтез ранее неизвестных функционализированных малонатов целесообразен, так как позволит расширить круг потенциально биологически активных соединений, а также на их основе получить гетероциклические соединения с практически важными свойствами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью получения новых производных малонового эфира, установления их пространственного строения взаимодействием диэтилмалоната с ароматическими альдегидами и 5-аминотетразолом в присутствии пиперидина нами осуществлен синтез новых 5-(1-арил-3-этокси-2-этоксикарбонил-3-оксопропил)аминотетразол-1-идов пиперидиния 1–8 (схема 1). Реакции проводили при кипячении реагентов в этаноле в течение 4 ч.

Соединения 1–8 представляют собой бесцветные кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, уксусной кислоте, нерастворимые в воде.

Схема 1.



Ar = 4-ClC₆H₄ (**1**), 4-BrC₆H₄ (**2**), 3-NO₂C₆H₄ (**3**), 4-NO₂C₆H₄ (**4**), (CH₃)₂NC₆H₄ (**5**), (C₂H₅)₂NC₆H₄ (**6**), 2,4-(CH₃O)₂C₆H₃ (**7**), 4-CH₃OC₆H₄ (**8**).

В ИК спектрах соединений **1–8** наблюдаются полосы, обусловленные валентными колебаниями групп C₂H₅OSO (1721–1752 см⁻¹), связей C=C (1622–1636 см⁻¹), N–H, N⁺–H (3211–3364 см⁻¹). В спектрах ЯМР ¹H соединений **1–8** присутствуют сигналы протонов CH₃CH₂OSO (0.90–0.95, 1.11–1.15 м. д., *J* 8.0 Гц), CH₃CH₂OSO (3.88–3.91, 4.10–4.16 м. д., *J* 8.0 Гц), NH (4.04–4.12 м. д., *J* 12.0 Гц), H¹ (5.21–5.37 м. д., *J* 12.0 Гц), H² (6.27–6.34 м. д., *J* 12.0 Гц), пиперидинового цикла (1.57–1.62 м. д., 2.87–2.97 м. д.), а также ароматического кольца и связанных с ним групп.

Пространственная структура соединения **3** установлена методом РСА. Монокристаллы соединения **3** получены медленной кристаллизацией из этанола.

Полученные результаты РСА свидетельствуют о соответствии предложенной структуре (рис. 1).

Соединение **3** кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе моноклинной сингонии в виде рацемата (рис. 1). Кристаллографически независимая часть элементарной ячейки содержит один катион и один анион. Отрицательный заряд в анионе делокализован по атомам азота тетразольного цикла, на что указывают близкие значения длин связей C¹–N² и C¹–N⁵ (1.325(3) и 1.325(3) Å), а также N²–N³ и N⁴–N⁵ (1.358(3) и 1.356(3) Å). Каждый катион в кристалле связан с двумя анионами водородными связями N⁷–H^{7B}...N⁵ и N⁷–H^{7A}...N² (табл. 1), за счет которых происходит образование бесконечных цепочек.

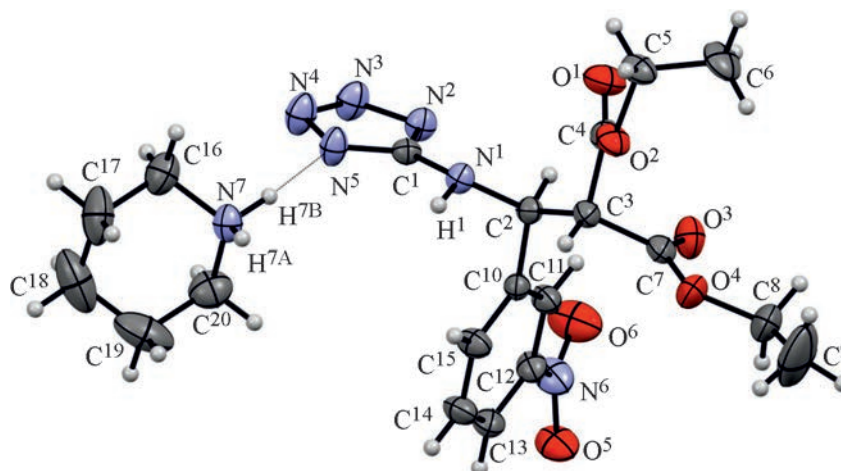

 Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **3** в кристалле.

Таблица 1. Параметры водородных связей в кристалле соединения **3**.

D–H...A	D–H, Å	H...A, Å	D...A, Å	D–H...A, град
N ⁷ –H ^{7A} ...N ² [1.5– <i>x</i> , <i>y</i> +0.5, 0.5– <i>z</i>]	0.85(2)	2.05(3)	2.837(3)	153(2)
N ⁷ –H ^{7B} ...N ⁵	0.99(3)	1.77(3)	2.758(3)	171(2)
N ¹ –H ¹ ...N ³ [1.5– <i>x</i> , <i>y</i> +0.5, 0.5– <i>z</i>]	0.88(2)	2.19(2)	3.071(3)	178(2)

ВЫВОДЫ

Таким образом, предложен удобный метод синтеза новых 5-(1-арил-3-этокси-2-этоксикарбонил-3-оксопропил)аминотетразол-1-идов пиперидиния взаимодействием диэтилмалоната, ароматического альдегида, моногидрата 5-аминотетразола в этаноле в присутствии пиперидина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрофотометре ИнфраЛИОМ ФТ-08 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H записаны на приборе Bruker AVANCE 400SX с частотой 400 МГц в DMSO-*d*₆, внутренний стандарт – TMS. Элементный анализ проведен на приборе PerkinElmer 2400. Температуры плавления определены на приборе Melting Point M-565.

Рентгеноструктурный анализ. Рентгеноструктурный анализ выполнен на дифрактометре Xcalibur Ruby (Agilent Technologies) с CCD-детектором [MoK_α-излучение, 295(2) К, ω-сканирование с шагом 1°]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [18]. Структура расшифрована с помощью программы SHELXT [19] и уточнена полноматричным МНК по *F*² в анизотропном приближении для всех не водородных атомов с помощью программы SHELXL [20] с графическим интерфейсом OLEX2 [21]. Атомы водорода включены в уточнение в модели наездника (за исключением атомов водорода групп NH и NH₂, уточненных независимо в изотропном приближении).

Кристаллы соединения **3** моноклинные, пространственная группа *C*2/*c*, C₁₅H₁₇N₆O₆·C₅H₁₂N, *M* 463.50, *a* 26.550(7) Å, *b* 11.036(2) Å, *c* 16.950(4) Å, β 101.18(3)°, *V* 4872.5(19) Å³, *Z* 8, *d*_{выч} 1.264 г/см³, μ 0.095 мм^{–1}. Окончательные параметры уточнения: *R*₁ 0.0604 [для 2923 отражений с *I* > 2σ(*I*)], *wR*₂

0.1834 (для всех 5745 независимых отражений, *R*_{int} 0.0356), *S* 1.018. Результаты РСА зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 2358371).

5-[3-Этокси-2-этоксикарбонил-1-(4-хлорфенил)-3-оксопропил]аминотетразол-1-ид пиперидиния (1). Смесь 1.5 мл (0.01 моль) диэтилмалоната, 1.4 г (0.01 моль) 4-хлорбензальдегида, 1.03 г (0.01 моль) 5-аминотетразола моногидрата и 1 мл (0.01 моль) пиперидина в 10 мл этанола кипятили 4 ч. Осадок отфильтровывали, промывали горячим этанолом и сушили. Выход 2.62 г (58%), т. пл. 132–134°C. ИК спектр, ν, см^{–1}: 1622 (C=C), 1721, 1748 (C₂H₅OCO), 3211, 3316, 3364 (NH, N⁺H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 0.95 т (3H, CH₃CH₂OCO, *J* 8.0 Гц), 1.13 т (3H, CH₃CH₂OCO, *J* 8.0 Гц), 1.62 м (6H, C₅H₁₀NH₂), 2.96 м (4H, C₅H₁₀NH₂), 3.91 к (2H, CH₃CH₂OCO, *J* 8.0 Гц), 4.05 д (1H, NH, *J* 12.0 Гц), 4.12 м (2H, CH₃CH₂OCO), 5.22 т (1H, C¹H, *J* 12.0 Гц), 6.28 д (1H, C²H, *J* 12.0 Гц), 7.30 д (2H, ArH, *J* 8.0 Гц), 7.45 д (2H, ArH, *J* 8.0 Гц). Найдено, %: C 52.83, 53.32; H 6.37, 6.54; N 18.32, 18.73. C₂₀H₂₉ClN₆O₄. Вычислено, %: C 53.04; H 6.45; N 18.55.

Соединения **2–8** получали аналогично.

5-[1-(4-Бромфенил)-3-этокси-2-этоксикарбонил-3-оксопропил]аминотетразол-1-ид пиперидиния (2). В реакции использовали 4-бромбензальдегид. Выход 3.32 г (67%), т. пл. 127–129°C. ИК спектр, ν, см^{–1}: 1632 (C=C), 1736, 1752 (C₂H₅OCO), 3220, 3328, 3362 (NH, N⁺H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 0.95 т (3H, CH₃CH₂OCO, *J* 8.0 Гц), 1.13 т (3H, CH₃CH₂OCO, *J* 8.0 Гц), 1.59 м (6H, C₅H₁₀NH₂), 2.89 м (4H, C₅H₁₀NH₂), 3.89 к (2H, CH₃CH₂OCO, *J* 8.0 Гц), 4.04 д (1H, NH, *J* 12.0 Гц), 4.12 м (2H, CH₃CH₂OCO), 5.21 т (1H, C¹H, *J* 12.0 Гц), 6.31 д (1H, C²H, *J* 12.0 Гц), 7.39 д (2H, ArH, *J* 8.0 Гц), 7.43 д (2H, ArH, *J* 8.0 Гц). Найдено, %: C 48.07, 48.57; H 5.78, 5.96; N 16.74, 17.02. C₂₀H₂₉BrN₆O₄. Вычислено, %: C 48.30; H 5.88; N 16.90.

5-[1-(3-Нитрофенил)-3-этокси-2-этоксикарбонил-3-оксопропил]аминотетразол-1-ид пиперидиния (3). В реакции использовали 3-нитробензальдегид. Выход 2.96 г (64%), т. пл. 125–127°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1636 (C=C), 1728, 1750 ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OCO}$), 3236, 3324, 3360 (NH, N^+H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.92 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 8.0 Гц), 1.15 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 8.0 Гц), 1.60 м (6H, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NH}_2$), 2.97 м (4H, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NH}_2$), 3.91 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 8.0 Гц), 4.12 д (1H, NH, J 12.0 Гц), 4.14 м (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$), 5.34 т (1H, C^1H , J 12.0 Гц), 6.34 д (1H, C^2H , J 12.0 Гц), 7.56 т (1H, ArH, J 8.0 Гц), 7.91 д (1H, ArH, J 8.0 Гц), 8.05 д (1H, ArH, J 8.0 Гц), 8.36 с (1H, ArH). Найдено, %: С 51.64, 52.04; Н 6.24, 6.40; N 20.91, 21.29. $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_6$. Вычислено, %: С 51.83; Н 6.31; N 21.15.

5-[1-(4-Нитрофенил)-3-этокси-2-этоксикарбонил-3-оксопропил]аминотетразол-1-ид пиперидиния (4). В реакции использовали 4-нитробензальдегид. Выход 2.41 г (52%), т. пл. 127–129°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1628 (C=C), 1723, 1742 ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OCO}$), 3218, 3330, 3361 (NH, N^+H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.94 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 8.0 Гц), 1.14 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 8.0 Гц), 1.59 м (6H, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NH}_2$), 2.96 м (4H, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NH}_2$), 3.90 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 8.0 Гц), 4.12 д (1H, NH, J 12.0 Гц), 4.16 м (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$), 5.37 т (1H, C^1H , J 12.0 Гц), 6.34 д (1H, C^2H , J 12.0 Гц), 7.73 д (2H, ArH, J 8.0 Гц), 8.13 д (2H, ArH, J 8.0 Гц). Найдено, %: С 51.62, 52.10; Н 6.21, 6.38; N 21.01, 21.38. $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_6$. Вычислено, %: С 51.83; Н 6.31; N 21.15.

5-[1-(4-Диметиламинофенил)-3-этокси-2-этоксикарбонил-3-оксопропил]аминотетразол-1-ид пиперидиния (5). В реакции использовали 4-диметиламинобензальдегид. Выход 2.03 г (44%), т. пл. 152–154°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1632 (C=C), 1729, 1751 ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OCO}$), 3212, 3319, 3360 (NH, N^+H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.92 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 8.0 Гц), 1.12 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 8.0 Гц), 1.58 м (6H, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NH}_2$), 2.82 с [6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$], 2.87 м (4H, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NH}_2$), 3.91 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 8.0 Гц), 4.04 д (1H, NH, J 12.0 Гц), 4.10 м (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$), 5.24 т (1H, C^1H , J 12.0 Гц), 6.27 д (1H, C^2H , J 12.0 Гц), 6.59 д (2H, ArH, J 8.0 Гц), 7.58 д (2H, ArH, J 8.0 Гц). Найдено, %: С 57.04, 57.51; Н 7.57, 7.73; N 20.99, 21.43. $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_4$. Вычислено, %: С 57.25; Н 7.64; N 21.24.

5-[1-(4-Диэтиламинофенил)-3-этокси-2-этоксикарбонил-3-оксопропил]аминотетразол-1-ид

пиперидиния (6). В реакции использовали 4-диэтиламинобензальдегид. Выход 1.91 г (39%), т. пл. 136–138°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1631 (C=C), 1721, 1749 ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OCO}$), 3214, 3320, 3356 (NH, N^+H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.90 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 8.0 Гц), 0.99 т (3H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{N}$, J 7.2 Гц), 1.11 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 8.0 Гц), 1.30 т (3H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{N}$, J 7.2 Гц), 1.57 м (6H, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NH}_2$), 2.87 м (4H, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NH}_2$), 3.21 м [4H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{N}$, J 7.2 Гц], 3.88 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 8.0 Гц), 4.06 д (1H, NH, J 12.0 Гц), 4.10 м (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$), 5.22 т (1H, C^1H , J 12.0 Гц), 6.28 д (1H, C^2H , J 12.0 Гц), 6.56 д (2H, ArH, J 8.0 Гц), 7.49 д (2H, ArH, J 8.0 Гц). Найдено, %: С 58.68, 59.16; Н 7.96, 8.12; N 19.76, 20.22. $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_4$. Вычислено, %: С 58.87; Н 8.03; N 20.03.

5-[1-(2,4-Диметоксифенил)-3-этокси-2-этоксикарбонил-3-оксопропил]аминотетразол-1-ид пиперидиния (7). В реакции использовали 2,4-диметоксибензальдегид. Выход 2.68 г (56%), т. пл. 144–146°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1634 (C=C), 1725, 1752 ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OCO}$), 3217, 3319, 3364 (NH, N^+H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.93 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 8.0 Гц), 1.14 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 8.0 Гц), 1.59 м (6H, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NH}_2$), 2.92 м (4H, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NH}_2$), 3.50 с (3H, CH_3O), 3.75 с (3H, CH_3O), 3.90 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 8.0 Гц), 4.05 д (1H, NH, J 12.0 Гц), 4.11 м (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$), 5.30 т (1H, C^1H , J 12.0 Гц), 6.29 д (1H, C^2H , J 12.0 Гц), 6.51 д (1H, ArH, J 8.0 Гц), 6.57 с (1H, ArH), 7.06 д (1H, ArH, J 8.0 Гц). Найдено, %: С 54.97, 55.45; Н 7.07, 7.24; N 17.35, 17.80. $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_6$. Вычислено, %: С 55.22; Н 7.16; N 17.56.

5-[1-(4-Метоксифенил)-3-этокси-2-этоксикарбонил-3-оксопропил]аминотетразол-1-ид пиперидиния (8). В реакции использовали 4-метоксибензальдегид. Выход 2.64 г (59%), т. пл. 149–151°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1630 (C=C), 1724, 1748 ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OCO}$), 3211, 3316, 3361 (NH, N^+H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.94 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 8.0 Гц), 1.15 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 8.0 Гц), 1.62 м (6H, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NH}_2$), 2.97 м (4H, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NH}_2$), 3.65 с (3H, CH_3O), 3.91 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 8.0 Гц), 4.09 д (1H, NH, J 12.0 Гц), 4.15 м (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$), 5.33 т (1H, C^1H , J 12.0 Гц), 6.32 д (1H, C^2H , J 12.0 Гц), 6.78 д (2H, ArH, J 8.0 Гц), 7.29 д (2H, ArH, J 8.0 Гц). Найдено, %: С 56.05, 56.52; Н 7.10, 7.27; N 18.52, 18.99. $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_5$. Вычислено, %: С 56.24; Н 7.19; N 18.74.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Подчезерцева Карина Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7473-5505>

Замараева Татьяна Михайловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9932-9628>

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Старков М.О., Казакова А.Н., Михайлова Н.Н., Карнаухов Ю.А., Злотский С.С., Торосян Г.О. // Баш. хим. ж. 2012. Т. 19. № 3. С. 89.
2. Борисова Ю.Г., Раскильдина Г.З., Казакова А.Н., Злотский С.С. // ЖОХ. 2015. Т. 85. № 1. С. 156; Borisova Yu.G., Raskildina G.Z., Kazakova A.N., Zlotsky S.S. // Russ. J. Gen. Chem. 2015. 85. N 1. P. 200 doi 10.1134/S1070363215010351
3. Раскильдина Г.З., Борисова Ю.Г., Яныбин В.М., Султанова Р.М., Спирихин Л.В., Злотский С.С. // Докл. АН. 2016. Т. 466. № 2. С. 174; Raskildina G.Z., Borisova Yu.G., Yanybin V.M., Sultanova R.M., Spirikhin L.V., Zlotsky S.S. // Doklady Chem. 2016. Vol. 466. N 1. P. 8. doi 10.7868/S0869565216020146
4. Раскильдина Г.З., Борисова Ю.Г., Яковенко Е.А., Спирихин Л.В., Злотский С.С. // ЖОХ. 2017. Т. 87. № 1. С. 157; Raskildina G.Z., Borisova Yu.G., Yakovenko E.A., Spirikhin L.V., Zlotsky S.S. // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. N 1. P. 151. doi 10.1134/S1070363217010248
5. Раскильдина Г.З., Борисова Ю.Г., Спирихин Л.В., Злотский С.С. // ЖОХ. 2017. Т. 87. № 5. С. 872; Raskildina G.Z., Borisova Yu.G., Spirikhin L.V., Zlotsky S.S. // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. N 5. P. 1097. doi 10.1134/S1070363217050358
6. Месропян Э.Г., Галстян А.С., Аветисян А.А., Амбарцумян Г.Б. // ЖОрХ. 2010. Т. 46. № 7. С. 972; Mesropyan E.G., Galstyan A.S., Avetisyan A.A., Ambartsumyan G.B. // Russ. J. Org. Chem. 2010. Vol. 46. N 7. P. 968. doi 10.1134/S107042801007002X
7. Donald C., Boyd S. // Tetrahedron Lett. 2012. Vol. 53. N 30. P. 3853 doi 10.1016/j.tetlet.2012.05.049
8. Борисова Ю.Г., Раскильдина Г.З., Злотский С.С. // Докл. АН. 2017. Т. 476. № 1. С. 39; Borisova Yu.G., Raskildina G.Z., Zlotsky S.S. // Doklady Chem. 2017. Vol. 476. N 1. P. 201. doi 10.7868/S0869565217250090
9. Maquoi E., Sounni N.E., Devy L., Olivier F., Frankenne F., Krell H.-W., Grams F., Foidart J.-M., Noël A. // Clin. Canc. Res. 2004. Vol. 10. P. 4047. doi 10.1158/1078-0432.CCR-04-0125
10. Lakomska I., Hoffmann K., Wojtczak A., Sitkowski J., Maj E., Wietrzyk J. // J. Inorg. Biochem. 2014. Vol. 141. P. 188. doi 10.1016/j.jinorgbio.2014.08.005
11. Zhou Z., Chen F., Xu G., Gou S. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2016. Vol. 26. N 2. P. 322. doi 10.1016/j.bmcl.2015.12.019
12. Kadi I., Güldeniz Ş., Boulebd H., Zebbiche Z., Suat T., Fatümetüzzezhra K., Boumoud T. // Polycycl. Arom. Compd. 2023. P. 1 doi 10.1080/10406638.2023.2281468
13. Guo T., Xia R., Liu T., Peng F., Tang X., Zhou Q., Luo H., Xue W. // Chem. Biodivers. 2020. Vol. 17. P. e2000025. doi 10.1002/cbdv.202000025
14. Zhang S., Cheng K., Wang X., Yin H. // Bioorg. Med. Chem. 2012. Vol. 20. N 20. P. 6073. doi 10.1016/j.bmc.2012.08.022
15. Karumanchi K., Natarajan S. K., Gadde S., Chavakula R., Korupolu R.B., Bonige K.B. // Synth. Commun. 2019. Vol. 49. N 3. P. 359 doi 10.1080/00397911.2018.1550200
16. Фармакология / Под ред. А.А. Свистунова, В.В. Тарасова. М.: Лаборатория знаний, 2020. 768 с.
17. Клиническая фармакология / Под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 1024 с.
18. CrysAlisPro, Rigaku Oxford Diffraction. 2022. Version 1.171.42.74a.
19. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (A). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053273314026370
20. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. N 1. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
21. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // J. Appl. Cryst. 2009. Vol. 42. N 2. P. 339 doi 10.1107/S0021889808042726

Synthesis and Structure of Piperidinium 5-(1-Aryl-3-ethoxy-2-ethoxycarbonyl-3-oxopropyl)aminotetrazol-1-ides

K. V. Podchezertseva^a, T. M. Zamaraeva^{a,*}, and M. V. Dmitriev^b

^a Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

^b Perm State National Research University, Perm, 614990 Russia

*e-mail: tanyapgfa@yandex.ru

Received May 23, 2024; revised June 7, 2024; accepted June 10, 2024

The reaction of diethyl malonate with aromatic aldehydes, 5-aminotetrazole monohydrate in ethanol in the presence of piperidine leads to the formation of piperidinium 5-(1-aryl-3-ethoxy-2-ethoxycarbonyl-3-oxopropyl)aminotetrazole-1-ides. Structure of the obtained compounds was established by IR, ¹H NMR spectroscopy and single crystal X-ray diffraction analysis.

Keywords: malonic acid diethyl ether, arylaldehydes, 5-aminotetrazole monohydrate, piperidine, multicomponent reactions

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ ГИДРАЗИНОЗАМЕЩЕННОГО ПИРАНО[3'',4'':5',6']- ПИРИДО[3',2':4,5]ТИЕНО[3,2-*d*]ПИРИМИДИНА

© 2024 г. В. В. Дабаева^{1,*}, И. М. Бархударянц¹, Е. Г. Пароникян¹,
Ш. Ш. Дашян¹, М. Р. Багдасарян¹

¹ Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Национальной академии наук Республики Армения,
Ереван, 0014 Армения
*e-mail: valyadabayeva@mail.ru

Поступило в редакцию 15 апреля 2024 г.
После доработки 17 июня 2024 г.
Принято к печати 18 июня 2024 г.

Разработан метод синтеза 11-(2-фурил)-4-гидразино-8,8-диметил-7,10-дигидро-8*H*-пирано[3'',4'':5',6']-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидина, на основе которого синтезированы новые гетероциклические системы. Исследованы условия азидо/тетразольного превращения полученного конденсированного тетразоло[1,5-*c*]пиримидина. Синтезированы изомерные триазоло[4,3-*c*]- и -[1,5-*c*]пиримидины и установлены условия превращения первого изомера во второй в соответствии с перегруппировкой Димрота.

Ключевые слова: перегруппировка, тиено[3,2-*d*]пиримидин, триазоло[4,3-*c*]пиримидины, триазоло-[1,5-*c*]пиримидины, азидо/тетразольное превращение, пиразолы

DOI: 10.31857/S0044460X24030079, **EDN:** FYXKNI

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что производные пиримидина играют важную роль во многих биологически значимых процессах, а синтетические конденсированные производные пиримидина проявляют широкий спектр фармакологического действия [1–4]. Особое место среди них занимают конденсированные тиено[3,2-*d*]пиримидины, повышенный интерес к которым обусловлен их высокой биологической активностью [5–8], что и сделало эти соединения привлекательными с точки зрения дальнейших исследований с целью синтеза новых биологически активных веществ. С другой стороны, тетрациклические конденсированные системы, включающие пирановое, пиридиновое, тиофеновое и пиримидиновое кольца можно рассматривать как аналоги азагетеростероидов, проявляющих, как известно, разнообразную биологическую активность [9, 10].

Настоящая работа является продолжением наших исследований по разработке методов получения новых конденсированных производных сравнительно малоизученных пиранопиридо-тиенопиримидинов. Ранее среди синтезированных нами производных конденсированных тиено[3,2-*d*]пиримидина также были обнаружены производные с высокой биологической активностью [11–13]. Совокупность полученных данных однозначно указывала на то, что поиск соединений, обладающих высокой биологической активностью в данном ряду целесообразен.

Цель настоящей работы – поиск методов функционализации гидразинопроизводного конденсированного тиено[3,2-*d*]пиримидина и использование последнего для дальнейшей гетероциклизации. Кроме того, изучены перегруппировка Димрота и предполагаемой азидо/тетразольной таутомерии в данной системе.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе в качестве субстрата использован 4-хлор-11-(2-фурил)-8,8-диметил-7,10-дигидро-8*H*-пирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]-тиено[3,2-*d*]пиримидин **1** [14]. Гидразинолизом последнего кипячением в концентрированном гидрате гидразина в течение 6 ч получено соответствующее гидразинопроизводное **2**, которое, несомненно, представляет особый интерес с точки зрения изучения его дальнейших превращений (схема 1).

Обработка полученного гидразинопроизводного **2** водным раствором нитрита натрия в присутствии уксусной кислоты могла привести либо к тетразоло- [1,5-*c*]пиримидину **3**, либо к азидопроизводному **4**. Причем, как известно, особенностью тетразолов, аннелированных с различными гетероциклами, является склонность к азидо/тетразольным превращениям (схема 1). При анализе ИК спектра соединения **3**, в котором отсутствует полоса поглощения в области 2140–2160 см⁻¹ и обнаруживается полоса поглощения при 1100 см⁻¹, характерная для тетразольного кольца, сделан вывод о том, что в кристаллическом состоянии полученное соединение находится в форме тетразольного производного.

Установлено, что спектре ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆) также присутствуют сигналы, соответствующие лишь тетразольной форме соединения **3**. В то же время в спектре ЯМР ¹H (CDCl₃) наблюдается двойной набор сигналов, свидетельствующий о наличии обеих изомерных форм, тетразольной и азидной. Протон пиримидинового кольца тетразольного таутомера **3** отнесен нами к слабопольному сигналу, так как в данном случае сказывается влияние ароматического тетразольного цикла. Соотношение таутомеров 1:1 определено по соотношению интенсивностей пиков удвоенных сигналов.

Изучено также поведение гидразинопроизводного **2** при кипячении с триэтиловым эфиром ортомуравьиной кислоты и муравьиной кислотой. Предполагалось, что в первом случае образуется производное триазоло[4,3-*c*]пиримидина **5**, а во втором – изомерного триазоло[1,5-*c*]пиримидина **6** (схема 2).

И действительно, изомеры легко различаются по положению сигнала протона триазольного цикла в спектрах ЯМР ¹H: если сигнал триазольного протона соединения **5** регистрируется при 9.25 м. д., то соответствующий синглет соединения **6** смещен в более сильное поле – 8.54 м. д., что, вероятно, связано с

Схема 1.

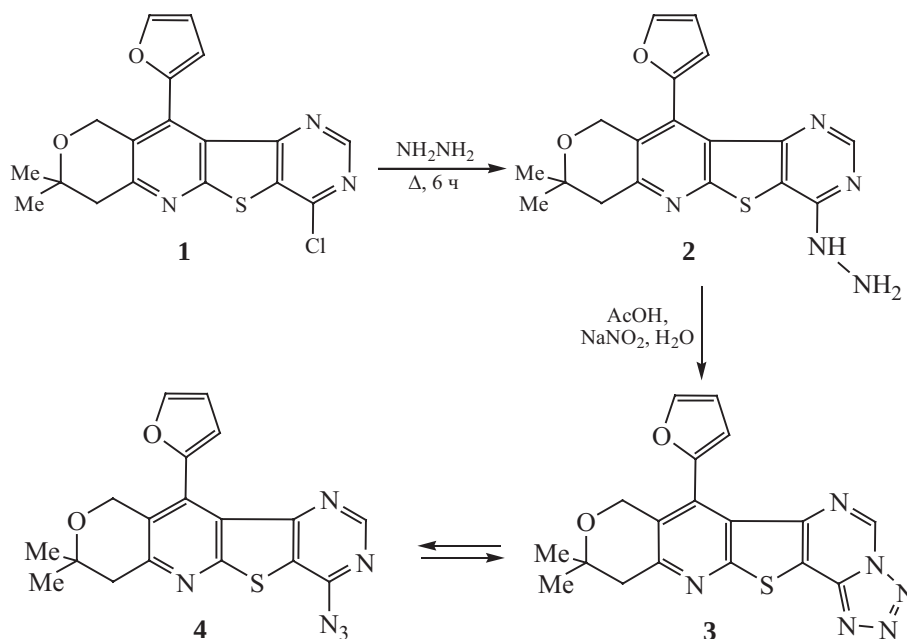
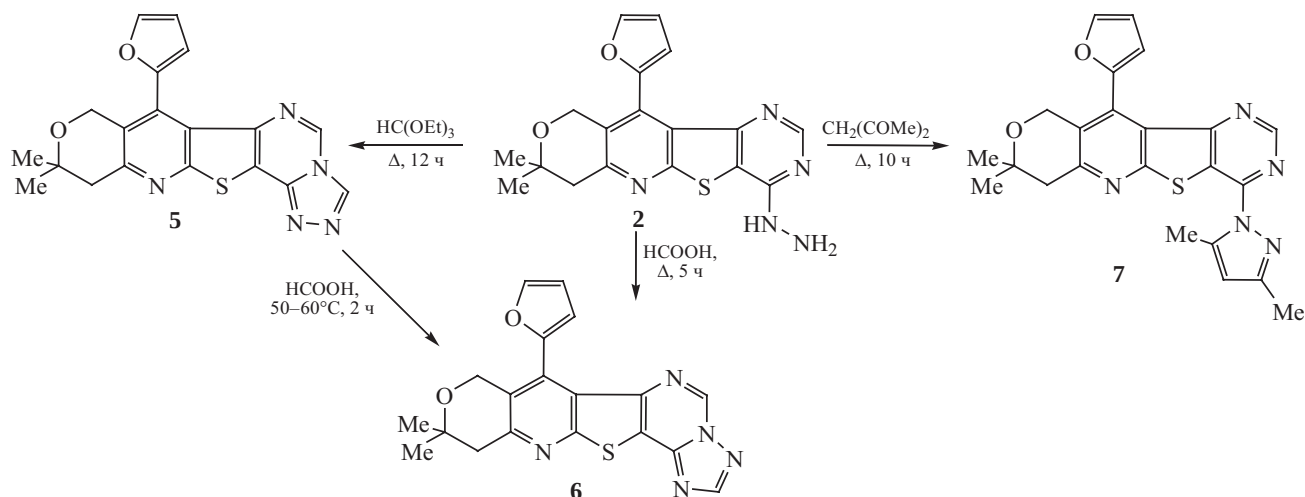


Схема 2.



экранирующим эффектом магнитной анизотропии пиримидинового цикла [15]. Отметим также, что изомеры имеют различные точки плавления и проба смешения их характеризуется значительной депрессией температуры плавления.

Предполагается, что в обоих случаях первоначально образуется соединение **5**, которое далее под действием кислоты перегруппировывается по Димроти с разрывом связи C–N пиримидинового кольца и обращением триазольного кольца с образованием изомера **6**. Для подтверждения данного предположения проведен встречный синтез нагреванием изомера **5** в муравьиной кислоте с образованием [1,5-*c*]изомера **6** (схема 2).

Из гидразинопроизводного **2** осуществлен также синтез соответствующего пиразолопроизводного **7** кипячением последнего в ацетилацетоне (схема 2). В спектре ЯМР ^1H соединения **7** имеется уширенный синглет СН-группы пиразольного кольца при 6.12 м. д. и метильных групп при 2.37 и 2.81 м. д.

ВЫВОДЫ

Таким образом, в ходе исследования разработаны методы получения новых производных конденсированных тиено[3,2-*d*]пиримидинов – конденсированного тетразоло[1,5-*c*]пиримидина, триазоло[4,3-*c*]- и -[1,5-*c*]пиримидинов и соответствующего пиразолопроизводного. Установлена азидо-тетразольная таутомерия конденсированного тетразоло[1,5-*c*]-

пиримидина. Также доказано, что таутомерная смесь в CDCl_3 образуется при взаимодействии тетразола с растворителем.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали коммерческие реактивы фирм «Fluka» (Германия), «Aldrich», «Sigma» (США). Растворители очищали по стандартным методикам.

ИК спектры регистрировали на спектрометре NicoletAvatar 330 FT-IR (США) в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе Mercury 300 Vx (США) с частотой 300 и 75.462 МГц соответственно, внутренний стандарт – ТМС. При отнесении сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C использовали метод DEPT. Элементный анализ выполняли на приборе Elemental Analyzer Euro EA 3000 (Германия). Температуры плавления определяли на микронагревательном столике Boetius (Германия).

11-(2-Фурил)-4-гидразино-8,8-диметил-7,10-дигидро-8H-пирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]-тиено[3,2-*d*]пиримидин (2). Смесь 3.7 г (0.01 моль) соединения **1** [15] в 10 мл концентрированного гидрата гидразина кипятили в течение 6 ч. После удаления избытка гидразина к остатку добавляли 20 мл воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола. Выход 2.3 г (62%), т. пл. 264–265°C, R_f 0.52

(пиридин–бутанол, 1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3260, 3320 (NH, NH₂), 1580, 1600 (C=C_{Ar}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1:3), δ , м. д.: 1.33 с [C(CH₃)₂], 2.99 уш. с (2H, 7-CH₂), 4.60 уш. с (2H, NH₂), 4.72 (2H, 10-CH₂), 6.60 д. д (1H, CH⁴_{фурил}, *J* 3.3, 1.8 Гц), 6.76 д. д (1H, CH³_{фурил}, *J* 3.3, 0.6 Гц), 7.66 (1H, CH⁵_{фурил}, *J* 1.8, 0.6 Гц), 8.20 с (1H, 2-CH), 8.68 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1:3), δ _C, м. д.: 26.2 [C(CH₃)₂], 43.2 (7-CH₂), 60.5 (10-CH₂), 70.4 [C(CH₃)₂], 110.6 (CH_{фурил}), 111.2, 112.7 (CH_{фурил}), 117.8, 122.3, 124.9, 126.4, 131.7, 142.6 (CH_{фурил}), 144.0, 145.5, 153.1, 155.2. Найдено, %: C 58.89; H 4.60; N 19.15; S 8.77. C₁₈H₁₇N₅O₂S. Вычислено, %: C 58.84; H 4.66; N 19.06; S 8.73.

7-(2-Фурил)-10,10-диметил-10,11-дигидро-8H-пирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*e*]-тетразоло[1,5-*c*]пиримидин (3). К суспензии 3.7 г (0.01 моль) соединения **2** в 70 мл уксусной кислоты порциями добавляли раствор нитрита натрия, приготовленный растворением 5 г нитрата натрия в 25 мл воды. Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из ДМСО. Выход 3.6 г (94%), т. пл. 214–215°C, *R*_f 0.54 (пиридин–бутанол, 1:3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1620 (C=N), 1110 (тетразол). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 1.32 с [6H, C(CH₃)₂], 3.10 с (2H, 11-CH₂), 4.81 с (2H, 8-CH₂), 6.80 д. д (1H, CH⁴_{фурил}, *J* 3.3, 1.8 Гц), 6.99 уш. д (1H, CH³_{фурил}, *J* 3.3 Гц), 7.96 уш. д (1H, CH⁵_{фурил}, *J* 1.8 Гц), 10.10 с (1H, 5-CH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (смесь азиды и тетразола): 1.40 с и 1.42 с [6H, C(CH₃)₂], 3.11 с и 3.16 с (2H, 11-CH₂), 4.90 с и 4.93 с (2H, 8-CH₂), 6.69 д. д и 6.71 д. д (1H, CH⁴_{фурил}, *J* 3.4, 1.8 Гц), 6.76 д. д и 6.89 д. д (1H, CH³_{фурил}, *J* 3.4, 0.7 Гц), 7.70 д. д и 7.71 д. д (1H, CH⁵_{фурил}, *J* 1.8, 0.7 Гц), 8.85 с и 9.48 с (1H, 5-CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ _C, м. д.: 26.7 [C(CH₃)₂], 44.0 (11-CH₂, азид), 44.1 (11-CH₂, тетразол), 61.3 (8-CH₂, азид), 61.5 (8-CH₂, тетразол), 71.4 [C(CH₃)₂, азид], 71.5 [C(CH₃)₂, тетразол], 111.4 (CH⁴_{фурил}, азид), 111.5 (CH⁴_{фурил}, тетразол), 113.5 (CH³_{фурил}, азид), 114.3 (CH³_{фурил}, тетразол), 118.3, 123.1, 126.7, 127.6, 132.9 (азид), 133.6 (тетразол), 134.1, 143.7 (CH, азид), 143.8 (CH, тетразол), 145.0 (CH, азид), 145.2 (CH, тетразол), 145.4 (CH, азид), 146.8 (CH, тетразол), 154.5 (CH⁵_{фурил}), 157.4 (азид), 158.2 (тетразол), 161.1 (азид), 162.0 (тетразол). Найдено, %: C 57.19; H

3.69; N 22.25; S 8.51. C₁₈H₁₄N₆O₂S. Вычислено, %: C 57.13; H 3.73; N 22.21; S 8.47.

7-(2-Фурил)-10,10-диметил-10,11-дигидро-8H-пирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*e*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пиримидин (5). Смесь 3.7 г (0.01 моль) соединения **2** в 50 мл триэтилового эфира ортомуравьиной кислоты кипятили в течение 12 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из смеси хлороформ–этанол (2:1). Выход 2.8 г (74%), т. пл. >300°C, *R*_f 0.50 (пиридин–бутанол, 1:2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1578 (C=C_{Ar}), 1611 (C=N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1:3), δ , м. д.: 1.35 с [6H, C(CH₃)₂], 3.03 с (2H, 11-CH₂), 4.77 с (2H, 8-CH₂), 6.66 д. д (1H, CH⁴_{фурил}, *J* 3.3, 1.8 Гц), 6.75 д. д (1H, CH³_{фурил}, *J* 3.3 Гц), 7.72 уш. д (1H, CH⁵_{фурил}, *J* 1.8 Гц), 9.25 с (1H, 3-CH), 9.41 с (1H, 5-CH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1:3), δ _C, м. д.: 26.1 [C(CH₃)₂], 43.1 (11-CH₂), 60.4 (8-CH₂), 70.4 [C(CH₃)₂], 110.7 (CH⁴_{фурил}), 112.6 (CH³_{фурил}), 117.3, 123.1, 126.2, 131.2, 135.4 (CH), 135.8 (CH), 140.2, 142.9 (CH⁵_{фурил}), 144.1, 145.0, 154.5, 159.0. Найдено, %: C 60.50; H 4.08; N 18.55; S 8.59. C₁₉H₁₅N₅O₂S. Вычислено, %: C 60.46; H 4.01; N 18.56; S 8.50.

7-(2-Фурил)-10,10-диметил-10,11-дигидро-8H-пирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидин (6). *а.* Смесь 3.7 г (0.01 моль) соединения **2** и 70 мл муравьиной кислоты кипятили в течение 5 ч, затем избыток растворителя отгоняли и остаток нейтрализовали водным раствором гидроксида калия. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из смеси хлороформ–этанол (2:1). Выход 2.9 г (78%), т. пл. 270–271°C, *R*_f 0.52 (пиридин–бутанол, 1:2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1580 (C=C_{Ar}), 1618 (C=N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1:3), δ , м. д.: 1.35 с [6H, C(CH₃)₂], 3.05 с (2H, 11-CH₂), 4.79 с (2H, 8-CH₂), 6.69 д. д (1H, CH⁴_{фурил}, *J* 3.3, 1.8 Гц), 6.82 уш. д (1H, CH³_{фурил}, *J* 3.3 Гц), 7.76 уш. д (1H, CH⁵_{фурил}, *J* 1.8 Гц), 8.54 с (1H, 2-CH), 9.47 с (1H, 5-CH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1:3), δ _C, м. д.: 26.1 [C(CH₃)₂], 43.1 (11-CH₂), 60.4 (8-CH₂), 70.4 [C(CH₃)₂], 110.9 (CH⁴_{фурил}), 112.9 (CH³_{фурил}), 118.9, 122.9, 126.3, 131.7, 137.5 (CH), 143.1 (CH⁵_{фурил}), 143.3 (CH), 144.7, 147.4, 154.7 (CH), 155.3, 159.6. Найдено, %: C 60.52; H 4.12; N 18.49; S 8.58. C₁₉H₁₅N₅O₂S. Вычислено, %: C 60.46; H 4.01; N 18.56; S 8.50.

б. Смесь 3.8 г (0.01 моль) соединения **5** и 10 мл муравьиной кислоты нагревали при 50–60°C в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь нейтрализовали водным раствором гидроксида калия, выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из смеси хлороформ–этанол (2:1). Выход 1.8 г (49%).

4-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-11-(2-фурил)-8,8-диметил-7,10-дигидро-8H-пирано[3'',4'':5',6']-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин (7). Смесь 3.7 г (0.01 моль) соединения **2**, 1.5 г (0.015 моль) ацетилацетона в 15 мл абсолютного этанола кипятили в течение 10 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, диэтиловым эфиром и перекристаллизовывали из смеси хлороформ–этанол (2:1). Выход 2.8 г (65%), т. пл. 234–235°C, R_f 0.53 (пиридин–бутанол, 2:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1581 (C=C_{Ar}), 1600 (C=N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1:3), δ , м. д.: 1.35 с [6H, C(CH₃)₂], 2.37 с (3H, CH₃), 2.81 уш. (2H, 7-CH₂), 4.76 уш. (2H, 10-CH₂), 6.12 уш. (1H, CH), 6.65 д. д. (1H, CH⁴_{фурил}, J 3.4, 1.8 Гц), 6.83 д. (1H, CH³_{фурил}, J 3.4 Гц), 7.70 д. (1H, CH⁵_{фурил}, J 1.8 Гц), 8.76 с (1H, 2-CH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1:3), δ_c , м. д.: 13.2 (CH₃), 15.1 (CH₃), 26.2 [C(CH₃)₂], 43.4 (7-CH₂), 60.4 (10-CH₂), 70.3 [C(CH₃)₂], 110.4 (CH), 110.5 (CH), 110.7 (CH), 113.0 (CH), 118.2, 121.6, 125.4, 132.2, 142.4, 142.7 (CH), 145.2, 151.8, 152.9, 156.8, 157.1, 164.0. Найдено, %: C 64.10; H 4.88; N 16.31; S 7.45. C₂₃H₂₁N₅O₂S. Вычислено, %: C 64.02; H 4.91; N 16.23; S 7.43.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дабеева Валя Вардановна ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2980-2552>

Пароникян Ерванд Гарникович ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6048-3599>

Бархударянц Ирен Михаеловна ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4620-6034>

Дашян Шушаник Шамировна ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6365-3725>

Багдасарян Мери Рафаеловна ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7092-0556>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Devi M., Jaiswal S., Jain S., Kaur N., Dwivedi J. // *Curr. Org. Synth.* 2021. Vol. 18. N 8. P. 790. doi 10.2174/1570179418666210706152515
2. Chiacchio M.A., Iannazzo D., Romeo R., Giofrè S.V., Legnani L. // *Curr. Med. Chem.* 2019. Vol. 26. N 40. P. 7166. doi 10.2174/0929867325666180904125400
3. Zarenezhad E., Farjam M., Iraj A. // *J. Mol. Struct.* 2021. Vol. 1230. P. 129833. doi 10.1016/j.molstruc.2020.129833
4. Tylińska B., Wiatrak B., Czyżnikowska Ż., Cieśla-Niechwiadowicz A., Gębarowska E., Janicka-Kłos A. // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. N 8. P. 3825. doi 10.3390/ijms22083825
5. Farghaly A.M., Aboul Wafa O.M., Baghdadi H.H., Abd El Razik H.A., Sedra S.M., Shamaa M.M. // *Bioorg. Chem.* 2021. Vol. 115. P. 105208. doi 10.1016/j.bioorg.2021.105208
6. Hu H., Dong Y., Li M., Wang R., Zhang X., Gong P., Zhao Y. // *Bioorg. Chem.* 2019. Vol. 90. P. 103086. doi 10.1016/j.bioorg.2019.103086
7. Wang R., Yu S., Zhao X., Chen Y., Yang B., Wu T., Hao C., Zhao D., Cheng M. // *Eur. J. Med. Chem.* 2020. Vol. 188. P. 112024. doi 10.1016/j.ejmech.2019.112024
8. Dashyan Sh.Sh., Babaev E.V., Paronikyan E.G., Ayvazyan A.G., Paronikyan R.G., Hunanyan L.S. // *Molecules.* 2022. Vol. 27. N 11. P. 3380. doi 10.3390/molecules27113380
9. Monier M., El-Mekabaty A., Abdel-Latif D., Mert B.D., Elattar K.M. // *Steroids.* 2020. Vol. 154. P. 108548. doi 10.1016/j.steroids.2019.108548
10. Pérez-Gómez C.O., Vazquez-Chavez J., Yepéz R., García-Merinos J.P., Ramírez-Díaz M.I., del Río R.E., Santillan R., López, Y. // *J. Mol. Struct.* 2022. Vol. 1255. P. 132386. doi 10.1016/j.molstruc.2022.132386
11. Дабеева В.В., Багдасарян М.Р., Пароникян Р.Г., Назарян И.М., Акобян А.Г., Унанян Л.С., Пароникян Е.Г., Дашян Ш.Ш. // *Биоорг. хим.* 2022. Т. 48. № 1. С. 87; Dabaeva V.V., Baghdasaryan M.R., Paronikyan R.G., Nazaryan I.M., Hakobyan H.G., Hunanyan L.S., Paronikyan E.G., Dashyan Sh.Sh. // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2022. Vol. 48. N 1. P. 125. doi 10.1134/S1068162022010034
12. Дабеева В.В., Багдасарян М.Р., Пароникян Е.Г., Дашян Ш.Ш., Пароникян Р.Г., Назарян И.М., Акобян А.Г. // *Хим.-фарм. ж.* 2020. Т. 54. № 7. С. 27; Dabaeva V.V., Bagdasaryan M.R., Paronikyan E.G., Dashyan Sh.Sh., Paronikyan R.G., Nazaryan I.M., Hakobyan A.G. // *Pharm. Chem. J.* 2020. Vol. 54. N 7. P. 707. doi 10.30906/0023-1134-2020-54-7-27-32
13. Дабеева В.В., Багдасарян М.Р., Дашян Ш.Ш., Джгагцпаныан И.А., Назарян И.М., Акобян А.Г., Пароникян Р.Г. // *Хим.-фарм. ж.* 2018. Т. 52. № 10. С. 28.; Dabaeva V.V., Bagdasaryan M.R., Dashyan Sh.Sh., Dzhagatspanyan I.A.,

- Nazaryan I.M., Akopyan A.G., Paronikyan R.G.* // Pharm. Chem. J. 2018. Vol. 52. N 10. P. 844. doi 10.1007/s11094-019-1912-z
14. *Дабаяева В.В., Багдасарян М.Р., Бархударянц И.М., Пароникян Е.Г., Дашян Ш.Ш.* // ЖОХ. 2023. Т. 93. Вып. 9. С. 1351; *Dabaeva V.V., Baghdasaryan M.R., Barkhudaryants I.M., Paronikyan E.G., Dashyan Sh.Sh.* // Russ. J. Gen. Chem. 2023. Vol. 93. N 9. P. 2224. doi 10.1134/S1070363223090050
15. *Ионин Б.И., Ершов Б.А.* ЯМР спектроскопия в органической химии / Под ред. Э.Т. Липпмаа. Л.: Химия, 1967. 69 с.

Synthesis and Transformations of Hydrazine-Substituted Pyrano[3'',4'':5',6']pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidine

V. V. Dabaeva^{a,*}, I. M. Barkhudaryants^a, E. G. Paronikyan^a,
Sh. Sh. Dashyan^a, and M. R. Baghdasaryan^a

^a *Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry,
National Academy of Science of the Republic of Armenia,
Yerevan, 0014 Armenia*

**e-mail: valya.dabayeva@mail.ru*

Received April 15, 2024; revised June 17, 2024; accepted June 18, 2024

A method was developed for the synthesis of 11-(2-furyl)-4-hydrazino-8,8-dimethyl-7,10-dihydro-8*H*-pyrano[3'',4'':5',6']pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidine on the basis of which new heterocyclic systems were synthesized. The conditions for the azido/tetrazole transformation of the resulting condensed tetrazolo[1,5-*c*]pyrimidine were studied. Isomeric triazolo[4,3-*c*]- and -[1,5-*c*]pyrimidines were synthesized and the conditions for the transformation of the first isomer into the second in accordance with the Dimroth rearrangement were established.

Keywords: rearrangement, thieno[3,2-*d*]pyrimidine, triazolo[4,3-*c*]pyrimidines, triazolo[1,5-*c*]pyrimidines, azido/tetrazole transformation, pyrazoles

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ПРЕВРАЩЕНИЙ 5,5-ДИМЕТИЛ-3-(2-МЕТИЛАЛЛИЛ)-2-ТИОКСО-2,3,5,6-ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[*h*]ХИНАЗОЛИН-4(1*H*)-ОНА. АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ПОЛУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

© 2024 г. А. И. Маркосян^{1,*}, А. С. Айвазян¹, С. А. Габриелян¹, М. Ю. Дангян¹,
Дж. А. Авакимян¹, Ф. Г. Арсенян¹

¹ Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии Национальной академии наук
Республики Армения, Ереван, 0014 Армения
*e-mail: ashot@markosyan.am

Поступило в редакцию 22 февраля 2024 г.
После доработки 8 апреля 2024 г.
Принято к печати 10 апреля 2024 г.

На основе этил-1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилата (аминоэфир) разработан метод синтеза 5,5-диметил-3-(2-метилаллил)-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(1*H*)-она. Алкилирование последнего галогенидами различного строения в щелочной среде привело к получению 2-алкилсульфанил-5,5-диметил-3-(2-метилаллил)-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-онов. Конденсацией тиоксобензохиназолина с гидразингидратом синтезирован 2-гидразинил-5,5-диметил-3-(2-метилаллил)-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он, однако аналогичные реакции с 2-этанол амином и 3-пропанол амином протекают аномально с образованием 2-(2-гидроксиэтил)амино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-она и 2-(3-гидроксипропил)амино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-она соответственно. Взаимодействие указанного тиоксобензохиназолина с бензиламином протекает с внутримолекулярной циклизацией с образованием 6,6,10,10-тетраметил-9,10-дигидро-5*H*-бензо[*h*]тиазоло[2,3-*b*]хиназолин-7(6*H*)-она. Изучены антибактериальные свойства синтезированных соединений. Установлено, что изученные соединения обладают антибактериальной активностью.

Ключевые слова: конденсация, тиоксобензохиназолин, внутримолекулярная циклизация, сульфанил-производные, алкилирование, антибактериальная активность

DOI: 10.31857/S0044460X24030083, **EDN:** FYVFM1

ВВЕДЕНИЕ

Производные бензо[*h*]хиназолина проявляют противоопухолевые, антибактериальные, противогрибковые, противовирусные, психотропные и другие полезные свойства [1–18]. Сведения о 3-замещенных 5,5-диметил-бензо[*h*]хиназолинах ограничиваются нашими работами, результаты которых указывают на перспективность исследований в этой области [19–24]. В представленной работе приводятся

данные о синтезе, некоторых превращениях и антибактериальной активности 5,5-диметил-3-(2-метилаллил)-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(1*H*)-она.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1-Амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат (аминоэфир) [19] в среде этанола введен во взаимодействие с 2-метилаллиллизотиоциана-

том. При проведении реакции в течение 18–20 ч образовавшаяся тиомочевина **2** уже в условиях реакции частично циклизуется в 5,5-диметил-3-(2-метилаллил)-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]-хиназолин-4(1*H*)-он **3** (в соотношении 1:1). Для повышения выхода соединения **3** реакционную смесь обрабатывали раствором едкого кали, что приводило к получению тиоксобензохиназолина **3** с выходом 38%. Алкилированием тиоксобензохиназолина **3** в присутствии едкого кали галогенидами различного строения в среде абсолютного этанола синтезированы 2-алкилсульфанил-5,5-диметил-3-(2-метилаллил)-5,6-дигидробензо[*h*]-хиназолин-4(3*H*)-оны **4–11** (схема 1).

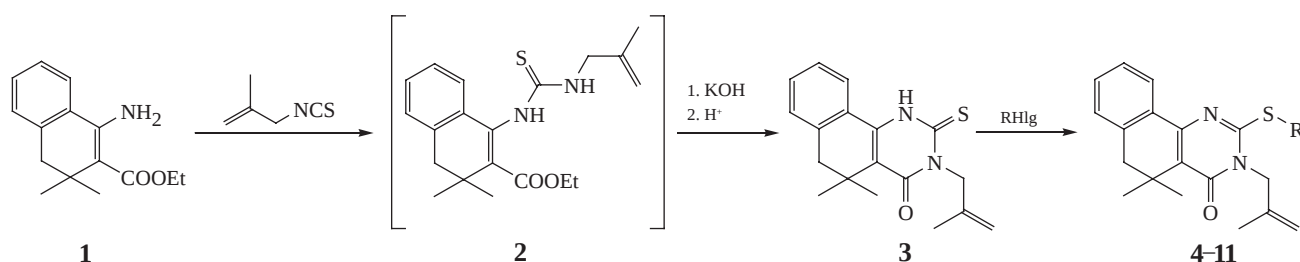
Взаимодействие тиоксобензохиназолина **3** с аминосоединениями в избытке гидразина завершается в течение 4 ч образованием 2-гидразинил-5,5-диметил-3-(2-метилаллил)-5,6-дигидробензо[*h*]-хиназолин-4(3*H*)-она **12** с выходом 88% (схема 2). Аналогичные реакции тиоксобензохиназолина **3** с 2-этанол амином и 3-пропаноламином при температуре кипения последних протекали аномально. Вместо ожидаемых 2-(2-гидроксиэтил)амино-3-(2-метилаллил)-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]-хиназолин-4(3*H*)-она и 2-(3-гидроксипропил)амино-3-(2-метилаллил)-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]-хиназолин-4(3*H*)-она были получены продукты расщепления – 2-(2-гидроксиэтил)амино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]-хиназолин-4(3*H*)-он **13** без 2-метилаллильных групп. Соединение **13** нами было получено также ранее конденсацией 5,5-диметил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]-хиназолин-4(1*H*)-она с 2-этанол амином [20], 2-(3-гидроксипропил)амино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]-хиназолин-4(3*H*)-он **14**

получен в настоящей работе впервые. В результате взаимодействия соединения **3** с избытком бензиламина при температуре кипения последнего вместо ожидаемого 2-бензиламино-3-(2-метилаллил)-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]-хиназолин-4(3*H*)-она был получен продукт внутримолекулярной циклизации исходного тиоксобензохиназолина – 6,6,10,10-тетраметил-9,10-дигидро-5*H*-бензо[*h*]-тиазоло[2,3-*b*]-хиназолин-7(6*H*)-он **15** (схема 2). В масс-спектре соединения **15** масса молекулярного иона соответствует рассчитанному.

Первой общей стадией всех превращений, очевидно, является присоединение амина по связи C=N тиольного таутомера соединения **3**. Дальнейшие превращения аддукта определяются природой заместителя у атома азота: для гидразина – это замещение тиольной группы, для аддукта с бензиламином с наиболее основным атомом азота N¹ – это внутримолекулярная циклизация с последующим отщеплением бензиламина, выступающего как катализатор, для аддуктов с алканол аминами, в которых возможен перенос протона от гидроксила на атом азота N¹, реализуется перестройка с последующим разрывом связей C–S и C–N¹ и отщеплением тиоизобутиральдегида или продуктов его распада и, после таутомеризации, образованием продуктов **13** и **14** (схема 3).

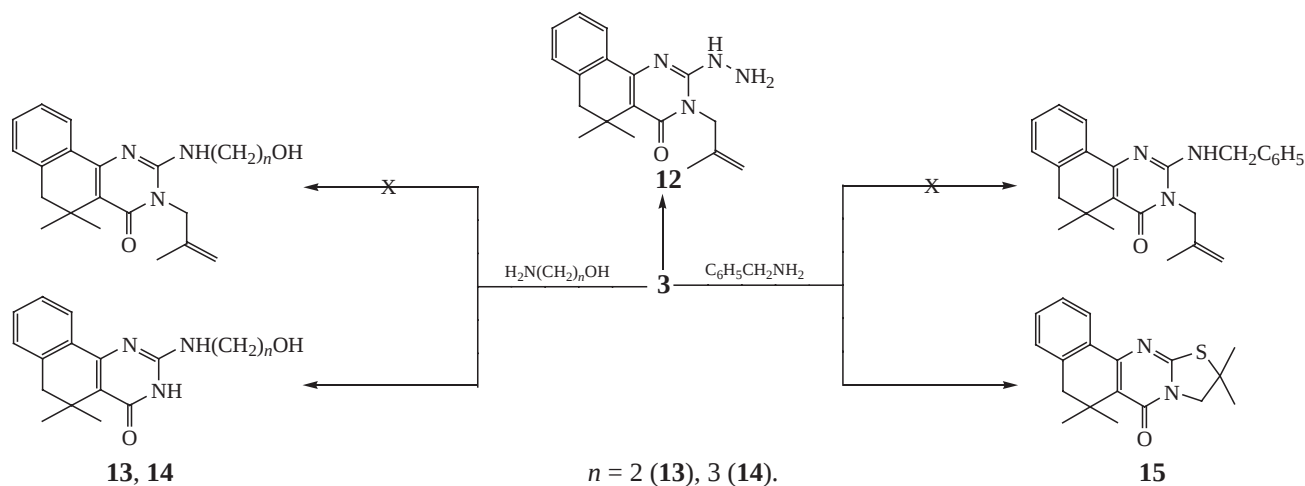
Антибактериальную активность соединений **3–14** изучали методом «диффузия в агаре» при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды [25]. В опытах использовали грамположительные (*Staphylococcus aureus* 209p, *Bacillus subtilis* ATCC 6633) и грамотрицательные штаммы (*Sh. flexneri* 6858, *E. coli* 0-55). В чашках Петри с

Схема 1.



R = CH₃ (**4**), C₂H₅ (**5**), C₃H₇ (**6**), *i*-C₃H₇ (**7**), CH₂=CHCH₂ (**8**), C₄H₉ (**9**), C₆H₅CH₂ (**10**), 4-CH₃C₆H₄CH₂ (**11**).

Схема 2.



посевами вышеуказанных штаммов микроорганизмов наносили растворы веществ в объеме 0.1 мл. Учет результатов проводили по диаметру (d , мм) зон отсутствия роста микробов на месте нанесения веществ после суточного выращивания тест культур в термостате при 37°C. В качестве положительного

контроля использовали высокоэффективный в отношении грамположительных и грамотрицательных штаммов синтетический препарат фуразолидон. Опыты повторяли не менее трех раз.

Данные, приведенные в табл. 1, свидетельствуют о том, что в отношении грамположительных

Схема 3.

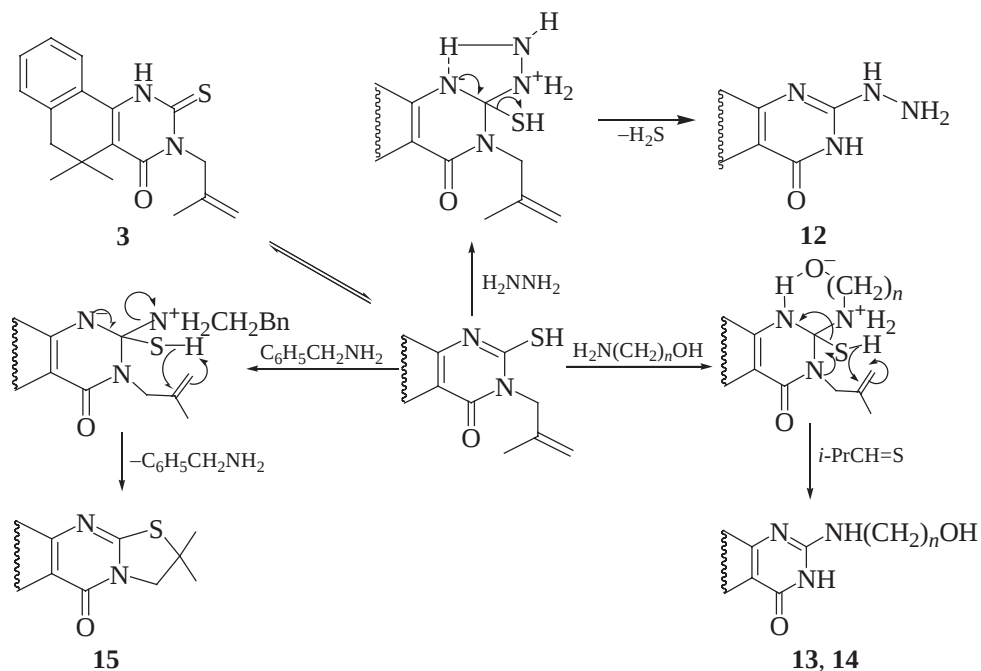


Таблица 1. Антибактериальная активность соединений 3–14.

Соединение	<i>d</i> , мм			
	<i>St. aureus</i> 209 p	<i>B. subtilis</i> ATCC-6633	<i>Sh. flexneri</i> 6858	<i>E. coli</i> 0-55
3	16.3±0.8	11.2±0.6	15.4±0.6	14.2±0.7
4	12.2±0.4	14.1±0.4	10.2±0.5	15.6±0.5
5	10.1±0.6	15.4±1.0	0	15.2±0.8
6	10.3±0.4	10.2±0.5	0	14.4±0.8
7	0	0	0	0
8	0	0	0	0
9	0	0	0	0
10	12.2±0.7	15.1±0.8	13.1±0.4	15.3±0.5
11	10.3±0.5	14.7±0.6	10.5±0.7	14.5±0.7
12	18.3±1.1	22.4±0.8	18.2±0.4	20.6±1.2
13	15.1±0.8	20.3±1.0	12.3±0.6	15.3±0.4
14	17.4±0.6	25.1±1.1	20.6±0.9	20.2±1.0
Фуразолидон	24.6±1.2	24.2±0.9	24.4±1.0	24.7±1.1

штаммов выраженное ($d = 20.3$ – 25.1 мм) или умеренное ($d = 15.1$ – 18.3 мм) антибактериальное действие, близкое к активности контрольного препарата фуразолидона ($d = 24.2$ – 24.7 мм), проявляют гидразинопроизводное **12** и аминопроизводные **13**, **14**. Остальные соединения оказывали умеренное действие лишь на отдельных штаммах, при этом сохранив слабую активность ($d = 10.1$ – 12.2 мм) в отношении других моделей. В случае грамотрицательных штаммов аминопроизводные **13**, **14** также обладали выраженной антибактериальной активностью ($d = 20.2$ и 20.6 мм). Другие аналоги оказали умеренное действие ($d = 14.2$ – 15.6 мм) на штамм *E. coli* и слабое ($d = 10.2$ – 13.1 мм) в опытах с *Sh. flexneri*. Практически неэффективными в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных штаммов оказались соединения **7**–**9**.

ВЫВОДЫ

Таким образом, разработан метод синтеза 5,5-диметил-3-(2-метилаллил)-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(1*H*)-она (тиоксохиназолин), который конденсацией с галогенидами различного строения был переведен в соответствующие 2-алкилсульфанилпроизводные. Изучены реакции тиоксохиназолина с гидразингидратом, 2-этанол-амином и 3-пропанол-амином. В первом случае

происходит образование 2-гидразинопроизводного с сохранением метилаллильной группировки, в то время как реакция с аминокананолами происходит аномально с расщеплением метилаллильной группы. Реакция указанного тиоксохиназолина с бензиламином также протекает аномально: вместо образования 2-бензильного производного происходит циклизация подобно правилу Марковникова. Среди синтезированных соединений выявлены отдельные производные с выраженным антибактериальным действием, близким к активности препарата сравнения фуразолидона, что указывает на целесообразность продолжения поиска в данном ряду.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрофотометре FT-IR NEXUS в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H (300 МГц) и ^{13}C (75 МГц) зарегистрированы на приборе Varian Mercury-300 в $\text{DMSO}-d_6$ – CCl_4 (1:3), внутренний стандарт – ТМС или ГМДС. Масс-спектр снят на приборе Waters Xevo G3 QTOF. ТСХ проведена на пластинках Silufol^R, проявитель – пары иода. Элементный анализ выполнен методами Дюма–Прегля при помощи сжигания (N), Коршун–Климовой при помощи сжигания и взвешивания (C, H) и Абрамяна при помощи сжигания и титрования (Cl, S).

5,5-Диметил-3-(2-метилаллил)-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(1*H*)-он (3). Смесь 36.80 г (150 ммоль) этил-1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилата [19], 150 мл этанола и 17.0 г (150 ммоль) 2-метилаллилзотиоцианата кипятили в течение 20 ч. К реакционной смеси добавляли раствор 16.8 г (300 ммоль) гидроксида калия в 70 мл воды и кипятили еще 4 ч. После охлаждения смесь подкисляли 10%-ной соляной кислотой до pH = 3.0–3.5. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола. Выход 18.0 г (38%), т. пл. 185–187°C, R_f 0.57 (этилацетат–бензол, 1:10). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1620 (C=C, Ar), 1681 (C=O), 3195 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.27 с (6H, 5-Me), 1.81–1.82 м (3H, CH_3), 2.74 с (2H, 6- CH_2), 4.58–4.60 м (1H, = CH_2), 4.76–4.78 м (1H, = CH_2), 4.91–4.93 м (2H, NCH_2), 7.18–7.22 м (1H, Ar), 7.26–7.40 м (2H, Ar), 7.96–8.00 м (1H, Ar), 12.06 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 20.4 (CH_3), 25.1 (5-Me), 32.6 (C^5), 44.3 (6- CH_2), 49.7 (NCH_2), 109.2 (=CH₂), 116.6, 124.7 (CH), 125.1, 126.1 (CH), 127.7 (CH), 130.4 (CH), 136.5, 138.1, 142.6, 158.5 (CO), 175.8 (CS). Найдено, %: C 69.03; H 6.58; N 8.82; S 10.42. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 69.20; H 6.45; N 8.97; S 10.26.

5,5-Диметил-3-(2-метилаллил)-2-метилсульфанил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (4). Смесь 2.18 г (7 ммоль) 2-тиоксобензо[*h*]хиназолина 3, 0.45 г (8 ммоль) гидроксида калия, 30 мл абс. этанола кипятили 10 мин, затем добавляли 1.14 г (8 ммоль) метилиодида и продолжали кипячение еще 12 ч. Реакционную смесь охлаждали, добавляли 20 мл воды. Осадок отфильтровывали, промывали водой, перекристаллизовывали из этанола и сушили на воздухе. Выход 1.9 г (83%), т. пл. 132–133°C, R_f 0.66 (этилацетат–бензол, 1:10). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1603 (C=C, Ar), 1655 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.34 с (6H, 5-Me), 1.79–1.81 м (3H, CH_3), 2.66 с (3H, SCH_3), 2.76 с (2H, 6- CH_2), 4.55–4.59 м (2H, NCH_2), 4.62–4.65 м (1H, = CH_2), 4.85–4.88 м (1H, = CH_2), 7.11–7.16 м (1H, Ar), 7.22–7.33 м (2H, Ar), 8.06–8.11 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.2 (SCH_3), 19.8 (CH_3), 25.6 (5-Me), 32.9 (C^5), 44.1 (6- CH_2), 47.6 (NCH_2), 110.7 (=CH₂), 120.1, 124.8 (CH), 125.9 (CH), 127.2 (CH), 129.6 (CH), 131.7, 136.3, 137.8, 150.7, 159.2 (CO), 159.7 (CS). Найдено, %: C 69.77; H 6.93;

N 8.44; S 9.97. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 69.90; H 6.79; N 8.58; S 9.82.

5,5-Диметил-3-(2-метилаллил)-2-этилсульфанил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (5) синтезировали аналогично, используя 1.092 г (8 ммоль) иодистого этила. Выход 1.9 г (80%), т. пл. 82–83°C (EtOH), R_f 0.64 (этилацетат–бензол, 1:10). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1600 (C=C, Ar), 1664 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.34 с (6H, 5-Me), 1.47 т (3H, SCH_2CH_3 , J 7.3 Гц), 1.79–1.81 м (3H, CH_3), 2.77 с (2H, 6- CH_2), 3.29 к (2H, SCH_2CH_3 , J 7.3 Гц), 4.53–4.57 м (2H, NCH_2), 4.60–4.63 м (1H, =CH₂), 4.84–4.87 м (1H, =CH₂), 7.12–7.17 м (1H, Ar), 7.22–7.33 м (2H, Ar), 8.01–8.06 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 13.7 (SCH_2CH_3), 19.8 (CH_3), 25.6 (5-Me), 25.7 (SCH_2), 32.9 (C^5), 44.2 (6- CH_2), 47.6 (NCH_2), 110.5 (=CH₂), 120.2, 124.6 (CH), 125.9 (CH), 127.3 (CH), 129.5 (CH), 131.7, 136.3, 137.7, 150.7, 158.8 (CO), 159.8 (CS). Найдено, %: C 70.66; H 7.26; N 8.08; S 9.55. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 70.55; H 7.10; N 8.23; S 9.42.

5,5-Диметил-3-(2-метилаллил)-2-пропилсульфанил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (6) синтезировали аналогично, используя 0.92 г (7.5 ммоль) пропилбромид. Выход 2.2 г (89%), т. пл. 88–89°C (EtOH), R_f 0.64 (этилацетат–бензол, 1:10). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1604 (C=C, Ar), 1668 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.09 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.3 Гц), 1.33 с (6H, 5-Me), 1.79–1.81 м (3H, CH_3), 1.84 т (2H, SCH_2CH_2 , J 7.1 Гц), 2.76 с (2H, 6- CH_2), 3.26 т (2H, SCH_2 , J 7.1 Гц), 4.55–4.58 м (2H, NCH_2), 4.60–4.62 м (1H, =CH₂), 4.84–4.87 м (1H, =CH₂), 7.12–7.16 м (1H, Ar), 7.22–7.33 м (2H, Ar), 8.00–8.04 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 12.9 (CH_2CH_3), 19.8 (CH_2), 21.7 (CH_3), 25.6 (5-Me), 32.9 (C^5), 33.2 8 (CH_2), 44.2 (6- CH_2), 47.6 (NCH_2), 110.5 (=CH₂), 120.2, 124.5 (CH), 125.9 (CH), 127.3 (CH), 129.5 (CH), 131.7, 136.3, 137.8, 150.7, 158.8 (CO), 159.8 (CS). Найдено, %: C 71.01; H 7.53; N 7.74; S 9.16. $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 71.15; H 7.39; N 7.90; S 9.04.

5,5-Диметил-2-изопропилсульфанил-3-(2-метилаллил)-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (7) синтезировали аналогично, используя 0.92 г (7.5 ммоль) изопропилбромид. Выход 2.0 г (81%), т. пл. 105–106°C (EtOH), R_f 0.68 (этилацетат–бензол, 1:10). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1603 (C=C, Ar), 1661 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.33 с (6H, 5-Me), 1.50 д (6H, CH_3 , J 6.9), 1.79–1.81 м (3H, CH_3), 2.77

с (2H, 6-CH₂), 4.13 с (1H, SCH, *J* 6.9 Гц), 4.55–4.59 м (2H, NCH₂), 4.62–4.65 м (1H, =CH₂), 4.85–4.88 м (1H, =CH₂), 7.11–7.16 м (1H, Ar), 7.22–7.33 м (2H, Ar), 8.06–8.11 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 19.9 (CH₂), 22.2 [CH(C₂H₅)₂], 25.6 (5-Me), 32.9 (C⁵), 37.0 (SCH), 44.2 (6-CH₂), 47.6 (NCH₂), 110.4(=CH₂), 120.2, 124.5 (CH), 126.0 (CH), 127.3 (CH), 129.5 (CH), 131.7, 136.3, 137.7, 150.8, 158.8 (CO), 159.7 (CS). Найдено, %: С 71.29; Н 7.55; N 7.74; S 9.21. C₂₁H₂₆N₂OS. Вычислено, %: С 71.15; Н 7.39; N 7.90; S 9.04.

2-Аллилсульфанил-5,5-диметил-3-(2-метилаллил)-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (8) синтезировали аналогично, используя 0.85 г (7 ммоль) аллилбромид. Выход 2.1 г (85%), т. пл. 94–95°C (EtOH), *R*_f 0.60 (этилацетат–бензол, 1:10). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1600 (C=C, Ar), 1661 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.34 с (6H, 5-Me), 1.79–1.81 м (3H, CH₃), 2.77 с (2H, 6-CH₂), 3.96 д. т (2H, SCH₂, *J* 6.9, 1.1 Гц), 4.55–4.58 м (2H, NCH₂), 4.61–4.63 м (1H, =CH₂), 4.85–4.88 м (1H, =CH₂), 5.17 д. д. т (1H, CH=CH₂, *J* 10.1, 1.4, 1.1 Гц), 5.36 д. д. т (1H, CH=CH₂, *J* 17.0, 1.4, 1.1 Гц), 6.00 д. д. т (1H, =CH, *J* 17.0, 10.1, 6.9 Гц), 7.12–7.17 м (1H, Ar), 7.23–7.34 м (2H, Ar), 8.02–8.06 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 19.8 (CH₃), 25.5 (5-Me), 32.9 (C⁵), 34.0 (SCH₂), 44.1 (6-CH₂), 47.7 (NCH₂), 110.6(=CH₂), 118.1 (CH=CH₂), 120.3, 124.7 (CH), 126.0(CH), 127.3 (CH), 129.6 (CH), 131.6, 132.2 (=CH), 136.3, 137.7, 150.7, 158.2 (CO), 159.7 (CS). Найдено, %: С 71.42; Н 6.99; N 7.82; S 9.22. C₂₁H₂₄N₂OS. Вычислено, %: С 71.55; Н 6.86; N 7.95; S 9.10.

2-Бутилсульфанил-5,5-диметил-3-(2-метилаллил)-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (9) синтезировали аналогично, используя 0.96 г (7 ммоль) бутилбромид. Выход 2.3 г (89%), т. пл. 89–90°C (EtOH), *R*_f 0.59 (этилацетат–бензол, 1:10). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1603 (C=C, Ar), 1665 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 0.99 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.3 Гц), 1.33 с (6H, 5-Me), 1.46–1.58 м (2H, CH₂CH₃), 1.74–1.84 м (2H, SCH₂CH₂), 1.79–1.81 м (3H, CH₃), 2.77 с (2H, 6-CH₂), 3.28 т (2H, SCH₂, *J* 7.2 Гц), 4.55–4.57 м (2H, NCH₂), 4.60–4.62 м (1H, =CH₂), 4.84–4.86 м (1H, =CH₂), 7.12–7.16 м (1H, Ar), 7.22–7.33 м (2H, Ar), 8.00–8.04 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 3.2 (CH₂CH₃), 19.9 (CH₂), 21.4 (CH₃), 25.6 (5-Me), 30.3 (CH₂), 31.0 (CH₂), 32.9 (C⁵), 44.2 (6-CH₂), 47.6 (NCH₂),

110.5 (=CH₂), 120.2, 124.6 (CH), 125.9 (CH), 127.3 (CH), 129.5 (CH), 131.7, 136.3, 137.8, 150.7, 158.9 (CO), 159.8 (CS). Найдено, %: С 71.86; Н 7.53; N 7.48; S 8.87. C₂₂H₂₈N₂OS. Вычислено, %: С 71.70; Н 7.66; N 7.60; S 8.70.

2-Бензилсульфанил-5,5-диметил-3-(2-метилаллил)-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (10) синтезировали аналогично, используя 0.89 г (7 ммоль) бензилхлорида. Выход 2.3 г (82%), т. пл. 109–110°C (EtOH), *R*_f 0.55 (этилацетат–бензол, 1:10). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1603 (C=C, Ar), 1670 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.35 с (6H, 5-Me), 1.78–1.80 м (3H, CH₃), 2.78 м (2H, 6-CH₂), 4.56 с (2H, SCH₂), 4.55–4.57 м (2H, NCH₂), 4.61–4.63 м (1H, =CH₂), 4.84–4.87 м (1H, =CH₂), 7.13–7.17 м (1H, Ar), 7.21–7.34 м (5H, Ar), 7.38–7.42 м (2H, Ar), 8.05–8.09 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 19.8 (CH₃), 25.6 (5-Me), 32.9 (C⁵), 35.8 (SCH₂), 44.1 (6-CH₂), 47.7 (NCH₂), 110.6 (=CH₂), 120.5, 124.8 (CH), 126.0 (CH), 127.3 (CH), 128.0 (2CH), 128.5 (2CH), 129.6 (CH), 131.6, 135.5, 136.3, 137.7, 150.7, 158.6 (CO), 159.7 (CS). Найдено, %: С 74.43; Н 6.67; N 6.81; S 7.84. C₂₅H₂₆N₂OS. Вычислено, %: С 74.59; Н 6.51; N 6.96; S 7.97.

5,5-Диметил-3-(2-метилаллил)-2-[(4-метилбензил)сульфанил]-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (11) синтезировали аналогично, используя 0.98 г (7 ммоль) 4-метилбензилхлорида. Выход 2.5 г (86%), т. пл. 148–149°C (BuOH), *R*_f 0.62 (этилацетат–бензол, 1:10). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1604 (C=C, Ar), 1668 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.34 с (6H, 5-Me), 1.77–1.79 м (3H, CH₃), 2.33 с (3H, C₆H₄CH₃), 2.78 с, (2H, 6-CH₂), 4.51 с (2H, SCH₂), 4.54–4.56 м (2H, NCH₂), 4.60–4.62 м (1H, =CH₂), 4.84–4.86 м (1H, =CH₂), 7.03–7.11 м (2H, Ar), 7.13–7.17 м (1H, Ar), 7.23–7.34 м (4H, Ar), 8.06–8.10 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 19.8 (CH₃), 20.5 (C₆H₅CH₃), 25.5 (5-Me), 32.9 (C⁵), 35.6 (SCH₂), 44.1 (6-CH₂), 47.7 (NCH₂), 110.6 (=CH₂), 120.4, 124.8 (CH), 126.0 (CH), 127.3 (CH), 128.5 (2CH), 128.6 (2CH), 129.6 (CH), 131.6, 132.3, 136.2, 136.3, 137.7, 150.7, 158.7 (CO), 159.7 (CS). Найдено, %: С 74.83; Н 6.61; N 6.86; S 7.69. C₂₆H₂₈N₂OS. Вычислено, %: С 74.96; Н 6.77; N 6.72; S 7.70.

2-Гидразинил-5,5-диметил-3-(2-метилаллил)-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (12). Смесь 10.0 г (30 ммоль) тиоксобензохиназолина **3** и 50 мл

гидразингидрата кипятили 4 ч. Реакционную смесь охлаждали и прибавляли 100 мл ледяной воды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, затем этанолом и сушили на воздухе. Выход 8.2 г (88%), т. пл. 214–216°C, R_f 0.51 (метанол–бензол, 1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1604 (C=C, Ar), 1631 (C=N), 1663 (C=O), 3150–3330 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.30 с (6H, 5-Me), 1.76–1.78 м (3H, CH₃), 2.72 с (2H, 6-CH₂), 4.21 уш. с (2H, NH₂), 4.47–4.51 м (1H, =CH₂), 4.76–4.79 м (1H, =CH₂), 7.08–7.13 м (1H, Ar), 7.20–7.29 м (2H, Ar), 7.8 уш. с (1H, NH), 8.11–8.17 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 19.8 (CH₃), 26.1 (5-Me₂), 32.7 (C⁵), 43.7 (NCH₂), 44.7 (6-CH₂), 109.3 (=CH₂), 114.3, 125.0 (CH), 125.6 (CH), 127.0 (CH), 129.0 (CH), 132.6, 136.5, 138.8, 151.6, 153.9, 160.3 (CO). Найдено, %: C 69.79; H 7.02; N 18.21. C₁₈H₂₂N₄O. Вычислено, %: C 69.65; H 7.14; N 18.05.

2-(2-Гидроксиэтиламино)-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (13). Смесь 3.12 г (10 ммоль) 2-тиоксобензо[*h*]хиназолина и 15 мл аминокэтанола кипятили в течение 20 ч, затем добавляли 100 мл воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из 60%-ного этанола. Выход 1.5 г (44%), т. пл. 169–170°C, R_f 0.68 (хлороформ–метанол, 6:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1610 (C=C, Ar), 1635 (C=N), 1660 (C=O), 3200–3400 (OH, NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.28 с (6H, 5-Me), 2.66 с (2H, 6-CH₂), 3.49 д. т (2H, NHCH₂CH₂OH, *J* 5.3, 5.0 Гц), 3.62 т (2H, NHCH₂CH₂OH, *J* 5.0 Гц), 4.64 уш. с (1H, OH), 6.21 уш. т (1H, NHCH₂, *J* 5.3 Гц), 7.03–7.08 м (1H, Ar), 7.16–7.23 м (2H, Ar), 7.99–8.04 м (1H, Ar), 10.38 уш. с (1H, 3-NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 26.4 (5-Me), 32.9 (C⁵), 42.8 (6-CH₂), 44.9 (NCH₂), 60.1 (OCH₂), 114.9, 125.2 (CH), 125.7 (CH), 127.1 (CH), 128.9 (CH), 133.0, 136.6, 152.6, 154.2, 162.1. Найдено, %: C 67.48; H 6.54; N 14.89. C₁₆H₁₉N₃O₂. Вычислено, %: C 67.35; H 6.71; N 14.73.

2-(3-Гидроксипропил)амино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (14) получали аналогично из 3.12 г (10 ммоль) 2-тиоксобензо[*h*]хиназолина **3** и 15 мл аминокпропанола. Выход 1.6 г (54%), т. пл. 116–118°C, R_f 0.46 (хлороформ–метанол, 6:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1589 (C=C, Ar), 1637 (C=O), 3150–3400 (OH, NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.28 с (6H, 5-Me), 1.70–1.80 м (2H, CH₂), 2.66 с (2H, 6-CH₂), 3.47–3.57 м (4H, NCH₂ + OCH₂), 4.30 уш. с (1H, OH), 6.04 уш. т (1H, NHCH₂, *J* 5.6 Гц), 7.03–7.10 м

(1H, Ar), 7.16–7.23 м (2H, Ar), 7.99–8.05 м (1H, Ar), 10.37 уш. с (1H, 3-NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 26.3 (5-Me), 31.8 (CH₂), 32.8 (C⁵), 37.2 (6-CH₂), 44.9 (NCH₂), 58.3 (OCH₂), 114.7, 125.1 (CH), 125.7 (CH), 126.9 (CH), 128.8 (CH), 133, 136.5, 152.5, 154.1, 162. Найдено, %: C 68.07; H 7.25; N 14.21. C₁₇H₂₁N₃O₂. Вычислено, %: C 68.20; H 7.07; N 14.04.

6,6,10,10-Тетраметил-9,10-дигидро-5*H*-бензо[*h*]-тиазоло[2,3-*b*]хиназолин-7(6*H*)-он (15). Смесь 3.12 г (10 ммоль) 2-тиоксобензо[*h*]хиназолина **3** и 15 мл бензиламина кипятили 20 ч, затем охлаждали и добавляли 100 мл воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из бутанола. Выход 2.2 г (71%), т. пл. 178–180°C, R_f 0.75 (этилацетат–бензол, 1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1602 (C=C, Ar), 1638 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.34 с (6H, 5-Me), 1.69 с (6H, CH₃), 2.75 с (2H, 6-CH₂), 4.18 с (2H, NCH₂), 7.10–7.15 м (1H, Ar), 7.20–7.32 м (2H, Ar), 7.99–8.04 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 25.6 (5-Me), 28.3 (2CH₃), 32.9 (C⁵), 44.1 (6-CH₂), 49.6 (NCH₂), 60.3 (C), 120.8, 125.2 (CH), 125.9 (CH), 127.1 (CH), 129.5 (CH), 131.4, 136.0, 153.2, 159.4, 161.1 (CO). Масс-спектр, *m/z*: 314.14 [*M*]⁺. Найдено, %: C 69.33; H 6.30; N 8.81; S 10.33. C₁₈H₂₀N₂OS. *M* 314.14. Вычислено, %: C 69.20; H 6.45; N 8.97; S 10.26.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Маркосян Ашот Ишханович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6665-7118>

Айвазян Ани Сережаевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8384-7431>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета по науке Республики Армения (проект № 21Т-1D061).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pozharskii A.F., Ozeryanskii V.A., Mikshiev V.Y., Antonov A.S., Chernyshev A.V., Metelitsa A.V., Borodkin G.S.,

- Fedik N.S., Dyablo O.V.* // J. Org. Chem. 2016. Vol. 81. N 13. P. 5574. doi 10.1021/acs.joc.6b00917
2. *Sahoo M., Jena L., Daf S., Kumar S.* // Genomics Inform. 2016. Vol. 14. N 3. P. 104. doi 10.5808/GI.2016.14.3.104
3. *Maurya H.K., Hasanain M., Singh S., Sarkar J., Dubey V., Shukla A., Luqman S., Khanc F., Gupta A.* // RSC Adv. 2016. Vol. 22 N 6. P. 18607. doi 10.1039/C5RA24429C
4. *Wu L., Zhang Ch.* // RSC Adv. 2016. Vol. 6. N 34. P. 287555. doi 10.1039/C6RA03323G
5. *Gomha S.M., Abbas E.M.H., Farghaly T.* // J. Heterocycl. Chem. 2017. Vol. 54. P. 610. doi 10.1002/jhet.2632
6. *Keshari A.K., Singh A.K., Raj V., Rai A., Trivedi P., Ghosh B., Kumar U., Rawat A., Kumar D., Saha S.* // Drug Des. Devel. Ther. 2017. Vol. 11. P. 1623. doi 10.2147/DDDT.S136692
7. *Ebied M.Y., Zagahary W.A., Amin K.M., Hammad Sh.F.* // J. Adv. Pharm. Res. 2017. Vol. 1 N 4. P. 216. doi 10.21608/aprh.2017.4043
8. *Keshari A.K., Singh A.K., Kumar U., Raj V., Rai A., Kumar P., Kumar D., Maity B., Nath S., Prakash A., Saha S.* // Drug Des. Devel. Ther. 2017. Vol. 11. P. 2981. doi 10.2147/DDDT.S143075
9. *Xin L., Chen Y., Rong W., Qin Y., Li X., Guan D.* // Molecules. 2018. Vol. 23 N 9. P. 2330. doi 10.3390/molecules23092330
10. *Roudbaraki S.J., Janghorban S., Ghashang M.* // Comb. Chem. High Throughput Screen. 2019. Vol. 22 N 6. P. 422. doi 10.2174/1386207322666190617164617
11. *Nowak M., Fornal E., Kontek R., Sroczynski D., Jóźwiak A., Augustowska E., Warpas A., Adamczyk M., Malinowski Z.* // Arkivoc. 2018. P. 248. doi 10.24820/ark.5550190.p010.739
12. *Ramadan A., Kamel G., Awad N.E., Shokry A.A., Fayed H.M.* // J. Herbmed. Pharmacol. 2020. Vol. 9 N 4. P. 400. doi 10.34172/jhp.2020.50
13. *Pal A., Curtin J.F., Kinsella G.K.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2021. Vol. 31 N 1. P. 127672. doi 10.1016/j.bmcl.2020.127672
14. *Gauni B., Mehariya K., Shah A., Duggirala S.M.* // Lett. Drug Design Discov. 2021. Vol. 18. N 3. P. 222. doi 10.2174/1570180817999201013165656
15. *Bora D., Kaushal A., Shankaraiah N.* // Eur. J. Med. Chem. 2021. Vol. 215. N 5. P. 113263. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113263
16. *Luan M.Z., Zhang X.F., Yang Y., Meng Q.G., Hou G.G.* // Bioorg. Chem. 2023. Vol. 132. P. 106360. doi 10.1016/j.bioorg.2023.106360
17. *Constantine V., Milyutin N., Komogortsev A., Lichitsky B.V., Minyaev M.E., Melekhina V.G.* // Beilstein J. Org. Chem. 2023. Vol. 19. P. 778. doi 10.3762/bjoc.19.58
18. *Fang F., Xia J., Quan S., Chen S.* // J. Org. Chem. 2023. Vol. 88 N 20. P. 14697. doi 10.1021/acs.joc.3c01700
19. *Маркосян А.И., Торширзад Н.М., Габриелян С.А.* // Хим. ж. Арм. 2013. Т. 66. № 1. С. 110.
20. *Маркосян А.И., Торширзад Н.М., Габриелян С.А., Авакимян Дж. А.* // Хим. ж. Арм. 2013. Т. 66. № 2. С. 303.
21. *Маркосян А.И., Торширзад Н.М., Шахбазян Г.Г., Арсенян Ф.Г.* // Хим.-фарм. ж. 2014. Т. 47. № 12. С. 29; *Markosyan A.I., Torshirsad N.M., Shahbazyan G.G., Arsenyan F.H.* // Pharm. Chem. J. 2014. Vol. 47. P. 651. doi 10.1007/s11094-014-1025-7
22. *Маркосян А.И., Айрапетян К.К., Габриелян С.А., Мамян С.С., Арсенян Ф.Г., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М.* // Хим. ж. Арм. 2018. Т. 71. № 3. С. 377.
23. *Маркосян А.И., Айрапетян К.К., Габриелян С.А., Ширинян В.З., Мамян С.С., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М.* // ЖОрХ. 2018. Т. 54. С. 604; *Markosyan A.I., Hayrapetyan K.K., Gabrielyan S.H., Shirinyan V.Z., Matyan S.S., Avakimyan J.A., Stepanyan H.M.* // Russ. J. Org. Chem. 2018. Vol. 54. P. 606. doi 10.1134/S1070428018040152
24. *Маркосян А.И., Айрапетян К.К., Габриелян С.А., Мамян С.С., Ширинян В.З., Захаров А.В., Арсенян Ф.Г., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М.* // Хим.-фарм. ж. 2019. Т. 53. № 1. С. 17; *Markosyan A.I., Hayrapetyan K.K., Gabrielyan S.A., Matyan S.S., Shirinyan V.Z., Zakharov A.V., Arsenyan F.H., Avakimyan J.A., Stepanyan H.M.* // Pharm. Chem. J. 2019. Vol. 53. N 1. P. 15. doi 10.1007/s11094-019-01948-7
25. *Миронов А.Н.* Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Медицина, 2012. С. 509.

Synthesis and Some Regularities of Transformations of 5,5-Dimethyl-3-(2-methylallyl)-2-thioxo-2,3,5,6-tetrahydrobenzo[*h*]quinazoline-4(1*H*)-one. Antibacterial Activity of the Obtained Compounds

A. I. Markosyan^{a,*}, A. S. Ayvazyan^a, S. H. Gabrielyan^a, M. Yu. Danghyan^a, J. A. Avakimyan^a, and F. H. Arsenyan^a

^a *Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Yerevan, 0014 Armenia*

^{*}*e-mail: ashot@markosyan.am*

Received February 22, 2024; revised April 8, 2024; accepted April 10, 2024

Based on ethyl 1-amino-3,3-dimethyl-3,4-dihydronaphthalene-2-carboxylate (amino ester), a method for the synthesis of 5,5-dimethyl-3-(2-methylallyl)-2-thioxo-2,3,5,6-tetrahydrobenzo[*h*]quinazoline-4(1*H*)-one was developed. The latter was alkylated with halides of various structures, resulting in the production of 2-alkylsulfanyl-5,5-dimethyl-3-(2-methylallyl)-5,6-dihydrobenzo[*h*]quinazoline-4(3*H*)-ones. By condensation of thioxobenzoquinazoline with hydrazine hydrate, 2-hydrazinyl-5,5-dimethyl-3-(2-methylallyl)-5,6-dihydrobenzo[*h*]quinazoline-4(3*H*)-one was synthesized, but similar reactions with 2-ethanolamine and 3-propanolamine proceeded abnormally with the formation of 2-(2-hydroxyethyl)amino-5,5-dimethyl-5,6-dihydrobenzo[*h*]quinazoline-4(3*H*)-one and 2-(3-hydroxypropyl)amino-5,5-dimethyl-5,6-dihydrobenzo[*h*]quinazoline-4(3*H*)-one, respectively. The interaction of the indicated thioxobenzoquinazoline with benzylamine proceeds with intramolecular cyclization with the formation of 6,6,10,10-tetramethyl-9,10-dihydro-5*H*-benzo[*h*]thiazolo[2,3-*b*]quinazoline-7(6*H*)-one. The antibacterial properties of the synthesized compounds were studied. It was found that the studied compounds have antibacterial activity.

Keywords: condensation, thioxobenzoquinazoline, intramolecular cyclization, sulfanylsubstituted, alkylation, antibacterial activity

ЛАКТЕНИЗАЦИЯ N-АЦИЛ-N-(2-ЦИКЛОПЕНТ-1-ЕН-1-ИЛ-6-МЕТИЛФЕНИЛ)ГЛИЦИНОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ГАЛОГЕНОВ

© 2024 г. Р. Р. Гатауллин^{1,*}, Е. С. Мещерякова², Л. М. Халилов²

¹ Уфимский институт химии, Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук, Уфа, 450054 Россия

² Институт нефтехимии и катализа Российской академии наук, Уфа, 450075 Россия
*e-mail: gataullin@anrb.ru

Поступило в редакцию 9 апреля 2024 г.

После доработки 21 июня 2024 г.

Принято к печати 22 июня 2024 г.

Проведено исследование реакции и устойчивости продуктов галогенизации N-ацил-N-(2-циклопент-1-ен-1-ил-6-метилфенил)глицинов, синтезированных из N-ацил-2-(1-циклопентен-1-ил)-6-метиланилинов и метилбромацетата с последующим щелочным гидролизом полученных метилглицинатов. Показано, что при взаимодействии N-бензоил- и N-(4-нитробензоил)-N-(2-циклопент-1-ен-1-ил-6-метилфенил)глицинов с молекулярным бромом образуются 2'-бром-9-метил-N-ароил-1,2-дигидро-3H-спиро[4,1-бензоксазепин-5,1'-циклопентан]-3-оны и 8-метил-N-ароил-3,3a,6,7-тетрагидробензо[e]циклопента[g][1,4]оксазопин-5(2H)-оны, соотношение которых в случае N-бензоильного производного составляет $\approx 1:4$, в случае N-нитробензоильного аналога достигает $\approx 1:1$. Спироконденсированные бензоксазепиноны, в отличие от восьмичленных гетероциклов, нестабильны. Образцы этих соединений, выделенные методом хроматографии, разлагаются с сильным потемнением в течение нескольких часов. В случае N-ацетильного гомолога образующиеся продукты галогенирования не могут быть выделены из-за их быстрого разложения. Рентгеноструктурными исследованиями установлена aS*-конфигурация заместителей вдоль оси N⁷-C^{7a} и R*-конфигурация при центре хиральности C^{3a} N-ароилбензоксазопинов.

Ключевые слова: бензоксазопин, бензоксазепин, лактонизация, глицин, циклопентен

DOI: 10.31857/S0044460X24030098, **EDN:** FYURRI

ВВЕДЕНИЕ

В некоторых биологически активных молекулах [1–4] основным структурным элементом является арилконденсированный N,O-гетероциклический остов. Существуют также такие соединения, выделенные из экстрактов растительного сырья [5, 6]. Кроме биологически активных гетероциклов этого ряда, известны представители, проявляющие антикоррозионные свойства в кислой среде [7, 8]. Подходы к синтезу этих гетероциклов позволяют их получать с различной региолокализацией атомов азота, кислорода и боковых функциональных групп. При этом обычно в семи- или восьмичленных

арилконденсированных гетероциклах, хотя и не всегда, наблюдается атропоизомерия [9], которая обусловлена наличием стереогенных элементов в молекулах, таких как ось и центр хиральности. Известны также случаи выраженной атропоизомерии в виде равновесной смеси двух аксиальных диастереомеров [10] или первоначально образовавшийся кинетический продукт реакции необратимо превращается в устойчивый пространственный изомер [11].

При получении гетероциклических соединений также используют реакции производных N-алкенил-карбоновых кислот [12] с галогенами. При этом

строение образующихся продуктов реакции может зависеть от природы заместителей [13–15].

Ранее нами были проведены исследования по синтезу бензоконденсированных N,O-гетероциклов реакцией N-тозил-, N-мезил-, N-ацетил- или N-бензоил-N-(1-циклоалкен-1-ил)фенилглицинов с галогенами. Установлена зависимость структуры и наличие или отсутствие атропоизомерии в продукте реакции от природы заместителя при атоме азота и при *орто*-положении ароматического кольца. В этом ряду неизученными оставались циклопентенил-замещенные производные с остатком карбоновой кислоты при атоме азота. С целью восполнения этого пробела в данной работе получены циклопентенильные гомологи вышеупомянутых глицинов, имеющие при атоме азота остатки уксусной, бензойной и нитробензойной кислот.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Необходимые для данного исследования производные глицина были синтезированы последовательными реакциями из амидов **1a** [16], **1б** [17] и **1в** при перемешивании их с метиловым эфиром монобромуксусной кислоты в присутствии мелкоизмельченного гидроксида калия и бромид триэтилбензиламмония (ТЕВАВ) в тетрагидрофуране. Образующиеся эфиры **2a–в** в водном тетрагидрофуране в присутствии LiOH гидролизуются до литиевых солей кислот **3a–в** (схема 1). Эти соли хорошо растворимы в воде, что позволяет легко очищать реакционную смесь путем экстракции

органическими растворителями от ограниченно растворимых в воде нежелательных примесей. На последующем этапе обработки этой водной фазы раствором 1 н. соляной кислоты выделяется обильная взвесь нерастворимой в воде кислоты **3a–в**, которая легко экстрагируется хлороформом или хлористым метилом. Полученная таким образом кислота **3a–в** практически чистая для дальнейших исследований. Если есть необходимость в более высокой степени ее чистоты, бензоильные и нитробензоильные аналоги хорошо кристаллизуются из ацетонитрила.

Далее мы изучили галогенлактонизацию [18] полученных кислот в присутствии бикарбоната натрия (схема 2). Попытки получить гетероциклы из N-ацетилированного глицина **3a** под действием как молекулярного брома, так и иода не увенчались успехом. При использовании для этой цели брома после обработки реакционной смеси и удаления растворителя в вакууме, остаток достаточно быстро темнел. Анализ спектра ЯМР этого порошка показал наличие множества сигналов. При внесении этой реакционной массы на хроматографическую колонку, заполненную силикагелем, она также быстро темнеет и выделить продукт не удастся. В случае реакции с иодом в спектрах ЯМР сырой реакционной смеси зафиксированы четкие сигналы двух гетероциклов, которые с высокой вероятностью были отнесены к бензоксазепинону **4a** и бензоксазоцинону **5a**, в соотношении 2:1. Однако при кратковременном хранении этой смеси в CDCl₃ на стенках ампулы появляется обильный осадок в виде темного налета

Схема 1.

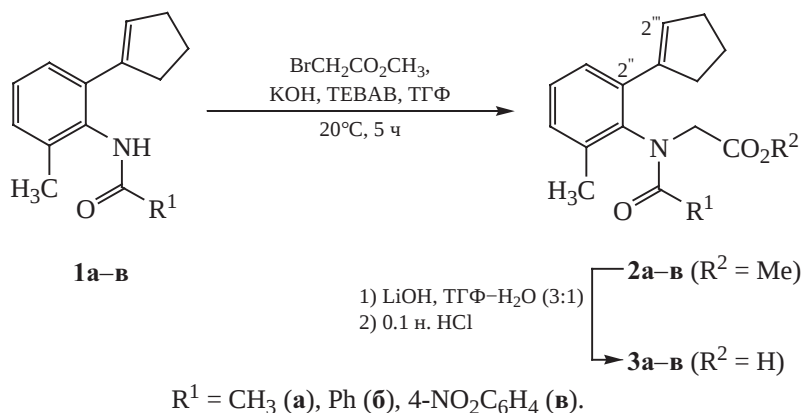
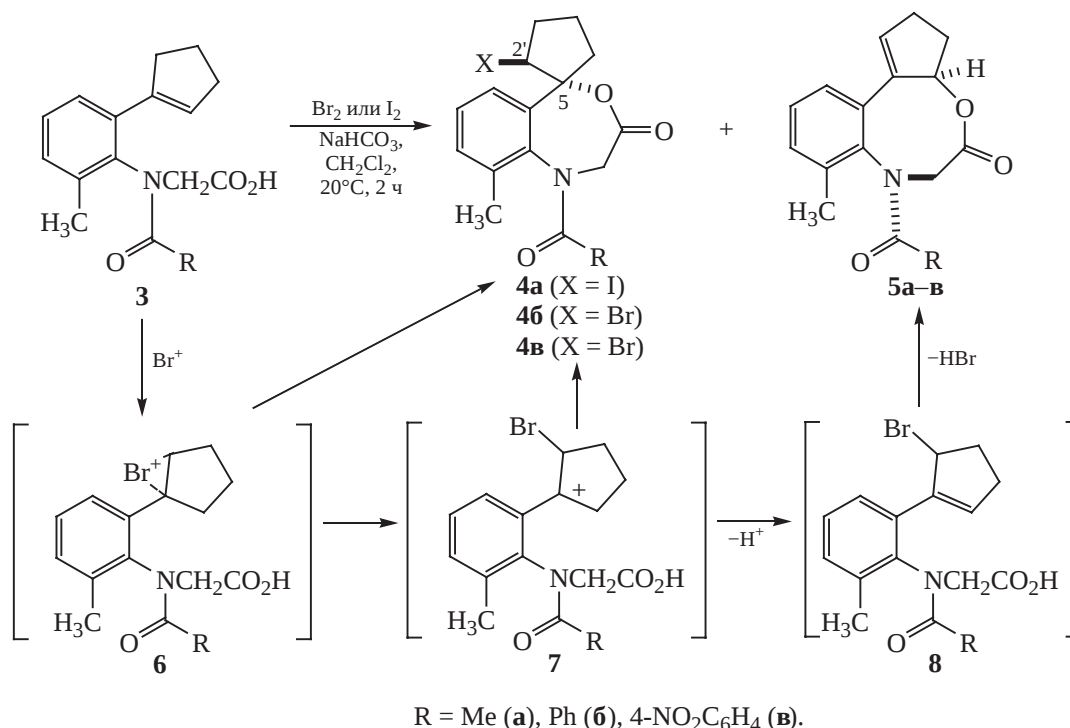


Схема 2.



та. Попытка выделить хотя бы один из продуктов реакции также не увенчалась успехом. Фрагмент ароматической карбоновой кислоты у атома азота глицинов **3б** и **3в**, вероятно, повышает устойчивость к деградации образующегося восьмичленного гетероцикла. При взаимодействии глицинов **3б**, **в** с молекулярным бромом в обоих случаях наблюдается образование двух продуктов реакции: спиро-сочлененного с цикlopентаном бензоксазепинона **4б**, **в** и бензоксазоцинона **5б**, **в**, аннелированного с цикlopентеном. При взаимодействии бензоильного производного **3б** с молекулярным бромом получена смесь гетероциклов **4б** и **5б** в соотношении $\approx 1:5$, тогда как в случае нитробензоильного аналога **3в** соотношение смеси **4в** и **5в** составляет $\approx 1:1$.

Мы предположили механизмы образования гетероциклов **4б**, **в** через классическую 7-экзо-галолактонизацию [19] первоначально генерируемого иона бромония **6**, которая приводит к бензоксазепинону **4**. Другим направлением реакции является превращение ониевого иона **6** в карбокатион **7**. От карбокатиона **7** отщепляется протон и образуется аллилгалогенид **8**. Далее в результате внутримолекулярной конденсации путем замещения брома на кислород карбоксильной группы глицина **8** образуется восьмичленный лактон **5**.

Обращает на себя внимание разница в соотношениях при образовании семи- и восьмичленных гетероциклов в случае бензоильных и нитробензоильных производных глицина. Бензоксазоцинон **5в** и спироциклическое соединение **4в** образуются примерно в равных пропорциях. Это позволяет предположить, что, вероятно, сумма скоростей двух последовательных превращений: (1) образования карбокатиона **7** и (2) его превращения в аллилгалогенид **8** должна быть близка к скорости 7-экзо-галогенизации кислоты **3в** в бензоксазепинон **4в**. В случае значительного преобладания одной из этих скоростей соотношение гетероциклов могло быть иным. При этом надо иметь в виду, что аллилгалогенид **8** не может превратиться в семичленный гетероцикл **4в**. В случае образования бензоильных аналогов **4б** и **5б** обсуждаемые скорости, вероятно,

сильно различаются, что отражается и на соотношении этих продуктов реакции.

Для корректного установления структуры полученных соединений использованы инструменты спектрального анализа и метод рентгеновской дифракции. Сигналы олефинового протона H^1 и метинового протона H^{3a} бензоксазониона **5b** близко расположены друг к другу. Это создает некоторые трудности при проведении ЯМР-экспериментов по установлению структуры этого соединения. Правильное отнесение этих сигналов к соответствующим атомам углерода было осуществлено путем проведения эксперимента HSQC ЯМР. Однако это не помогает достоверно установить ориентацию бензоильной группы молекулы гетероцикла **5b** в пространстве. В случае бензоксазониона **5b** спектр ЯМР NOESY имеет кросс-пик на пересечении сигналов метинового протона H^{3a} и фенильных протонов бензоильной группы. Однако из-за перекрытия сигнала протона H^{3a} с сигналом протона H^1 возникают сомнения в корректности отнесения принадлежности этого кросс-пика одному из этих сигналов, поскольку возможно также дальнейшее взаимодействие протонов бензоила с протоном H^1 . Это вызывает сомнения в достоверности вывода о

взаимной пространственной ориентации протона H^{3a} и бензоильной группы при использовании для этого методов спектроскопии ЯМР. Нам удалось вырастить соответствующий кристалл этого соединения путем медленного выпаривания этанола из раствора. Кристалл оказался пригодным для рентгеноструктурного анализа, на основании которого установлена *син*-ориентация протона H^{3a} и бензоильного фрагмента относительно условной плоскости восьмичленного гетероциклического кольца (рис. 1).

В случае нитробензоильного производного **5в**, в спектре ЯМР 1H химические сдвиги сигналов протонов H^1 и H^{3a} различаются на 0.18 м. д. и поэтому методами спектроскопии ЯМР удалось предположить взаимное пространственное расположение протона H^{3a} и нитробензоильного фрагмента, поскольку в эксперименте NOESY обнаружилось наличие кросс-пика протона H^{3a} и протонов нитробензоильной группы. Данные рентгеноструктурных исследований гетероцикла **5b**, а также наличие кросс-пика сигнала протона H^{3a} (6.20 м. д.) с бензоильными протонами $H^{2',6'}$ (7.31 м. д.) гетероцикла **5в** позволяют приписать с высокой степенью вероятности *aS**, *R**-дескрипторы

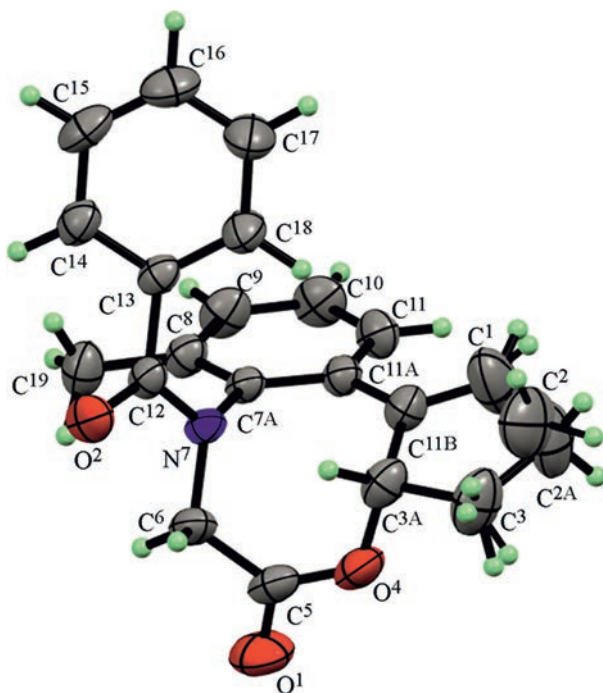


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **5b** в представлении тепловыми эллипсоидами с вероятностью 50%.

к элементам стереогенности, которые имеются в восьмичленных гетероциклах **5б**, в.

По данным рентгеноструктурного анализа, цикlopентеновый фрагмент разупорядочен по двум позициям с заселенностью 0.65068:0.34932 и имеет конформацию *конверт*. Восьмичленный гетероциклический фрагмент принимает конформацию *ванна–ванна*, как и в полученном ранее 1,3-диiodзамещенном аналоге **I** [20]. На схеме 3 представлены ранее полученные 1,3-диiodзамещенный аналог **I** [20], а также цикlopентабензоксазацинон **II** [11] и синтезированные в этой работе бензоильные аналоги **5б**, в. Все гетероциклы имеют аS*-аксиальную хиральность по связи N⁷–C^{7a}, а заместители при хиральном центре C^{3a} имеют R*-конфигурацию.

Замена тозилльной группы на бензоильную группу при атоме азота не влияет на длины связей C⁶–N⁷ и N⁷–C^{7a}, которые в соединении **5б** составляют 1.4599(16) и 1.4426(14) Å соответственно. Атом азота N⁷ в структуре **5б**, в отличие от полученного ранее 1,3-диiodзамещенного аналога **I** [20], имеет промежуточный тип конформации между пирамидальной и планарной формами, сумма углов при N⁷ составляет 355.13°. Кристаллическая структура включает только водородные связи типа C–H...O, благодаря которым молекулы образуют листы, лежащие вдоль оси [010].

ВЫВОДЫ

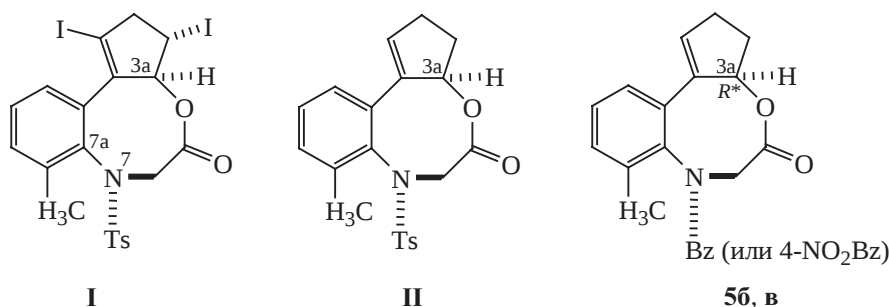
Таким образом, установлен факт существенного влияния тозил- [11] и ацильного фрагментов при атоме азота на структуру продуктов взаимодействия N-ацил-N-(2-циклопент-1-ен-1-ил-6-метилфенил)-глицинов с молекулярным бромом. В отличие от

N-тозилного производного [11], в случае N-бензоильных или нитробензоильных аналогов реакция протекает в двух направлениях и приводит к образованию смеси спироконденсированного с 2'-бромциклопентаном семичленного гетероцикла и цикlopента[*g*]аннелированного бензоксазацинона. Соотношение образующихся в этих реакциях семи- и восьмичленных гетероциклов зависит от природы ароильного заместителя при атоме азота. Спиросочлененные бензоксазепиноны, выделенные хроматографией на колонке с силикагелем, нестойки и быстро разлагаются даже в твердом состоянии. В случае производного глицина с N-ацетильным заместителем при атоме азота полученные продукты реакции крайне нестабильны и разлагаются в течение нескольких часов. В случае N-бензоильного аналога **5б** методом рентгеноструктурного анализа подтверждена аS*-конфигурация заместителей вдоль оси N⁷–C^{7a} в молекуле.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектральный анализ выполнен на оборудовании Центра коллективного пользования Уфимского института химии РАН. Температуры плавления определены на столике Voetius и не корректировались. ИК спектры записаны на спектрофотометре с Фурье-преобразователем IR Prestige-21 Shimadzu. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на приборе Bruker Avance III при частотах 500.13 и 125.13 МГц соответственно. Для корректного отнесения сигналов в спектрах ЯМР использовали спектральные методы гомо- и гетероядерной корреляции COSY, HMBC и HSQC. Масс-спектры получены на приборе Shimadzu LCMS-2010EV [колонка Luna 5μ C(18) 150×4.6 мм, сорбент – октадецилсилан, подвижная фаза – MeCN–

Схема 3.



H₂O, 95:5, 20 эВ]. Элементный анализ выполнен на приборе CHNS Elemental Analyser EURO EA-3000. Содержание брома определено колбовым методом Шенигера с последующим потенциометрическим титрованием. Препаративное хроматографическое разделение проведено на силикагеле МН 60 (35–75 мкм) с последующим ТСХ-анализом на пластинках Sorbfil (ЗАО Сорбполимер, Краснодар), вещества детектировали парами иода.

Рентгеноструктурные исследования образцов проведены на оборудовании Института нефтехимии и катализа Уфимского научного центра РАН на автоматическом дифрактометре Agilent XCalibur (Gemini, Eos) (графитовый монохроматор, MoK_α-излучение, режим ω -сканирования, $2\theta_{\max} = 62^\circ$) при 293 К. Структура соединения **5b** расшифрована прямыми методами и уточнена с помощью пакета программ SHELX [21, 22]. Структура уточнена полноматричным методом наименьших квадратов с использованием анизотропных тепловых параметров для не водородных атомов. Атомы водорода сгенерированы с использованием соответствующей команды HFIX и уточнены по модели *наездника*. Координаты атомов, длины связей, валентные углы и тепловые параметры депонированы в Кембриджском центре структурных данных (CCDC 2237405).

Метил-N-бензоил-N-(2-циклопент-1-ен-1-ил-6-метилфенил)глицинат (26). Суспензию бензамида **16** [17] (0.83 г, 3 ммоль), KOH (0.17 г, 3 ммоль) и бромида триэтилбензиламмония (0.81 г, 3 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли метилбромацетат (0.46 г, 3 ммоль). Перемешивание продолжали в течение 5 ч. По истечении этого времени к реакционной смеси добавляли воду (20 мл) и перемешивали смесь до растворения осадка. Продукт реакции экстрагировали хлористым метиленом (50 мл), промывали водой (10 мл) и сушили MgSO₄. После удаления растворителя в вакууме получали сухой остаток (1.01 г), очисткой которого хроматографией на силикагеле (5 г, элюент – хлороформ) выделяли 0.89 г (85%) эфира **26** в виде прозрачной вязкой жидкости, постепенно затвердевающей в процессе хранения с образованием белого аморфного порошка, R_f 0.4 (CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 2.27 с (3H, ArCH₃), 1.91–2.05 м и 2.54–2.67 м (6H, CH₂CH₂CH₂), 3.75 д (1H, NCH₂CO₂, ²J 16.5 Гц), 3.77 с (3H, OCH₃), 4.70 д (1H, NCH₂CO₂, ²J

16.5 Гц), 5.87 м (1H, C=CHCH₂), 7.01 д (1H, ArH, ³J 7.0 Гц), 7.26 т (1H, H^{4'}, ³J 7.3 Гц), 7.07–7.14 м (4H, ArH), 7.34 д (2H, H^{3',5'}, ³J 7.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 18.84 (ArCH₃), 35.50, 33.98, 23.63 (C^{3'''}, C^{4'''}, C^{5'''}), 51.91 (OCH₃), 52.74 (C²), 127.41, 128.94 (C^{2',6'}, C^{3',5'}), 127.30, 127.82, 130.43, 130.63, 131.20 (C^{4'}, C^{3''}, C^{4''}, C^{5''}, C^{2'''}), 134.76, 136.10, 136.77, 140.10, 140.69, 169.50 (C^{1'}, C^{1''}, C^{2''}, C^{6''}, C^{1'''}), 168.73, 168.78 (NC=O, CO₂Me). Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн}}$, %): 350.3 (100) [$M + H$]⁺ (вычислено для C₂₂H₂₃NO₃: 349); 276.3 (100) [$M - \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$]⁺. Найдено, %: C 75.48; H 6.47; N 3.85. C₂₂H₂₃NO₃. Вычислено, %: C 75.62; H 6.63; N 4.01.

N-Ацетил-N-(2-циклопент-1-ен-1-ил-6-метилфенил)глицин (3a). Суспензию ацетамида **1a** [16] (0.86 г, 4 ммоль), KOH (0.23 г, 4 ммоль) и бромида триэтилбензиламмония (1.08 г, 4 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли метилбромацетат (0.62 г, 4 ммоль) и перемешивали еще 5 ч. В ходе реакции наблюдалось образование обильного осадка бромида калия. По истечении 5 ч к реакционной смеси добавляли воду (20 мл) и смесь перемешивали до растворения осадка. Продукт реакции экстрагировали хлористым метиленом (50 мл), промывали водой (10 мл), органический слой сушили MgSO₄. После удаления растворителя в вакууме получали 0.92 г сухого остатка. По данным ЯМР ¹H, конверсия исходного амида **1a** составляет 70%. Амидный остаток **1a** не мешает получению кислоты **3a** гидролизом эфира **2a**. Для получения кислоты **3a** к раствору эфира **2a** с примесью не прореагировавшего амида **1a** в смеси ТГФ–H₂O (3:1 по объему, 80 мл) при 20°C добавляли LiOH·H₂O (0.21 г, 4.1 ммоль). Через 3 ч добавляли *t*-BuOMe (60 мл) и воду (50 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали *t*-BuOMe (2×20 мл). Непрореагировавший амид **1a** в воде нерастворим и экстрагируется *трет*-бутиловым эфиром. К водной фазе добавляли соляную кислоту (10 мл, 1 н.), выделялась белая суспензия кислоты **3a**, которую экстрагировали CH₂Cl₂ (60 мл). Органический слой сушили MgSO₄, растворитель упаривали в вакууме. Выход 0.67 г (61% на 2 стадии), белое пенообразное вещество, R_f 0.3 (CHCl₃–EtOH, 95:5). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 1.94 с (3H, CH₃), 1.96–2.04 м, 2.42–2.50 м и 2.51–2.68 м (6H, CH₂CH₂CH₂), 2.36 с (3H, ArCH₃), 3.74 д (1H, NCH₂CO₂, ²J 16.2 Гц), 4.49 д (1H, NCH₂CO₂, ²J 16.2 Гц), 5.74–5.75 м (1H, C=CH^{2'''}),

7.14–7.18 м (2H, ArH), 7.22 т (1H, ArH, J 7.3 Гц), 9.80 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 18.18, 21.31 (2 ArCH₃), 23.69, 33.65, 36.05 (C^{3''}, C^{4''}, C^{5''}), 52.30 (C²), 127.86, 128.62, 130.37, 131.45 (C^{3'}, C^{4'}, C^{5'}, C^{2''}), 136.67, 136.71, 138.98, 140.60 (C^{1'}, C^{2'}, C^{6'}, C^{1''}), 171.75, 172.62 (NC=O, CO₂H). Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн}}$, %): 256.1 (100) $[M + H - H_2O]^+$, 274.2 (95) $[M + H]^+$ (вычислено для C₁₆H₁₉NO₃: 273). Найдено, %: C 70.17; H 6.89; N 4.95. C₁₆H₁₉NO₃. Вычислено, %: C 70.31; H 7.01; N 5.12.

N-Бензоил-N-(2-циклопент-1-ен-1-ил-6-метилфенил)глицин (3б). К перемешиваемому раствору эфира **2б** (0.78 г, 2.24 ммоль) в смеси ТГФ–H₂O (3:1, 80 мл) при 20°C добавляли LiOH·H₂O (0.21 г, 5.0 ммоль). Через 3 ч добавляли *t*-BuOMe (60 мл) и воду (50 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали *t*-BuOMe (2×20 мл). К водной фазе добавляли соляную кислоту (10 мл, 1 н.) и экстрагировали CH₂Cl₂ (60 мл). Органический слой сушили MgSO₄, растворитель удаляли в вакууме. Выход 0.65 г (86%), белые кристаллы, т. пл. 177–179°C (MeCN). ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 1714, 1651, 1620, 1448, 1415, 1429, 1348, 1336, 1321, 1246, 788, 738. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.94–2.00 м, 2.40–2.45 м и 2.49–2.58 м (6H, CH₂CH₂CH₂), 2.21 с (3H, ArCH₃), 3.85 д (1H, NCH₂CO₂, 2J 16.8 Гц), 4.71 д (1H, NCH₂CO₂, 2J 16.8 Гц), 5.84 м (1H, C=CH^{2''}), 7.00 д (1H, ArH, 3J 7.4 Гц), 7.06 д (1H, ArH, 3J 7.4 Гц), 7.10–7.14 м (3H, ArH), 7.26 т (1H, H^{4'}, 3J 7.4 Гц), 7.35 д (2H, H^{3',5'}, 3J 8.3 Гц), 10.23 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 18.72 (ArCH₃), 23.38, 33.89, 35.86 (C^{3'''}, C^{4'''}, C^{5'''}), 53.37 (C²), 127.37, 128.89 (C^{2',6'}, C^{3',5'}), 127.22, 127.95, 130.48, 130.60, 131.23 (C^{4'}, C^{3''}, C^{4''}, C^{5''}, C^{2'''}), 134.10, 136.03, 136.36, 139.74, 140.42 (C^{1'}, C^{1''}, C^{2''}, C^{6''}, C^{1'''}), 170.40, 172.73 (NC=O, CO₂H). Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн}}$, %): 336.3 (100) $[M + H]^+$, 377.3 (25) $[M + \text{MeCN} + H]^+$, 334.3 (100) $[M - H]^-$ (вычислено для C₂₁H₂₁NO₃: 335). Найдено, %: C 75.06; H 6.14; N 3.99. C₂₁H₂₁NO₃. Вычислено: C 75.20; H 6.31; N 4.18.

N-(2-Циклопент-1-ен-1-ил-6-метилфенил)-N-(4-нитробензоил)глицин (3в). Амид **1в** получали ацилированием (2-циклопент-1-ен-1-ил-6-метилфенил)-амина [16] нитробензоилхлоридом по стандартной методике. Аналогично синтезу эфира **2а** по реакции амида **1в** (0.73 г, 2.26 ммоль) с метилбромацетатом (0.35 г, 2.28 ммоль) после обработки реакционной

смеси и удаления растворителя получено 0.81 г сухого остатка. Спектральный анализ сухого остатка показал неполную конверсию (70%) амида **1в**, который не мешает получению кислоты **3в** гидролизом эфира **2в** гидроксидом лития в водном растворе тетрагидрофурана. Кислоту **3в** получали аналогично методике получения кислоты **3а**. Выход 0.43 г (81% на две стадии в расчете на 70%-ную конверсию исходного амида **1в**), бесцветные кристаллы, т. пл. 239–242°C (MeCN). ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 3107, 1761, 1629, 1595, 1517, 1460, 1429, 1348, 1315, 1192, 1165, 869, 854, 786, 748, 721, 609. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.27 с (3H, ArCH₃), 1.92–2.04 м, 2.33–2.40 м и 2.51–2.61 м (6H, CH₂CH₂CH₂), 3.92 д (1H, NCH₂CO₂, 2J 16.7 Гц), 4.78 д (1H, NCH₂CO₂, 2J 16.7 Гц), 5.80 м (1H, C=CH^{2''}), 7.06 д (1H, ArH, 3J 7.6 Гц), 7.09 д (1H, ArH, 3J 7.6 Гц), 7.15 т (1H, ArH, 3J 7.6 Гц), 7.50 д (2H, H^{2',6'}, 3J 8.6 Гц), 8.00 д (2H, H^{3',5'}, J 8.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 18.67 (ArCH₃), 23.3, 33.91, 35.95 (C^{3'''}, C^{4'''}, C^{5'''}), 52.97 (C²), 122.66, 129.67 (C^{2',6'}, C^{3',5'}), 127.64, 128.76, 130.83, 131.86 (C^{3''}, C^{4''}, C^{5''}, C^{2'''}), 136.02, 136.16, 138.65, 140.06, 140.13, 148.67 (C^{1'}, C^{4'}, C^{1''}, C^{2''}, C^{6''}, C^{1'''}), 168.75, 171.87 (NC=O, CO₂H). Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн}}$, %): 242.6 (100), 381.1 (50) $[M + H]^+$, 422.4 (45) $[M + H + \text{MeCN}]^+$, 379.3 (100) $[M - H]^-$, 759.6 (5) $[2M - H]^-$ (вычислено для C₂₁H₂₀N₂O₅: 380). Найдено, %: C 66.18; H 5.19; N 7.28; S 6.23. C₂₁H₂₀N₂O₅. Вычислено, %: C 66.31; H 5.30; N 7.36.

Общая методика получения бензоксазепинов 4б, в и бензоксазоцинонов 5б, в. К суспензии глицина **3б, в** (0.5 ммоль) и NaHCO₃ (0.41 г, 5 ммоль) в CH₂Cl₂ (7 мл) по каплям добавляли Br₂ (0.08 г, 0.5 ммоль). Происходило мгновенное изменение цвета капель, попадающих в реакционную смесь. Перемешивание продолжали 4 ч, затем добавляли воду (15 мл), продукты реакции экстрагировали метиленхлоридом (50 мл). Органический слой сушили MgSO₄, растворитель упаривали в вакууме. Сухой остаток хроматографировали на силикагеле (10 г), элюент – CHCl₃. В первых фракциях выделяли менее полярный бензоксазепинон **4б, в**. Дальнейшее элюирование хроматографической колонки дает бензоксазоцинон **5б, в**.

2'-Бром-9-метил-1-бензоил-1,2-дигидро-3H-спиро[4,1-бензоксазепин-5,1'-циклопентан]-3-он (4б). Выход 33 мг (16%), белое пенообразное вещество.

тво, R_f 0.35 (CHCl_3 –EtOH, 200:1). После выделения хроматографией на колонке с силикагелем через несколько часов темнеет. Спектры ЯМР, полученные через 20 ч, непригодны для интерпретации.

8-Метил-7-бензоил-3,3а,6,7-тетрагидробензо[е]-циклопента[г][1,4]оксазацин-5(2H)-он (5б). Выход 93 мг (56%), бесцветные кристаллы, т. пл. 141–143°C (EtOH), R_f 0.30 (CHCl_3 –EtOH, 200:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.23 с (3H, ArCH_3), 2.05–2.14 м, 2.46–2.56 м, 2.58–2.64 м (4H, CH_2CH_2), 4.10 д (1H, NCH_2CO_2 , 2J 16.8 Гц), 5.99 д (1H, NCH_2CO_2 , 2J 16.8 Гц), 6.19 т (1H, H^{3a} , 3J 7.3 Гц), 6.21 с (1H, H^1), 7.04–7.07 м (3H, ArH), 7.10–7.14 м (3H, ArH), 7.18 д (1H, ArH, 3J 7.3 Гц), 7.20 д (1H, ArH, 3J 7.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 17.42 (ArCH_3), 29.70, 32.23 (C^2 , C^3), 50.39 (C^6), 83.53 (C^{3a}), 127.29, 127.51 ($\text{C}^{2',6'}$, $\text{C}^{3',5'}$), 127.61, 129.66, 130.27, 131.19 (C^9 , C^{10} , C^{11} , C^4), 133.74 (C^1), 134.31, 134.50, 136.36, 136.62, 143.11 (C^{7a} , C^8 , C^{11a} , C^{11b} , C^1), 167.75, 170.02 ($\text{OC}=\text{O}$, $\text{NC}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн}}$, %): 334.1 (100) [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: 333). Найдено, %: С 75.57; Н 5.68; N 3.98. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 75.66; Н 5.74; N 4.20.

2'-Бром-9-метил-1-(4-нитробензоил)-1,2-дигидро-3H-спиро[4,1-бензоксазепин-5,1'-циклопентан]-3-он (4в). Выход 94 мг (41%), бесцветные кристаллы, т. пл. 217–221°C, R_f 0.35 (CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.74 с (3H, ArCH_3), 2.01–2.28 м, 2.41–2.52 м, 2.65–2.77 м и 3.18–3.24 м (6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4.03 д (1H, NCH_2CO_2 , 2J 18.6 Гц), 5.00 д (1H, BrCH_2 , 3J 4.6 Гц), 5.93 д (1H, NCH_2CO_2 , 2J 18.6 Гц), 7.19 д (1H, ArH, 3J 7.6 Гц), 7.40 т (1H, ArH, 3J 7.6 Гц), 7.61 д (1H, ArH, 3J 7.6 Гц), 7.76 д (2H, $\text{H}^{2'',6''}$, 3J 8.9 Гц), 8.00 д (2H, $\text{H}^{3'',5''}$, 3J 8.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 17.6 (ArCH_3), 18.0, 35.0, 35.4 ($\text{C}^{3'}$, C^4 , $\text{C}^{5'}$), 50.1 (C^2), 55.37 (BrC^2), 95.7 (C^5), 122.5, 131.4 ($\text{C}^{2'',6''}$, $\text{C}^{3'',5''}$), 128.1, 129.4, 133.5 (C^5 , C^6 , C^7), 135.4, 135.8, 137.3, 137.8, 149.2 (C^1 , C^{5a} , C^{8a} , $\text{C}^{1'}$, $\text{C}^{4''}$), 166.2, 166.9 ($\text{OC}=\text{O}$, $\text{NC}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн}}$, %): 459.3, 461.3 (100) [$M + \text{H}$] $^+$, 500.3, 502.3 (55) [$M + \text{H} + \text{MeCN}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_5$: 458, 460). Найдено, %: С 54.78; Н 4.01; Br 17.19; N 5.91. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 54.92; Н 4.17; Br 17.40; N 6.10.

8-Метил-7-(4-нитробензоил)-3,3а,6,7-тетрагидробензо[е]циклопента[г][1,4]оксазацин-5(2H)-он (5в). Выход 78 мг (41%), белое пенообразное

вещество, R_f 0.30 (CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.26 с (3H, ArCH_3), 2.10–2.18 м, 2.50–2.62 м и 2.64–2.69 м (4H, CH_2CH_2), 4.22 д (1H, NCH_2CO_2 , 2J 16.8 Гц), 6.02 д (1H, NCH_2CO_2 , 2J 16.8 Гц), 6.20 д. к (1H, H^{3a} , 3J 1.5, 3J 7.5 Гц), 6.30–6.32 м (1H, H^1), 7.09 д (1H, ArH, 3J 7.3 Гц), 7.18 т (1H, ArH, 3J 7.3 Гц), 7.23 д (1H, ArH, 3J 7.3 Гц), 7.31 д (2H, $\text{H}^{2',6'}$, 3J 8.9 Гц), 7.97 д (2H, $\text{H}^{3',5'}$, 3J 8.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 17.28 (ArCH_3), 29.71, 32.09 (C^2 , C^3), 50.20 (C^6), 83.86 (C^{3a}), 122.86 ($\text{C}^{2',6'}$), 127.92 ($\text{C}^{3',5'}$), 127.87, 130.38, 131.48 (C^9 , C^{10} , C^{11}), 134.16, 134.94, 136.35, 142.20 (C^{7a} , C^8 , C^{11a} , C^{11b}), 135.02 (C^1), 140.35 (C^1), 148.43 (C^4), 167.89, 168.64 ($\text{OC}=\text{O}$, $\text{NC}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн}}$, %): 420.1 (20) [$M + \text{CH}_2\text{CN}$] $^+$, 379.1 (100) [$M + \text{H}$] $^+$, 230.1 (50) [$M - \text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CO}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$: 378). Найдено, %: С 66.54; Н 4.71; N 7.31. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 66.66; Н 4.79; N 7.40.

Кристаллографические данные для соединения **5б**: $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ ($M = 333.37$), триклинные кристаллы, пространственная группа $P-1$, $a = 8.3156(4)$, $b = 9.2715(3)$, $c = 11.9124(4)$ Å, $89.750(3)$, $\beta = 69.725(4)^\circ$, $81.802(3)$, $V = 851.71(6)$ Å 3 , $Z = 2$, $d_{\text{выч}} = 1.300$ г/см 3 , $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0.087$ мм $^{-1}$, $F(000) = 352.0$. Экспериментальный набор 41172 (8706 независимых отражений, $R_{\text{int}} = 0.0490$) использован в уточнении. Сходимость уточнения по всем независимым отражениям $wR_2 = 0.1772$, GOOF 1.027 для всех независимых отражений [$R_1 = 0.0688$ рассчитано для 8706 отражений с $I > 2\sigma(I)$], CCDC 2237405.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гатауллин Раил Рафкатович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3269-2729>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках программы государственного задания «Новые подходы и усовершенствование известных стратегий направленного синтеза поли-, би- и моноциклических N,N-, N,O-, S,O-содержащих гетероциклов с выявлением их биологической, антикоррозионной активностей и разработкой технологии практической реализации полученных соединений с соответствующими свойствами» (номер регистрации темы в ЕГИСУ 122031400274-4).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Moghaddam F.M., Taheri S., Mirjafary Z., Saeidian H., Kiamehr M., Tafazzoli M.* // *Helv. Chim. Acta.* 2011. Vol. 94. N 1. P. 142. doi 10.1002/hlca.201000144
2. *Шинкевич Е.Ю., Новиков М.С., Хлебников А.Ф., Костиков Р.Р., Kopf J., Magull J.* // *ЖОрХ.* 2007. Т. 43. Вып. 7. С. 1071; *Shinkevich E.Yu., Novikov M.S., Khlebnikov A.F., Kostikov R.R., Kopf J., Magull J.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2007. Vol. 43. N 7. P. 1065. doi 10.1134/S1070428007070214
3. *Dockendorff C., Faloan P.W., Pu J., Yu M., Johnston S., Bennion M., Penman M., Nieland T.J.F., Dandapani S., Perez J.R., Munoz B., Palmer M.A., Schreiber S.L., Krieger M.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015. Vol. 25. N 10. P. 2100. doi 10.1016/j.bmcl.2015.03.073
4. *Sanga M., Banach J., Ledvina A., Modi N.B., Mittur A.* // *Xenobiotica.* 2016. Vol. 46. N 11. P. 1001. doi 10.3109/00498254.2015.1136989
5. *Prapalert W., Santiarworn D., Liawruangrath S., Liawruangrath B., Pyne S.G.* // *Nat. Prod. Commun.* 2014. Vol. 9. N 10. P. 1433. doi 10.1177/1934578X1400901008
6. *Nabi A.A., Scott L.M., Furkert D.P., Sperry J.* // *Org. Biomol. Chem.* 2021. Vol. 19. N 2. P. 416. doi 10.1039/d0ob01995j
7. *El-Haddad M.N., Elattar K.M.* // *Res. Chem. Intermed.* 2013. Vol. 39. N 7. P. 3135. doi 10.1007/s11164-012-0826-0
8. *El-Haddad M.N., Elattar K.M.* // *Res. Chem. Intermed.* 2015. Vol. 6. N 1. P. 105. doi 10.1007/s40090-015-0037-9
9. *Колотова Н.В., Козьминых В.О., Долбилкина Е.В., Козьминых Е.Н.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 1998. Т. 47. Вып. 11. С. 2317; *Kolotova N.V., Koz'minykh V.O., Dolbilkina E.V., Koz'minykh E.N.* // *Russ. Chem. Bull.* 1998. Vol. 47. N 11. P. 2246. doi 10.1007/BF02494290
10. *Гатауллин Р.Р.* // *ЖОрХ.* 2023. Т. 59. Вып. 6. С. 525; *Gataullin R.R.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2023. Vol. 59. N 6. P. 639. doi 10.1134/S1070428023040115
11. *Gataullin R.R.* // *Tetrahedron.* 2021. Vol. 96. 132388. doi 10.1016/j.tet.2021.132388
12. *Cheng Y.A., Yu W.Z., Yeung Y.-Y.* // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015. Vol. 54. N 41. P. 12102. doi 10.1002/anie.201504724
13. *Фролова Т.В., Ким Д.Г., Слепухин П.А.* // *ЖОрХ.* 2016. Т. 52. Вып. 9. С. 1356; *Frolova T.V., Kim D.G., Slepukhin P.A.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2016. Vol. 52. N 9. P. 1344. doi 10.1134/S1070428016090165
14. *Калита Е.В., Ким Д.Г., Рахматуллина Д.А., Пыльнева М.А., Крынина Е.М.* // *ЖОХ.* 2019. Т. 89. Вып. 8. С. 1176; *Kalita, E.V., Kim, D.G., Rakhmatullina, D.A., Pylneva M.A., Krynina E.M.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2019. Vol. 89. N 8. P. 1570. doi 10.1134/S107036321908005X
15. *Ким Д.Г., Фролова Т.В., Петрова К.Ю., Шарутин В.В.* // *ЖОХ.* 2019. Т. 89. Вып. 5. С. 707; *Kim D.G., Frolova T.V., Petrova K.Y., Sharutin V.V.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2019. Vol. 89. N 5. P. 901. doi 10.1134/S1070363219050074
16. *Гатауллин Р.Р., Афонькин И.С., Павлова И.В., Абдрахманов И.Б., Толстиков Г.А.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 1999. Вып. 2. С. 398; *Gataullin R.R., Afon'kin I.S., Pavlova I.V., Abdrakhmanov I.B., Tolstikov G.A.* // *Russ. Chem. Bull.* 1999. Vol. 48. N 2. P. 396. doi 10.1007/BF02494577
17. *Гатауллин Р.Р., Афонькин И.С., Фатыхов А.А., Спирихин Л.В., Тальвинский Е.В., Абдрахманов И.Б.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2001. Т. 50. Вып. 4. С. 633; *Gataullin R.R., Afon'kin I.S., Fatykhov A.A., Spirikhin L.V., Tal'vinski E.V., Abdrakhmanov I.B.* // *Russ. Chem. Bull.* 2001. Vol. 50. N 4. P. 659. doi 10.1023/A:1011312912357
18. *Nishidai Y., Kawabata T., Yubata K., Ota F., Takamiya H., Fujiwara H., Matsubara H.* // *Tetrahedron.* 2022. Vol. 119. P. 132854. doi 10.1016/j.tet.2022.132854
19. *Jian X., Liu H.* In: *Comprehensive Organic Synthesis* / Eds. P. Knöchel, G.A. Molander, J. Johnson. Amsterdam; Heidelberg: Elsevier LTD, 2014. Vol. 4. P. 412.
20. *Gataullin R.R., Mescheryakova E.S., Sultanov R.M., Fatykhov A.A., Khalilov L.M.* // *Synthesis.* 2019. Vol. 51. N 18. P. 3485. doi 10.1055/s-0000000841
21. *Sheldrick G.M.* // *Acta Crystallogr. (A).* 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053273314026370
22. *Sheldrick G.M.* // *Acta Crystallogr. (C).* 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218

Lactonization of *N*-Acyl-*N*-(2-cyclopent-1-en-1-yl-6-methylphenyl)glycines upon Reaction with Halogens

R. R. Gataullin^{a,*}, E. S. Meshcheryakova^b, and L. M. Khalilov^b

^a Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences,
Ufa, 450054 Russia

^b Institute of Petrochemistry and Catalysis of the Russian Academy of Sciences,
Ufa, 450075 Russia

*e-mail: gataullin@anrb.ru

Received April 9, 2024; revised June 21, 2024; accepted June 22, 2024

A study was carried out to identify the influence of the size of the cycloalkenyl ring and the nature of the substituent at the nitrogen atom on the structure and stability of the halogen cyclization products *N*-acyl-*N*-(2-cyclopent-1-en-1-yl-6-methylphenyl)glycines, which were synthesized from *N*-acyl-2-(1-cyclopenten-1-yl)-6-methylanilines and methyl bromoacetate followed by alkaline hydrolysis of the resulting methyl glycines. It was shown that in the reaction of *N*-benzoyl and *N*-(4-nitrobenzoyl) derivatives with molecular bromine, 2'-bromo-9-methyl-*N*-aroyl-1,2-dihydro-3*H*-spiro[4,1-benzoxazepine-5,1'-cyclopentan]-3-ones and 8-methyl-*N*-aroyl-3,3a,6,7-tetrahydrobenzo[*e*]cyclopenta[*g*][1,4]oxazocin-5(2*H*)-ones is formed, the ratio of which in the case of the *N*-benzoyl derivative is $\approx 1:4$, in the case of the *N*-nitrobenzoyl analogue reaches $\approx 1:1$. Spiro-fused benzoxazepinones, unlike eight-membered heterocycles, are unstable. Samples of these compounds isolated by chromatography decompose with strong darkening within a few hours. In the case of the *N*-acetyl homologue, the resulting halogenlactonization products cannot be isolated due to their rapid decomposition. The a*S*^{*},*R*^{*}-configuration of the substituents along the N⁷–C^{7a} axis and at C^{3a} center of chirality of *N*-aroylbenzoxazocinones was established by X-ray diffraction studies.

Keywords: benzoxazocine, benzoxazepine, lactonization, glycine, cyclopentene

НОВЫЕ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ N-ТЕРПЕНИЛ-4-АМИНОБЕНЗОЛСУЛЬФОНАМИДЫ

© 2024 г. О. Н. Гребёнкина¹, П. А. Петрова¹, П. В. Грибков¹, Р. В. Румянцев²,
О. М. Лезина^{1,*}, Д. В. Судариков¹, С. А. Рубцова¹

¹ Институт химии, Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», Сыктывкар, 167000 Россия

² Институт металлоорганической химии имени Г. А. Разуваева Российской академии наук, Нижний Новгород, 603950 Россия
*e-mail: lezina-om@yandex.ru

Поступило в редакцию 3 мая 2024 г.
После доработки 21 июня 2024 г.
Принято к печати 24 июня 2024 г.

Реакцией полифункциональных пинановых и борнанового аминов, в том числе фторсодержащих, с N-ацетилсульфанилилхлоридом и последующим снятием терминальной ацильной группы тионил хлоридом получены новые оптически активные сульфонамиды с выходами 38–98%. Представлены данные рентгеноструктурного анализа фторсодержащего сульфонамида борнановой структуры. Показано, что полученные соединения проявляют слабую противомикробную активность.

Ключевые слова: (–)-β-пинен, фторсодержащий монотерпеноид, амины, сульфонамиды, стрептоцид, противомикробная активность

DOI: 10.31857/S0044460X24030104, **EDN:** FYSEJB

ВВЕДЕНИЕ

Сульфаниламиды являются первыми эффективными антимикробными средствами, внедренными в область фармакологии. 4-Аминобензолсульфонамид, как структурная единица, содержится также в известных лекарственных препаратах, которые используются в качестве диуретического, гипотензивного и сосудорасширяющего средства (фуросемид), противовирусного ингибитора протеазы ВИЧ (ампренавир), противоопухолевого средства и при болезни Альцгеймера [1].

Необходимость поиска новых сульфаниламидных производных вызвана приобретаемой микроорганизмами резистентностью к известным препаратам. Последние исследования [1, 2] по синтезу и биологической активности сульфонамидов на основе сульфаниловой кислоты (*n*-аминобензолсульфонокислоты) посвящены, в основном, арил- и

гетерилсульфонамидам, содержащим различные функциональные группы. Работ по сульфонамидам на основе терпеноидов крайне мало. При этом использование доступного растительного сырья для синтеза новых биоактивных веществ является перспективным, так как терпены обладают природной хиральностью и биологической активностью [3].

Известны сульфонамиды, полученные на основе (1S)-(+)-камфора-10-сульфохлаорида с фрагментами гетероциклических аминов [4, 5], которые показали ингибирующую активность в отношении вирусов Эбола и Марбург. В работах [6, 7] синтезированы сульфонамиды реакцией *цис*-миртанисульфохлорида с алкил-, арил- и гетероциклическими аминами. Было показано [8], что энантиомеры *цис*-миртанисульфонамида с пиперазиновым и хлорбифенильным фрагментами, являющиеся липофильными биоизо-стерами активного вещества АВТ737, связывают

белки Bcl-2 (B-cell lymphoma 2), блокирующие апоптоз в опухолевых клетках. Работ по синтезу терпеновых сульфонамидов с фрагментом сульфаниловой кислоты в литературе не найдено.

Около 30% всех современных фармацевтических препаратов содержат атомы фтора [9], поскольку функционализация соединений фторсодержащими группами приводит к увеличению липофильности, мембранной проницаемости, а также повышению устойчивости к биодеградации относительно их нефторированных аналогов [10]. Фторирование соединений может изменить способ взаимодействия субстрат–рецептор по сравнению с углеводородными аналогами [11, 12] и, как следствие, их биологическую активность.

Целью данной работы является синтез оптически активных полифункциональных сульфонамидов взаимодействием пинановых и борнано-аминов, в том числе фторированных, с *N*-ацетилсульфанилхлоридом, который является основой лекарственных сульфаниламидов, и оценка их противомикробной активности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве исходных субстратов использовали амины **1a–e** (схема 1). Соединения **1a**, **1b** описаны в работах [13, 14] соответственно, но в настоящей работе представлены новые методы их синтеза. Амин **1в** в литературе ранее не был описан, синтез его приводится впервые. Субстраты **1г–е** получали согласно методикам, описанным нами ранее [15].

Для получения (–)-миртениламина **1a** (схема 2) на первой стадии реакции (–)-β-пинена **2** с *N*-бромсукцинимидом (NBS) и ди-*трет*-бутилпероксидом (DTBP) в CCl₄ по известной методике [16] синтезировали миртенилбромид **3**. Далее по методу

Габриэля из миртенилбромида **3** под действием фталимида калия при 90°C в диметилформамиде (ДМФА) получали *N*-миртенилфталимид **4**, из которого реакцией с гидразингидратом в этаноле образуется миртениламин **1a**. Гидрохлорид миртениламина **5** осаждали пропусканием газообразного HCl над раствором миртениламина **1a** в абсолютном диэтиловом эфире.

Для получения нопиламина **1b** из (–)-β-пинена **2** по методике [17] синтезировали нопол **6** (схема 2), далее по методике [18] переводили его в нопилбромид **7**. Следующие стадии – образование *N*-нопилфталимида **8** и нопиламина **1b** в виде гидрохлорида **9** – проводили аналогично синтезу миртениламина **1a**. Получение *N*-нопилфталимида **8** из нопилбромида **7** проводилось впервые.

транс-3-Гидрокси-*цис*-миртаниламин **1в** получали из миртенилбромида **3** согласно схеме 2. Миртенилбромид **3** путем гидроборирования-окисления по методике [16] превращали в 10-бромизопинокамфеол **10**. Азид **11** синтезировали из 10-бромизопинокамфеола **10** и азид натрия в ДМФА при 90°C в течение 10 ч. Далее из азид **11** под действием гидразингидрата в присутствии Ni Ренея в течение 4 ч получали целевой амин **1в**.

Спектр ЯМР ¹H аминок спирта **1в** содержит уширенный синглет, характерный для OH- и NH₂-групп в области 2.12 м. д., мультиплет метиленовых протонов C¹⁰H₂, связанных с аминогруппой в области 2.69–2.85 м. д., дублет триплетов метинового протона C³H при гидроксильной группе при 4.25 м. д. В спектре ЯМР ¹³C сигналы C¹⁰ и C³ находятся при 47.4, 69.5 м. д. соответственно.

Реакцией терпеновых аминов **1a–e** с *N*-ацетилсульфанилхлоридом синтезированы сульфонамиды **12a–e** (схема 3). Сульфонамиды **12a–в** получали

Схема 1.

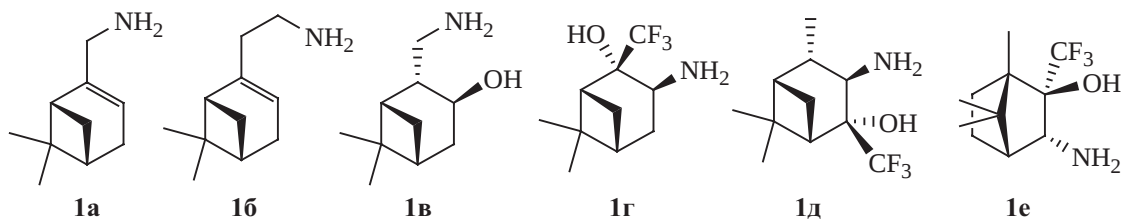
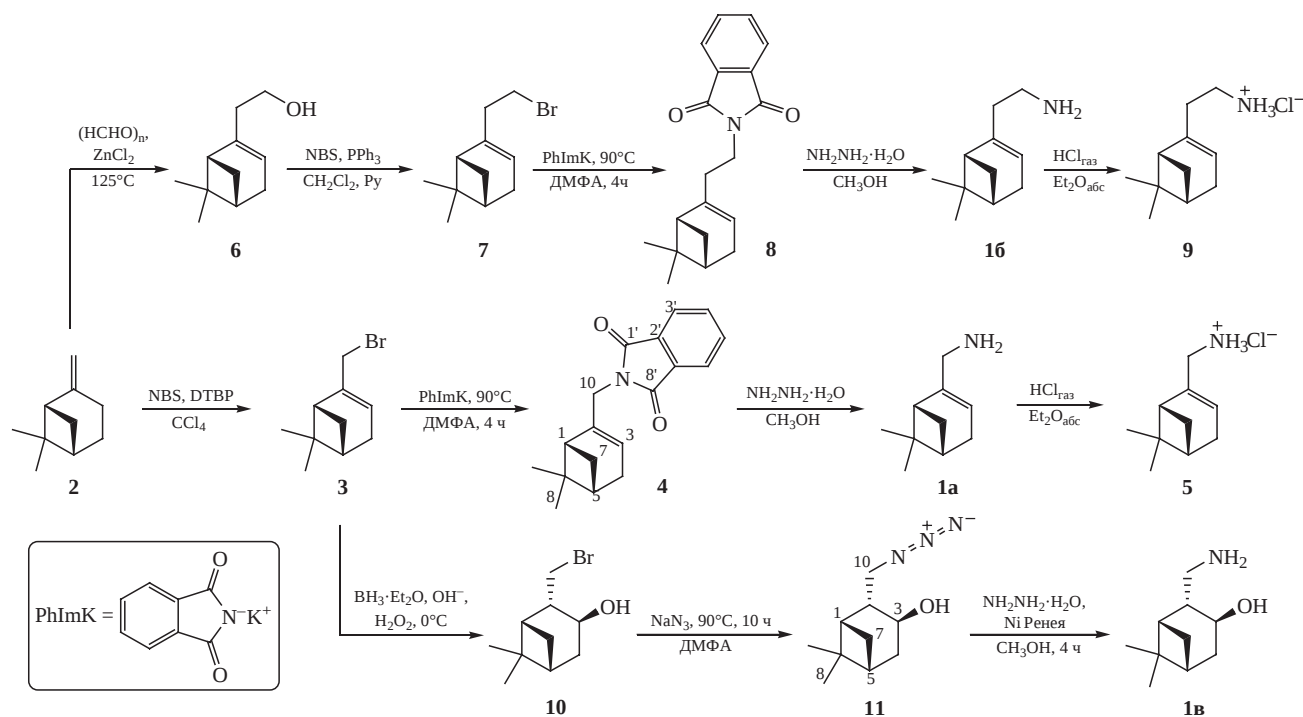


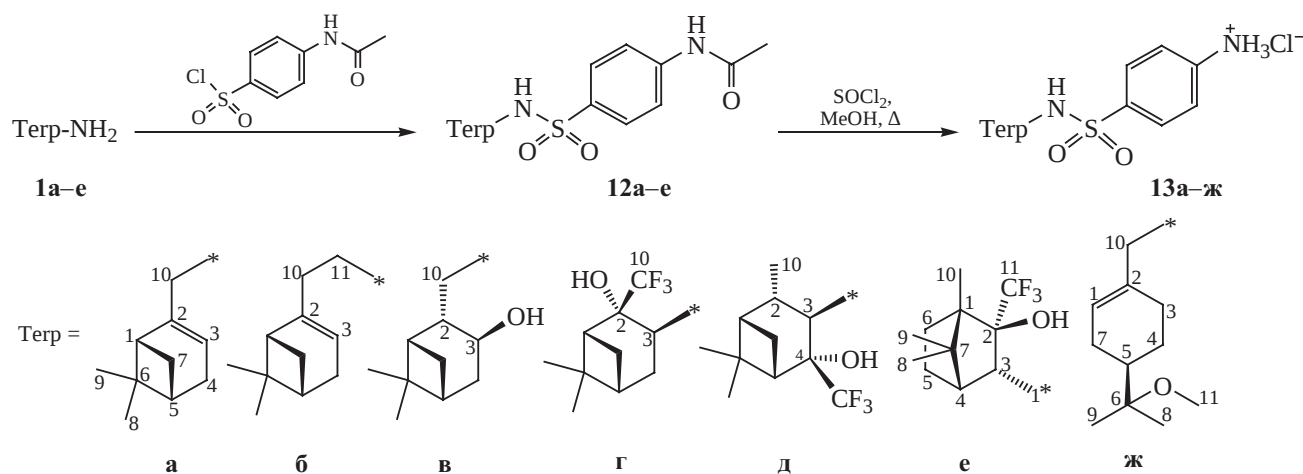
Схема 2.



в Pr^iOH при охлаждении до 0°C , время синтеза составляло 2 ч в присутствии триэтиламина, выходы составили 74–98%. В данных условиях реакции CF_3 -аминов **1г–е** с N-ацетилсульфанилхлоридом протекали менее селективно, поэтому условия син-

теза были оптимизированы: реакции проводили в атмосфере аргона в сухом пиридине в присутствии катализатора диметиламинопиридина (DMAP) в течение суток. Выходы CF_3 -сульфонамидов **12г–е** составили 38–45%.

Схема 3.



Реакцией сульфонамидов **12a–e** с тионилхлоридом в метаноле получены сульфонамиды **13a–ж**, содержащие фрагмент 4-аминобензолсульфонамида, с выходами 85–87%.

В реакции сульфонида **12a** с SOCl_2 в метаноле наряду с соответствующим сульфонином **13a** выделен и идентифицирован побочный продукт *n*-ментановой структуры **13ж** (схемы 3, 4). Вероятно, протон, высвобождающийся при взаимодействии SOCl_2 с метанолом, присоединяется по двойной связи соединения **13a** с образованием интермедиатов **A**, **B**. Последний, вступая в реакцию с MeOH , превращается в соединение **13ж** (схема 4). Известно, что пинены в присутствии кислотных катализаторов претерпевают раскрытие цикла с образованием промежуточного карбкатиона **A** с *n*-ментановым остовом [19].

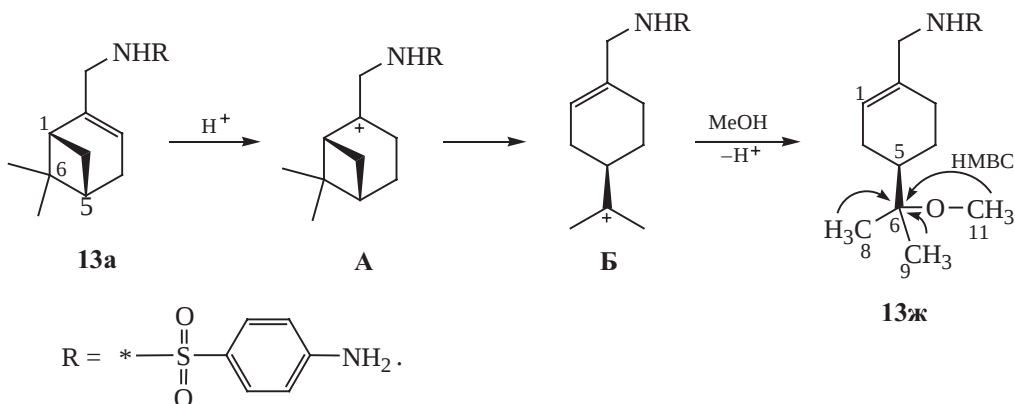
Структура и состав сульфонинов **12a–e**, **13a–ж** доказаны методами ЯМР, ИК спектроскопии и подтверждены элементарным анализом. В спектрах ЯМР соединений **12**, **13** наблюдаются сигналы, соответствующие терпеновому и арильному фрагментам. Сигналы атомов углерода в спектре ЯМР ^{13}C , связанных с SO_2 -группой сульфонинов **12**, **13** сдвигаются в сильное поле относительно аналогичных сигналов атомов углерода сульфохлорида. Так, значение δ_{C} атома углерода, связанного с SO_2Cl -группой, у исходного сульфохлорида, равное 142 м. д., снижается до $\delta_{\text{C}} \sim 137$ м. д. у соединений **12a–e**, **13d–e** и до $\delta_{\text{C}} \sim 128$ м. д. – у соединений **13a–в**, **ж**. В спектрах ЯМР ^{13}C сульфонинов **13** отсутствуют сигналы ацетильной группы.

В спектре ЯМР ^{13}C сульфонида **13ж** появляются дополнительные сигналы метоксигруппы (δ_{C} 48.9 м. д.) и метиленовой группы C^3 (δ_{C} 28.2 м. д.), а сигнал четвертичного атома C^6 смещается в область слабого поля (δ_{C} 78.3 м. д.) относительно исходного сигнала атома C^6 в спектре сульфонида **13a** (δ_{C} 39.1 м. д.). В спектре ^1H ЯМР присутствует синглет метоксигруппы (δ_{H} 3.18 м. д.). В спектре НМВС сульфонида **13ж** наблюдаются кросс-пики атомов H^{11} , H^8 , H^9 с атомом C^6 (схема 4).

В ИК спектрах соединений **12**, **13** наблюдается сдвиг характерных полос поглощения группы SO_2 , соответствующих валентным симметричным и асимметричным колебаниям, в низкочастотную область относительно аналогичных полос сульфохлоридов. Так, в спектре сульфохлорида полосы поглощения группы SO_2 имеют значения 1377 и 1168 cm^{-1} , у сульфонинов **12** смещаются до 1315–1321 и 1155–1159 cm^{-1} , у сульфонинов **13** – 1298–1310 и 1145–1155 cm^{-1} соответственно. В ИК спектрах сульфонинов **12** присутствует полоса поглощения, соответствующая группе $\text{C}=\text{O}$, в области ~ 1680 – 1707 cm^{-1} , которая исчезает в спектрах соединений **13**.

Структура и конфигурация соединения **12e** подтверждена методом PCA (рис. 1, табл. 1). По данным рентгеноструктурного анализа, в кристалле присутствуют две симметрически независимые молекулы **12e** (**A** и **B**). Основные геометрические характеристики в молекулах **A** и **B** находятся в хорошем соответствии между собой (табл. 2). Расстояние $\text{C}^{18}=\text{O}^3$ [1.187(6), 1.242(6) Å] соответс-

Схема 4.



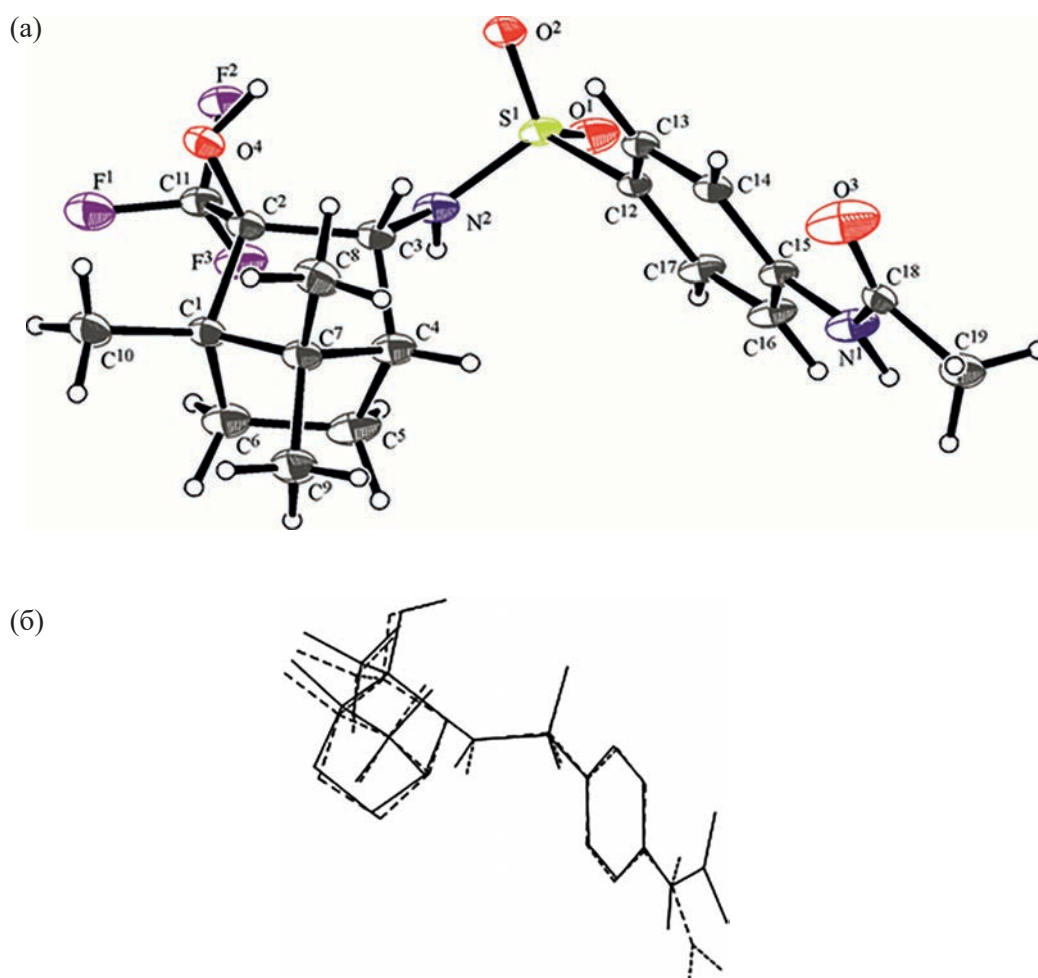


Рис. 1. Структура независимой молекулы **A** соединения **12e** по данным PCA (а) и наложение двух независимых молекул **A** (сплошная линия) и **B** (пунктирная линия) (б). Приведены эллипсоиды 20%-ной вероятности. Атомы водорода за исключением H^1 , H^2 и H^3 не показаны.

твует двойной $C=O$ -связи. В целом, распределение длин связей и углов в сульфонамиде **12e** хорошо согласуется с ранее опубликованными данными по родственным соединениям [20, 21]. Основное различие между молекулами **A** и **B** заключается в положении заместителей [H и $CH_3C(O)$ -группы] при атоме азота N^1 (рис. 1б). Кроме того, различается угол разворота $CH_3C(O)$ -группы относительно плоскости ароматического кольца. Если в молекуле **A** атомы $CH_3C(O)$ -группы находятся практически в одной плоскости с атомами ароматического кольца (двугранный угол между плоскостями $C^{12}-C^{17}N^1$ и $C^{19}C^{18}O^3N^1$ составляет 6.22°), то в молекуле **B** атомы

$CH_3C(O)$ -группы значительно отклоняются от этой плоскости (двугранный угол между соответствующими плоскостями составляет 21.37°).

В кристалле соседние молекулы **12e** формируют 2D-сеть (рис. 2) за счет реализации межмолекулярных $O-H\cdots O$ и $N-H\cdots O$ взаимодействий (табл. 3).

Проведена оценка антимикробной активности полученных сульфонамидов **12**, **13** и исходных аминов **1a**, **б** в отношении грамположительных бактерий [*S. aureus* ATCC 29213 (MSSA) и клинического изолята *S. aureus*, устойчивого к метициллину (MRSA)], грамотрицательной бактерии *P. aeruginosa* ATCC 27853 и чувствительного к флуконазолу

Таблица 1. Кристаллографические данные и параметры РСА для соединения **12e**.

Параметр	Значение
Брутто-формула	C ₁₉ H ₂₅ F ₃ N ₂ O ₄ S·0.5H ₂ O
Молекулярная масса	443.48
T, К	100(2)
Кристаллическая система	Моноклинная
Пространственная группа	P2 ₁
a, Å	11.2876(9)
b, Å	12.8324(10)
c, Å	15.2299(12)
β, град	107.000(2)
V, Å ³	2109.6(3)
Z	4
d, г/см ³	1.396
μ, мм ⁻¹	0.210
F(000)	932
Размер кристалла, мм	0.30×0.24×0.12
Область измерений, град	1.993–25.026
Индексы областей h, k, l	–13 ≤ h ≤ 13, –15 ≤ k ≤ 15, –18 ≤ l ≤ 18
Число измеренных отражений	26080
Число независимых отражений (R _{int})	7454 (0.0562)
S (F ²)	1.043
R ₁ /wR ₂ [I > 2σ(I)]	0.0459/0.1015
R ₁ /wR ₂ (по всем параметрам)	0.0612/0.1065
Параметр абсолютной структуры (Flack)	0.02(5)
Остаточная электронная плотность, eÅ ⁻³ , ρ _{max} /ρ _{min}	0.350/–0.272

грибка *C. albicans* 703 (клинический изолят). В результате исследования значимых результатов выявлено не было: минимальные подавляющие концентрации (МПК) полученных соединений составляли 512–1024 мкг/мл и более, тогда как МПК референсных антимикробных препаратов (ампициллин, бензалкония хлорид) составляли 1–32 мкг/мл.

ВЫВОДЫ

Таким образом, на основе пинановых и борнано-вого аминов, в том числе CF₃-содержащих, получены

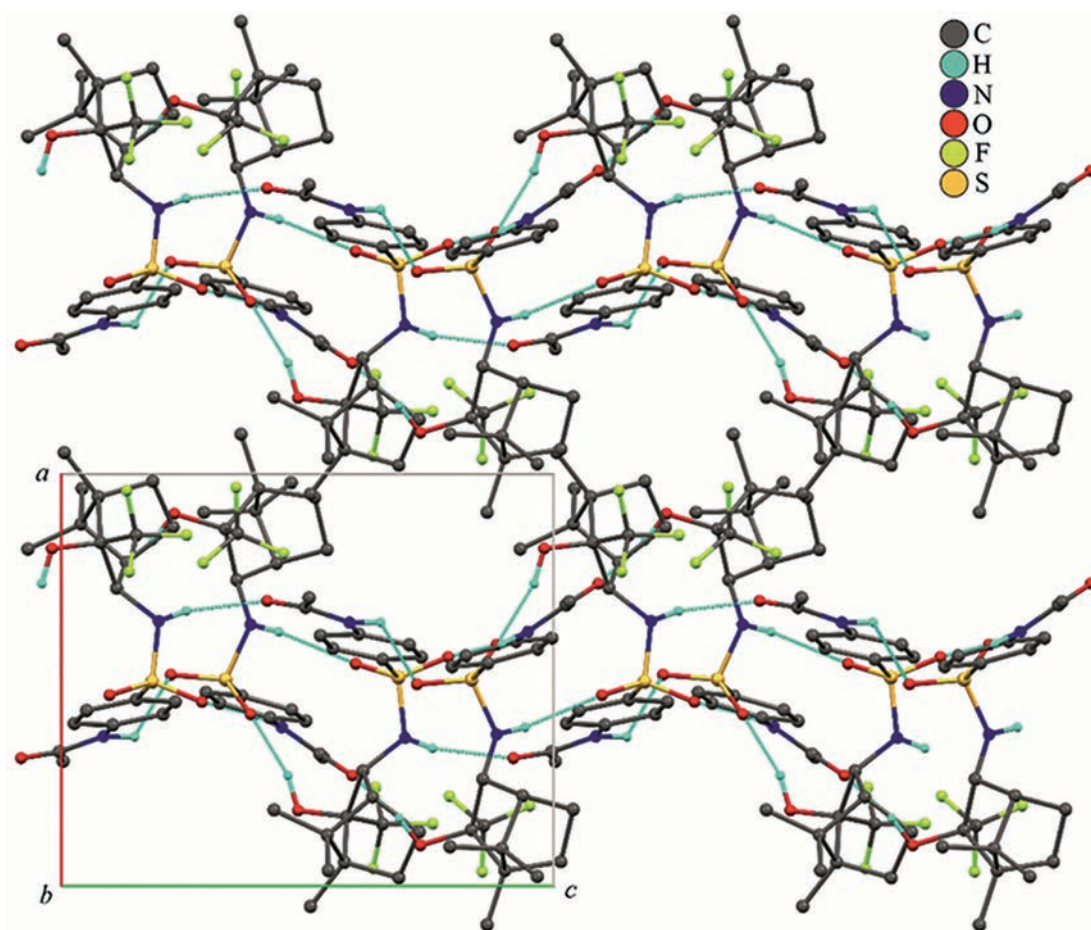
Таблица 2. Избранные длины связей и углы в соединении **12e**.

Связь	Длина связи, Å	
	молекула A	молекула B
S ¹ –O ¹	1.435(4)	1.442(3)
S ¹ –O ²	1.432(3)	1.430(4)
S ¹ –N ²	1.592(4)	1.610(4)
S ¹ –C ¹²	1.758(4)	1.755(4)
O ³ –C ¹⁸	1.187(6)	1.242(6)
O ⁴ –C ²	1.407(5)	1.390(6)
N ¹ –C ¹⁵	1.411(5)	1.400(5)
N ¹ –C ¹⁸	1.350(6)	1.307(6)
N ² –C ³	1.476(6)	1.480(5)
Угол	ω, град	
	молекула A	молекула B
O ¹ S ¹ O ²	119.1(2)	119.1(2)
O ¹ S ¹ N ²	105.6(2)	104.8(2)
O ¹ S ¹ C ¹²	108.14(19)	108.93(19)
O ² S ¹ N ²	108.7(2)	108.8(2)
O ² S ¹ C ¹²	107.1(2)	106.7(2)
N ² S ¹ C ¹²	107.9(2)	108.0(2)
C ⁴ N ¹ C ¹⁸	128.8(4)	128.8(4)
S ¹ N ² C ³	119.7(3)	119.5(3)

новые полифункциональные оптически активные сульфонамиды с фрагментом 4-аминобензолсульфонамида. Разработан способ получения ранее неизвестного 10-аминоизопинокамфеола на основе (–)-β-пинена. В результате тестирования полученных сульфонамидов выявлено, что они не проявляют противомикробную активность в отношении штаммов *S. aureus*, *P. aeruginosa* и *C. albicans* 703.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на ИК Фурье-спектрометре Shimadzu IR Prestige 21 в таблетках с KBr. Температуры плавления определяли на приборе Gallenkamp MPD350BM3.5 (Sanyo). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на спектрометре Bruker Avance-300 (300.17 и 75.48 МГц соответственно) в растворе CDCl₃. Химические сдвиги ЯМР ¹H приведены относительно остаточного сигнала CHCl₃ и CHD₂OD. Химические сдвиги ЯМР ¹³C приведены относительно сигнала растворителя (CDCl₃ или CD₃OD). Полное отнесение сигналов ¹H и ¹³C выполняли с помощью двумерных гомо- (¹H–¹H COSY,

Рис. 2. Фрагмент кристаллической упаковки соединения **12e**.Таблица 3. Геометрические характеристики, соответствующие взаимодействиям O—H $\cdots$ O и N—H $\cdots$ O в кристалле соединения **12e**^a.

D—H $\cdots$ A	D—H, Å	H $\cdots$ A, Å	D $\cdots$ A, Å	$\angle$ DHA, град
O ^{4A} —H ^{1A} $\cdots$ O ^{1B} _\$1^*\$	0.95(4)	1.89(4)	2.806(4)	162(4)
N ^{1A} —H ^{2A} $\cdots$ O ^{2B}	0.93(4)	2.34(5)	3.016(5)	130(4)
N ^{2A} —H ^{3A} $\cdots$ O ^{3A} _\$2	0.77(4)	2.13(4)	2.879(6)	166(5)
O ^{4B} —H ^{1B} $\cdots$ O ^{3B} _\$3	0.95(4)	1.72(4)	2.667(5)	170(5)
N ^{1B} —H ^{2B} $\cdots$ O ^{1A} _\$4	0.93(4)	1.94(4)	2.852(5)	170(4)
N ^{2B} —H ^{3B} $\cdots$ O ^{2A} _\$2	0.77(4)	2.24(4)	3.002(5)	171(5)

^a Операции симметрии, используемые для генерации эквивалентных атомов в кристалле соединения **12e** (\$1\$): $-x+1, y-1/2, -z+1$; (\$2\$): $-x+1, y+1/2, -z+1$; (\$3\$): $-x+1, y-1/2, -z+2$; (\$4\$): $x, y, z+1$.

^1H – ^1H NOESY) и гетероядерных (^1H – ^{13}C HSQC, ^1H – ^{13}C HMBC) экспериментов. Спектры ЯМР ^{19}F записаны на спектрометре Spinsolve 60 HF Ultra (58 МГц) в CDCl_3 , используя сигнал CF_3COOH в

качестве внешнего стандарта. Элементный анализ проводили на автоматическом анализаторе марки EA 1110 CHNS-O. Угол оптического вращения измеряли на автоматизированном цифровом поля-

риметре Optical Activity polAAr 3001. Удельное вращение выражено в (град·мл)/(г·дм), а концентрация раствора в г/100 мл. Тонкослойную хроматографию выполняли на пластинах Sorbfil (ООО «ИМИД», Россия); проявитель – раствор фосфорномолибденовой кислоты в EtOH.

Рентгеноструктурное исследование проведено на автоматическом дифрактометре Bruker D8 Quest (MoK_α -излучение, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, ω -сканирование). Экспериментальные наборы интенсивностей были интегрированы с помощью программы SAINT [22]. Структура решена методом «dual-space» с помощью программы SHELXT [23] и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов по F^2_{hkl} в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программного пакета SHELXTL [24]. Водородные атомы, за исключением атомов H^1 , H^2 и H^3 , помещены в геометрически рассчитанные положения и уточнены изотропно [$U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{eq}}(\text{C})$ для CH_3 -групп, $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$ для остальных групп]. В свою очередь, атомы водорода H^1 , H^2 и H^3 локализованы объективно из разностного Фурье-синтеза и уточнены в изотропном приближении [$U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{N}, \text{O})$] с использованием инструкции SADI. Учет поглощения произведен в программе SADABS [25]. Вклад сольватных молекул воды учтен с помощью процедуры SQUEEZE (Platon) [26]. В кристалле на каждые две молекулы соединения **12e** приходится одна молекула воды. Кристаллографические данные и параметры рентгеноструктурного эксперимента приведены в табл. 1. Структура зарегистрирована в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 2348565).

(–)- β -Пинен – коммерческий продукт (98.98%, $[\alpha]_D^{25} -22$, $ee = 97\%$, Angro-line). N-Ацетилсульфанилилхлорид – коммерческий продукт производства «Sigma Aldrich», чистота 98%.

Нумерация атомов соединения **4**, **11** в спектрах ЯМР приведена на схеме 1, соединений **1в**, **12a–e**, **13a–ж** – на схеме 3. Нумерация атомов соединения **13ж** для удобства интерпретации сохранена относительно исходного амина **1a**.

Миртенилбромид **3** получали из (–)- β -пинена **2** с выходом 59% согласно методике [16].

2-((1R,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион (4). Миртенилбромид **3** (4.861 г, 22.6 ммоль, 1 экв.) растворяли

в ДМФА (15 мл), затем добавляли фталимид калия (5.022 г, 27.1 ммоль, 1.2 экв.). Суспензию перемешивали на водяной бане при 90°C 6 ч до исчезновения миртенилбромид по ТСХ. Затем ДМФА отгоняли (10 мбар, 55°C), к смеси добавляли воду (30 мл) и экстрагировали Et_2O (3×30 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (2×30 мл), сушили над Na_2SO_4 . После отгонки растворителя при пониженном давлении остаток разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – петролейный эфир, затем петролейный эфир– Et_2O , 10:1). Выход 84%, белый порошок, т. пл. 97°C , $[\alpha]_D^{25} -38.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3), R_f 0.23 (петролейный эфир– EtOAc , 10:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1715 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.77 с (3H, C^8H_3), 1.17 д (1H, $\text{C}^7\text{H}^\alpha$), 1.24 с (3H, C^9H_3), 2.03–2.39 м (5H, C^5H , C^1H , $\text{C}^4\text{H}^\alpha$, C^4H^β , C^7H^β), 4.13–4.25 м (2H, $\text{C}^{10}\text{H}^\alpha$, $\text{C}^{10}\text{H}^\beta$), 5.42–5.46 м (1H, C^3H), 7.69–7.74 м (2H, C^4H , C^5H), 7.82–7.88 м (2H, C^3H , C^6H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 20.9 (C^8), 26.1 (C^9), 31.1 (C^7), 31.4 (C^4), 38.1 (C^6), 40.7 (C^5), 42.4 (C^{10}), 44.0 (C^1), 119.8 (C^3), 123.2 ($\text{C}^{3',6'}$), 132.1 ($\text{C}^{2',7'}$), 133.8 ($\text{C}^{4',5'}$), 142.2 (C^2), 168.1 ($\text{C}^{1',8'}$). Найдено, %: C 76.79; H 6.87; N 5.02. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 76.84; H 6.81; N 4.98.

Синтез миртениламина 1a. N-Миртенилфталимид **4** (5.212 г, 18.5 ммоль) растворяли в EtOH (100 мл), затем добавляли гидразингидрат (1.8 мл, 37 ммоль). Смесь кипятили 2 ч, охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали 10–15 мл Et_2O . Растворители отгоняли (не ниже 100 мбар, миртениламин летучий), к остатку добавляли воду (40 мл), экстрагировали Et_2O (2×30 мл), объединенные эфирные слои промывали насыщенным раствором NaCl (2×30 мл), сушили Na_2SO_4 . К полученному неочищенному амину в абс. Et_2O при перемешивании и охлаждении на ледяной бане над поверхностью растворителя подавали сухой HCl. Подачу газа прекращали, когда суспензия начинала желтеть. Эфир и избыток HCl отгоняли при пониженном давлении, затем к осадку прибавляли гексан (40 мл). Полученный гидрохлорид отфильтровывали и промывали гексаном (40 мл). Выход 87%. Чистый миртениламин **1a** получали щелочной экстракцией Et_2O гидрохлорида **5**. Спектральные данные соответствуют литературным [13].

Нопол **6** получали из (–)- β -пинена **2** по методике [17] с выходом 57%.

Нопилбромид **7** синтезировали из нопола **6** в соответствии с работой [18] с выходом 87%.

Синтез N-нопилфталимида 8 из нопилбромида **7** проводили аналогично синтезу миртенилфталимида **4**. Выход 81%. Спектральные данные соответствуют литературным [14, 18].

Нопиламин **16** получали из нопилфталимида **8** в соответствии с методикой [27] с выходом 96%. Очищали через гидрохлорид **9**, как описано выше для миртениламина **1а**. Спектральные данные соответствуют литературным [14].

10-Бромоизопинокамфеол **10** синтезировали по методике [16] с выходом 69%.

(1S,2R,3S,5R)-2-(Азидометил)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептан-3-ол (11). 10-Бромоизопинокамфеол **10** (1 ммоль, 0.233 г) нагревали на водяной бане с азидом натрия (5 ммоль, 0.325 г) при 90°C в течение 10 ч в ДМФА (3 мл). После окончания реакции (контроль по ТСХ) к реакционной смеси добавляли воду (10 мл) и экстрагировали Et₂O (3·15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄. Растворитель отгоняли при пониженном давлении. Азид **11** выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – петролейный эфир–Et₂O, 7:1). Выход 95%, бесцветная масляная жидкость, $[\alpha]_D^{25} -0.1$ ($c = 1$, CHCl₃), R_f 0.32 (петролейный эфир–EtOAc, 5:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3381 (ОН), 2100, 1277 (–N=N⁺=N⁻). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 0.89 с (3H, C⁸H₃), 1.12 д (1H, C⁷H ^{α} , J 10.0), 1.22 с (3H, C⁹H₃), 1.76 д. д. д (1H, C⁴H ^{α} , J 13.8, 4.4, 2.4), 1.91–2.01 м (2H, C⁵H, C¹H), 2.08–2.16 м (2H, C²H, ОН), 2.39–2.58 м (2H, C⁷H ^{β} , C⁴H ^{β}), 3.33–3.50 м (2H, C¹⁰H ^{α} , C¹⁰H ^{β}), 4.18 д. т (1H, C³H, J 9.5, 4.9). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C , м. д.: 23.7 (C⁸), 27.2 (C⁹), 33.6 (C⁷), 37.9 (C⁴), 38.0 (C⁶), 41.6 (C⁵), 43.8 (C¹), 52.6 (C²), 55.9 (C¹⁰), 67.8 (C³). Найдено, %: С 61.46; Н 8.82; N 21.55. C₁₀H₁₇N₃O. Вычислено, %: С 61.51; Н 8.78; N 21.52.

(1S,2R,3S,5R)-2-Аминометил-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептан-3-ол (1в). Азид **11** (1 ммоль, 0.195 г) растворяли в MeOH (5 мл), затем добавляли суспензию Ni Ренея в воде (60 мг) и гидразингидрат (10 ммоль, 0.487 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 4 ч (ТСХ). Катализатор отфильтровывали и промывали метанолом (2–3 мл). Растворитель отгоняли при пониженном

давлении, к остатку добавляли воду (20 мл) и экстрагировали Et₂O (3·15 мл), сушили Na₂SO₄. Выход 89%, желтоватая масляная жидкость, $[\alpha]_D^{25} +2.3$ ($c = 1$, CHCl₃). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3381 (ОН). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 0.88 с (3H, C⁸H₃), 1.07 д (1H, C⁷H ^{α} , J 9.4), 1.20 с (3H, C⁹H₃), 1.73 д. д. д (1H, C⁴H ^{α} , J 13.9, 5.4, 2.4), 1.81–1.99 м (3H, C⁵H, C¹H, C²H), 2.12 уш. с (3H, ОН, NH₂), 2.36–2.54 м (2H, C⁷H ^{β} , C⁴H ^{β}), 2.69–2.85 м (2H, C¹⁰H ^{α}), 4.25 д. т (1H, C³H, J 9.4, 5.4). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C , м. д.: 23.8 (C⁸), 27.7 (C⁹), 34.7 (C⁷), 37.5 (C⁴), 38.2 (C⁶), 41.9 (C⁵), 44.5 (C¹), 47.4 (C¹⁰), 56.1 (C²), 69.5 (C³). Найдено, %: С 70.88; Н 11.38; N 8.33. C₁₀H₁₉NO. Вычислено, %: С 70.96; Н 11.31; N 8.28.

Трифторметилированные аминспирты **1г–е** получены по описанной нами ранее методике [15].

Общая методика получения сульфонамидов 12а–в. В 5 мл *i*-PrOH при охлаждении до 0°C растворяли 1 ммоль амина **1а–в**, добавляли 1.2 ммоль Et₃N, затем 1.1 ммоль N-ацетилсульфанилилхлорида. Перемешивали в течение 3 ч до полного растворения N-ацетилсульфанилилхлорида. Растворитель отгоняли в вакууме. Из сухого остатка методом колоночной хроматографии выделяли сульфонамиды **12а–в** (SiO₂; бензол : CH₃CN, 2:1).

Общая методика получения сульфонамидов 12г–е. В атмосфере аргона к смеси 0.57 ммоль соответствующего амина **1г–е** в 5 мл безводного пиридина при охлаждении на ледяной бане при перемешивании добавляли диметиламинопиридин (0.011 ммоль, 2 мг), затем N-ацетилсульфанилилхлорид (0.86 ммоль, 0.199 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение суток. Реакцию контролировали методом ТСХ (элюент – Et₂O–хлороформ, 1:1). Растворитель отгоняли в вакууме, к остатку приливали 30 мл H₂O, экстрагировали Et₂O (3·15мл), органический слой промывали насыщенным раствором NaCl и сушили Na₂SO₄. Растворитель отгоняли при пониженном давлении. Продукты реакции выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – Et₂O–хлороформ, 1:2).

N-{4-[N-((1R,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метил]сульфамоил}фенил}ацетамид (12а). Выход 85%, белый порошок, т. пл. 145–147°C, $[\alpha]_D^{25} -25.1$ ($c = 0.4$, MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3336 ср (NH), 3261 ср (NH), 2920 ср, 1707 ср

(C=O), 1683 cm^{-1} (C=C), 1593 cm^{-1} , 1530 cm^{-1} , 1315 cm^{-1} (SO_2), 1157 cm^{-1} (SO_2), 729, 615. Спектр ЯМР ^1H ($\text{MeOD}-d_4$), δ , м. д. (J , Гц): 0.78 с (3H, C^8H_3), 1.01 д (1H, C^7H^a , J 8.6), 1.25 с (3H, C^9H_3), 1.99–2.07 м (2H, C^5H , C^1H), 2.15 с (3H, $\text{C}^{\text{Ac}}\text{H}_3$), 2.16–2.21 м (2H, C^4H), 2.33 д.т (1H, C^7H^b , J_1 8.6, 5.6), 3.35–3.39 м (2H, C^{10}H), 4.88 с (2H, NH), 5.31–5.37 м (1H, C^3H), 7.71–7.79 м (4H, $\text{C}^{\text{Ar}}\text{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{MeOD}-d_4$), δ_{C} , м. д.: 21.5 (C^8), 24.2 (C^{18}), 26.7 (C^9), 32.2, 32.4 (C^7 , C^4), 39.1 (C^6), 42.1 (C^5), 45.2 (C^1), 49.0 (C^{10}), 120.5, 120.6 (C^3 , 2C^{Ar}), 129.2 (2C^{Ar}), 136.7 (C^{ArS}), 144.0 (C^{ArN}), 145.3 (C^2), 170.6 (C^{Ac}). Найдено, %: C 62.09; H 6.92; N 8.07; S 9.15. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 62.04; H 6.94; N 8.04; S 9.20.

N-[4-[N-(2-((1R,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метил)сульфамоил]фенил]ацетамид (12б). Выход 98%, белый порошок, т. пл. 124–126°C, $[\alpha]_D^{26} -17.7$ ($c = 0.2$, MeOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3335 cm^{-1} (NH), 3236 cm^{-1} (NH), 2917 cm^{-1} , 1682 cm^{-1} (C=O), 1595 cm^{-1} , 1531 cm^{-1} , 1400, 1369, 1315 cm^{-1} (SO_2), 1261, 1155 cm^{-1} (SO_2), 1095, 617. Спектр ЯМР ^1H ($\text{MeOD}-d_4$), δ , м. д. (J , Гц): 0.79 с (3H, C^8H_3), 1.10 д (1H, C^7H^a , J 8.5), 1.25 с (3H, C^9H_3), 1.93 т (1H, C^1H , J 5.5), 2.00–2.11 м (3H, C^5H , C^{10}H), 2.16 с (3H, $\text{C}^{\text{Ac}}\text{H}_3$), 2.17–2.23 м (2H, C^4H), 2.35 д.т (1H, C^7H^b , J 8.5, 5.6), 2.83 т (2H, C^7H , J 7.6), 4.87 с (2H, NH), 5.17–5.23 м (1H, C^3H), 7.33 с (4H, $\text{C}^{\text{Ar}}\text{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{MeOD}-d_4$), δ_{C} , м. д.: 21.7 (C^8), 24.2 (C^{Ac}), 26.8 (C^9), 32.4, 32.6 (C^4), (C^7), 38.0 (C^{10}), 39.1 (C^6), 42.2 (C^5), 42.6 (C^{11}), 47.1 (C^1), 119.4 (C^3), 120.7 (2C^{Ar}), 129.2 (2C^{Ar}), 136.4, 144.1 (C^{ArS} , C^{ArN}), 146.4 (C^2), 172.1 (C^{Ac}). Найдено, %: C 62.90; H 7.26; N 7.77; S 8.78. $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 62.96; H 7.23; N 7.73; S 8.84.

N-[4-[N-((1S,2R,3S,5R)-3-Гидрокси-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил)метил)сульфамоил]фенил]ацетамид (12в). Выход 74%, белый порошок, т. пл. 219–222°C, $[\alpha]_D^{27} 13.2$ ($c = 0.2$, MeOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3502 cm^{-1} (OH), 3473 cm^{-1} (NH), 3280 (NH), 2918 cm^{-1} , 1701 cm^{-1} (C=O), 1593 cm^{-1} , 1533 cm^{-1} , 1402, 1369, 1315 cm^{-1} (SO_2), 1263, 1159 cm^{-1} (SO_2), 1093 (C–O), 617. Спектр ЯМР ^1H ($\text{MeOD}-d_4$), δ , м. д. (J , Гц): 0.80 с (3H, C^8H_3), 1.03 д (1H, C^7H^a , J 9.8), 1.15 с (3H, C^9H_3), 1.63–1.76 м (2H, C^4H^a), 1.83–2.06 м (3H, C^1H , C^2H , C^5H), 2.16 с (3H, C^{18}H_3), 2.30–2.52 м (2H, C^4H^b , C^7H^b), 2.78–2.89 м (1H, C^{10}H^a), 3.02 д.д (1H, C^{10}H^b , J_1 12.1, 5.9), 3.91 д.д (1H, C^3H , J 9.4, 4.9, 4.8), 2.83 т (2H, C^{11}H , J 7.6), 4.89 с (2H, NH), 7.77 м

(4H, $\text{C}^{\text{Ar}}\text{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{MeOD}-d_4$), δ_{C} , м. д.: 24.0, 24.2 (C^8 , C^{19}), 27.9 (C^9), 34.3 (C^7), 39.3 (C^6), 39.5 (C^4), 43.2, 43.9 (C^1 , C^5), 47.8 (C^{10}), 53.7 (C^2), 68.0 (C^3), 120.7 (2C^{Ar}), 129.3 (2C^{Ar}), 136.3, 144.1 (C^{ArN} , C^{ArS}), 172.1 (C^{Ac}). Найдено, %: C 59.03; H 7.16; N, 7.69; S 8.68. $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 58.99; H 7.15; N, 7.64; S 8.75.

N-[4-(N-((1R,2S,3S,5R)-2-Гидрокси-6,6-диметил-2-(трифторметил)бицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-сульфамоил)фенил]ацетамид (12г). Выход 40%, бежевый порошок, т. разл. 218°C, $[\alpha]_D^{25} -64.2$ ($c = 0.69$, MeOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3525 (NHC=O), 3393 (OH), 3287 (NHSO_2), 1691 (CONH), 1320, 1155 (SO_2). Спектр ЯМР ^1H ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$), δ , м. д. (J , Гц): 0.95 с (3H, C^8H_3), 1.20 с (3H, C^9H_3), 1.26 д (1H, C^7H^a , J 11.0), 1.37 д.д (1H, C^4H^a , J 12.8, 8.7), 1.75–1.92 м (2H, C^5H , C^4H^b), 2.09 с (3H, $\text{C}^{\text{Ac}}\text{H}_3$), 1.75–1.92 м (2H, C^1H , C^7H^b), 3.95 т (1H, C^3H , J 9.1), 7.63–7.73 м (4H, $\text{C}^{\text{Ar}}\text{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$), δ_{C} , м. д.: 22.7 (C^8), 23.7 (C^{Ac}), 27.2 (C^7), 27.8 (C^9), 34.5 (C^4), 38.8 (C^6), 39.6 (C^5), 48.1 (C^1), 54.3 (C^3), 80.6 к (C^2 , J_{F} 24.3), 119.2 (2C^{Ar}), 125.3 к (C^{10} , J_{F} 280.9), 127.7 (2C^{Ar}), 134.5 (C^{ArS}), 142.6 (C^{ArN}), 170.1 (C^{Ac}). Спектр ЯМР ^{19}F (CD_3OD), δ_{F} , м. д.: -71.0 (CF_3). Найдено, %: C 51.48; H 5.50; N 6.69; S 7.60. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 51.42; H 5.51; N 6.66; S 7.63.

N-[4-(N-((1S,2R,3R,4S,5S)-2-Гидрокси-4,6,6-триметил-2-(трифторметил)бицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-сульфамоил)фенил]ацетамид (12д). Выход 38%, бежевый порошок, т. разл. 235°C, $[\alpha]_D^{26} -78.2$ ($c = 1.0$, MeOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3503 (NHC=O), 3401 (OH), 3282 (NHSO_2), 1680 (CONH), 1321, 1157 (SO_2). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м. д. (J , Гц): 0.52 д (3H, C^{10}H_3 , J 6.9), 1.17 с (3H, C^8H_3), 1.33 с (3H, C^9H_3), 1.35 д (1H, C^7H^a , J 10.0), 1.75–1.86 м (2H, C^5H , C^2H), 2.17 с (3H, $\text{C}^{\text{Ac}}\text{H}_3$), 2.23 т (1H, C^1H , J 5.5), 2.33–2.40 м (1H, C^7H^b), 3.84 т (1H, C^3H , J 9.4), 7.77–7.87 м (4H, $\text{C}^{\text{Ar}}\text{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD), δ_{C} , м. д.: 19.0 (C^{10}), 24.2 (C^{Ac}), 24.8 (C^8), 29.5 (C^7), 29.8 (C^9), 40.9 (C^6), 42.9 (C^2), 48.5 (C^5), 50.6 (C^1), 63.3 (C^3), 82.1 к (C^4 , J_{F} 23.2), 120.5 (2C^{Ar}), 127.5 к (C^{10} , J_{F} 290.7), 129.4 (2C^{Ar}), 136.8 (C^{ArS}), 144.3 (C^{ArN}), 172.1 (C^{Ac}). Спектр ЯМР ^{19}F (CD_3OD), δ_{F} , м. д.: -71.3 (CF_3). Найдено, %: C 52.48; H 5.75; N 6.40; S 7.34. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 52.53; H 5.80; N 6.45; S 7.38.

N-[4-(N-((1R,2R,3R,4S)-3-Гидрокси-4,7,7-триметил-3-(трифторметил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил}сульфамоил)фенил]ацетамид (12e). Выход 45%, желтоватые кристаллы, т. разл. 242°C, $[\alpha]_D^{26}$ 24.6 ($c = 0.7$, MeOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3534 (NHC=O), 3329 (OH), 3306 (NHSO_2), 1690 (CONH), 1317, 1155 (SO_2). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м. д. (J , Гц): 0.84 с (3H, C^8H_3), 0.97 с (3H, C^{10}H_3), 1.14 с (3H, C^9H_3), 1.14–1.20 м (1H, C^4H), 1.46–1.73 м (4H, C^5H^a , C^5H^b , C^6H^a , C^6H^b), 2.21 с (3H, $\text{C}^{\text{Ac}}\text{H}_3$), 4.03 д (1H, C^3H , J 3.0), 7.78–7.88 м (4H, $\text{C}^{\text{Ar}}\text{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD), δ_{C} , м. д.: 11.6 (C^{10}), 19.7 (C^5), 20.5 (C^8), 21.1 (C^9), 24.2 (C^{Ac}), 29.8 (C^6), 43.5 (C^7), 50.2 (C^4), 53.9 (C^1), 65.1 (C^3), 83.6 к (C^2 , J_{F} 24.3), 120.5 (2C^{Ar}), 127.5 к (C^{10} , J_{F} 288.6), 129.2 (2C^{Ar}), 137.4 (C^{ArS}), 144.2 (C^{ArN}), 172.1 (C^{Ac}). Спектр ЯМР ^{19}F (CD_3OD), δ_{F} , м. д.: –68.2 (CF_3). Найдено, %: С 52.59; Н 5.81; N 6.48; S 7.31. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 52.53; Н 5.80; N 6.45; S 7.38.

Общая методика деацетилирования ацетамидов 13а–е основана на методике, описанной в работе [28]. В атмосфере аргона к смеси 0.34 ммоль соответствующего ацетамида 4–6 в 2.5 мл метанола при перемешивании добавляли 0.17 ммоль SOCl_2 , предварительно растворенного в 1 мл MeOH. Реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение 6 ч, за ходом реакции следили методом ТСХ (элюент – хлороформ–EtOAc, 1:1). Растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученные гидрохлориды промывали смесью гексан–Et₂O (1:1).

4-Амино-N-[(1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил}метил]сульфамоил]бензоламмония хлорид (13а). Выход 85%, порошок кремового цвета, т. пл. 126–129°C, $[\alpha]_D^{26}$ –24.5 ($c = 0.2$, MeOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3340 уш. с (NH), 3261 ср (NH), 2914 с, 1629 с, 1595 с ($\text{C}=\text{C}$), 1500, 1436, 1303 с (SO_2), 1145 с (SO_2), 833, 682. Спектр ЯМР ^1H (MeOD- d_4), δ , м. д. (J , Гц): 0.76 с (3H, C^8H_3), 1.03 д (1H, C^7H^a , J 8.7), 1.22 с (3H, C^9H_3), 1.96–2.03 м (2H, C^5H , C^1H), 2.12–2.20 м (2H, C^4H), 2.31 д. т (1H, C^7H^b , J 8.6, 5.6), 3.26 д (2H, C^{10}H , J 8.7), 4.80 с (3H, NH), 5.28–5.34 м (1H, C^3H), 6.65 д (2H, $\text{C}^{\text{Ar}}\text{H}$, J 8.5), 7.47 д (2H, $\text{C}^{\text{Ar}}\text{H}$, J 8.5). Спектр ЯМР ^{13}C (MeOD- d_4), δ_{C} , м. д.: 21.5 (C^8), 26.7 (C^9), 32.2, 32.4 (C^7 , C^4), 39.1 (C^6), 42.4 (C^5), 45.3 (C^1), 49.0 (C^{10}), 114.6 (2C^{Ar}), 120.3 (C^3), 128.0 (C^{ArS}), 130.1 (2C^{Ar}), 145.5 (C^2), 154.1 (C^{ArN}). Найдено, %: С 62.45; Н 7.53; N 9.16; S 10.38. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: С 62.51; Н 7.54; N 9.11; S 10.43.

4-[N-(2-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил}этил)сульфамоил]бензоламмония хлорид (13б). Выход 86%, белый порошок, т. пл. 92–95°C, $[\alpha]_D^{26}$ –24.2 ($c = 0.2$, MeOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3475 ср (NH), 3379 ср (NH), 2916 ср, 1630 с ($\text{C}=\text{C}$), 1595 с ($\text{C}=\text{C}$), 1500, 1437, 1303 с (SO_2), 1145 с (SO_2), 1092, 831, 682, 551. Спектр ЯМР ^1H (MeOD- d_4), δ , м. д. (J , Гц): 0.75 с (3H, C^8H_3), 1.06 д (1H, C^7H^a , J 8.5), 1.22 с (3H, C^9H_3), 1.89 т (1H, C^1H , J 5.4), 2.00–2.03 м (3H, C^5H , C^{10}H), 2.13–2.20 м (2H, C^4H), 2.31 д. т (1H, C^7H^b , J 8.4, 5.6), 2.75 т (2H, C^{11}H , J 7.6), 4.78 уш. с (4H, NH, NH_2 , HCl), 5.14–5.19 м (2H, C^3H), 6.66 д (2H, $\text{C}^{\text{Ar}}\text{H}$, J 8.6), 7.47 д (2H, $\text{C}^{\text{Ar}}\text{H}$, J 8.6). Спектр ЯМР ^{13}C (MeOD- d_4), δ_{C} , м. д.: 21.7 (C^8), 26.8 (C^9), 32.4, 32.6 (C^4 , C^7), 37.9 (C^{10}), 39.1 (C^6), 42.2 (C^5), 42.5 (C^{11}), 47.1 (C^1), 114.6 (2C^{Ar}), 119.3 (C^3), 127.5 (C^{ArS}), 130.1 (2C^{Ar}), 146.6 (C^2), 154.2 (C^{ArN}). Найдено, %: С 63.49; Н 7.83; N 8.68; S 9.90. $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: С 63.52; Н 7.84; N 8.71; S 9.97.

4-Амино-N-[(1S,2R,3S,5R)-3-гидрокси-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ил}метил]сульфамоил]бензоламмония хлорид (13в). Выход 84%, белый порошок, т. пл. 140–142°C, $[\alpha]_D^{27}$ 15.3 ($c = 0.2$, MeOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3471 с (OH), 3375 с (NH), 3250 (NH), 2924 с, 1629 ср, 1597 с, 1307 с (SO_2), 1147 с (SO_2), 1091 ($\text{C}=\text{O}$), 555. Спектр ЯМР ^1H (MeOD- d_4), δ , м. д. (J , Гц): 0.79 с (3H, C^8H_3), 1.04 д (1H, C^7H^a , J 9.7), 1.16 с (3H, C^9H_3), 1.7 д. д. (1H, C^4H^a , J 13.8, 4.2, 2.7), 1.84–1.98 м (2H, C^2H , C^5H), 2.00–2.02 м (1H, C^1H), 2.32–2.51 м (2H, C^4H^b , C^7H^b), 2.74–2.85 м (1H, C^{10}H^a), 2.97 д. д. (1H, C^{10}H^b , J 12.3, 6.4), 3.92 д. д. д. (1H, C^3H , J 9.5, 5.0, 4.8), 4.85 с (3H, NH), 6.70 д (2H, $\text{C}^{\text{Ar}}\text{H}$, J 8.6), 7.52 д (2H, $\text{C}^{\text{Ar}}\text{H}$, J 8.6). Спектр ЯМР ^{13}C (MeOD- d_4), δ_{C} , м. д.: 24.0 (C^8), 27.9 (C^9), 34.3 (C^7), 39.3 (C^6), 39.5 (C^4), 43.2, 44.0 (C^1 , C^5), 47.9 (C^{10}), 53.6 (C^2), 68.1 (C^3), 114.6 (2C^{Ar}), 127.5 (C^{ArS}), 130.2 (2C^{Ar}), 154.1 (C^{ArN}). Найдено, %: С 59.09; Н 7.72; N 8.55; S 9.80. $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: С 59.05; Н 7.74; N 8.61; S 9.85.

4-(N-((1R,2S,3S,5R)-2-Гидрокси-6,6-диметил-2-(трифторметил)бицикло[3.1.1]гептан-3-ил}сульфамоил)бензоламмония хлорид (13г). Выход 88%, бежевый порошок, $[\alpha]_D^{26}$ –57.8 ($c = 0.7$, MeOH), т. разл. 216°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3493 (NH_2), 3391 (OH), 3275 (NHSO_2), 1628 (CONH), 1310, 1150 (SO_2). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м. д. (J , Гц): 0.98 с (3H, C^8H_3), 1.22 с (3H, C^9H_3), 1.34 д (1H, C^7H^a , J

11.0), 1.44 д.д. (1H, C^{4α}H, *J* 13.6, 6.7), 1.72–1.80 м (1H, C⁵H), 1.95–2.06 м (1H, C^{4β}H), 2.15–2.30 м (2H, C¹H, C^{7β}H), 4.02 д.д. (1H, C³H, *J* 9.9, 6.9), 7.46 д (2H, C^{Ar}H, *J* 8.3), 7.97 д (2H, C^{Ar}H, *J* 8.3). Спектр ЯМР ¹³C (CD₃OD), δ_C, м. д.: 23.7 (C⁸), 27.8 (C⁷), 28.2 (C⁹), 36.6 (C⁴), 40.1 (C⁶), 41.1 (C⁵), 49.5 (C¹), 55.4 (C³), 82.3 к (C², *J*_F 24.3), 124.0 (2C^{Ar}), 127.3 к (C¹⁰, *J*_F 287.5), 130.3 (2C^{Ar}), 138.1 (C^{ArS}), 142.3 (C^{ArN}). Спектр ЯМР ¹⁹F (CD₃OD), δ_F, м. д.: –71.6 (CF₃). Найдено, %: С 46.36; Н 5.34; N 6.77; S 7.70. C₁₆H₂₁F₃N₂O₃S·HCl. Вычислено, %: С 46.32; Н 5.35; N 6.75; S 7.73.

4-(N-((1S,2R,3R,4S,5S)-2-Гидрокси-4,6,6-триметил-2-(трифторметил)бицикло[3.1.1]гептан-3-ил)сульфамоил)бензоламмония хлорид (13д). Выход 87%, бежевый порошок, [α]_D²⁶ –101.0 (*c* = 0.8, MeOH), т. разл. 227°C. ИК спектр, ν, см^{–1}: 3478 (NHС=O), 3387 (OH), 3235 (NHСO₂), 1632 (CONH), 1304, 1155 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.52 д (3H, C¹⁰H₃, *J* 7.2), 1.16 с (3H, C⁸H₃), 1.33 с (3H, C⁹H₃), 1.35 д (1H, C^{7α}H, *J* 11.0), 1.74–1.84 м (2H, C⁵H, C²H), 2.22 т (1H, C¹H, *J* 5.9), 2.32–2.39 м (1H, C^{7β}H), 3.76 т (1H, C³H, *J* 9.6), 6.71 д (2H, C^{Ar}H, *J* 8.5), 7.57 д (2H, C^{Ar}H, *J* 8.5). Спектр ЯМР ¹³C (CD₃OD), δ_C, м. д.: 18.8 (C¹⁰), 24.7 (C⁸), 29.5 (C⁷), 29.9 (C⁹), 40.9 (C⁶), 42.6 (C²), 48.5 (C⁵), 50.5 (C¹), 62.9 (C³), 82.1 к (C⁴, *J*_F 24.3), 114.6 (2C^{Ar}), 127.4 к (C¹⁰, *J*_F 288.6), 130.3 (2C^{Ar}), 136.8 (C^{ArS}), 154.5 (C^{ArN}). Спектр ЯМР ¹⁹F (CD₃OD), δ_F, м. д.: –71.1 (CF₃). Найдено, %: С 47.58; Н 5.62; N 6.50; S 7.41. C₁₇H₂₃F₃N₂O₃S·HCl. Вычислено, %: С 47.61; Н 5.64; N 6.53; S 7.48.

4-(N-((1R,2R,3R,4S)-3-Гидрокси-4,7,7-триметил-3-(трифторметил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)сульфамоил)бензоламмония хлорид (13е). Выход 87%, бежевый порошок, [α]_D²⁶ 62.7 (*c* = 1.0, MeOH), т. разл. 225°C. ИК спектр, ν, см^{–1}: 3536 (NHС=O), 3408 (OH), 3294 (NHСO₂), 1626 (CONH), 1298, 1150 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.69 с (3H, C⁸H₃), 0.82 с (3H, C¹⁰H₃), 0.99 с (3H, C⁹H₃), 1.06–1.14 м (1H, C⁴H), 1.33–1.59 м (4H, C^{5α}H, C^{5β}H, C^{6α}H, C^{6β}H), 3.92 д (1H, C³H, *J* 4.1), 7.44 д (2H, C^{Ar}H, *J* 8.0), 7.90 д (2H, C^{Ar}H, *J* 8.0). Спектр ЯМР ¹³C (CD₃OD), δ_C, м. д.: 11.5 (C¹⁰), 19.7 (C⁵), 20.5 (C⁸), 21.1 (C⁹), 29.8 (C⁶), 48.5 (C⁷), 50.5 (C⁴), 53.9 (C¹), 65.0 (C³), 83.6 к (C², *J*_F 24.3), 124.3 (2C^{Ar}), 127.4 к (C¹⁰, *J*_F 288.6), 129.2 (2C^{Ar}), 137.8 (C^{ArS}), 142.4 (C^{ArN}). Спектр ЯМР ¹⁹F (CD₃OD), δ_F, м. д.: –69.5 (CF₃). Найдено, %: С 47.65; Н 5.66; N

6.50; S 7.52. C₁₇H₂₃F₃N₂O₃S·HCl. Вычислено, %: С 47.61; Н 5.64; N 6.53; S 7.48.

4-Амино-N-([4-(2-метоксипропан-2-ил)циклогекс-1-ен-1-ил]метил)сульфамоил)бензоламмония хлорид (13ж)¹. Выход 9%, вязкая бесцветная жидкость, [α]_D²⁷ –26.7 (*c* = 0.1, MeOH). ИК спектр, ν, см^{–1}: 3466 ш. ср (NH), 3273 ср (NH), 2924 с, 1629 с, 1597 с (C=C), 1502, 1460, 1309 с (SO₂), 1149 с (SO₂), 1091 ср (C–O), 831, 680. Спектр ЯМР ¹H (MeOD-*d*₄), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.99–1.05 м (1H, C⁷H^α), 1.11 с (6H, C⁸H₃, C⁹H₃), 1.49–1.62 м (1H, C⁵H), 1.66–1.82 м (2H, C⁴H^α, C⁷H^β), 1.82–2.02 м (3H, C⁴H^β, C³H), 3.18 с (3H, OC¹¹H₃), 3.30–3.42 м (2H, C¹⁰H), 4.87 с (3H, NH, NH₂), 5.47–5.56 м (1H, C¹H), 6.70 д (2H, C^{Ar}H, *J* 8.6), 7.51 д (2H, C^{Ar}H, *J* 8.6). Спектр ЯМР ¹³C (MeOD-*d*₄), δ_C, м. д.: 22.4, 22.8 (C⁸, C⁹), 24.6 (C⁷), 27.8 (C⁴), 28.2 (C³), 42.7 (C⁵), 48.9 (OC¹¹H₃), 50.3 (C¹⁰), 78.3 (C⁶), 114.4 (2C^{Ar}), 125.7 (C¹), 128.5 (C^{ArS}), 130.3 (2C^{Ar}), 134.8 (C²), 154.0 (C^{ArN}). Найдено, %: С 60.19; Н 8.05; N 8.29; S 9.39. C₁₇H₂₆N₂O₃S·HCl. Вычислено, %: С 60.15; Н 8.02; N 8.25; S 9.44.

Исследование антимикробной активности. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) соединений определяли методом микроразведения среды в 96-луночных планшетах (Eppendorf, Гамбург, Германия) в соответствии с правилами EUCAST для тестирования чувствительности к противомикробным препаратам [29] в среде Мюллера–Хинтон (MX) для бактерий и в среде RPMI в соответствии с рекомендациями протокола CLSI M27-A3 [30] для клеток дрожжей. Концентрации противомикробных препаратов представляли двухкратные разведения от максимальной концентрации к минимальной – от 2048 до 1 мкг/мл. МПК определяли как наименьшую концентрацию антибиотика, при которой не наблюдалось видимого роста бактерий через 24 ч инкубации.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гребёнкина Ольга Николаевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1982-104X>

Грибков Павел Владимирович, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2923-4620>

¹ Нумерация атомов соединения **13ж** при описании спектров ЯМР для удобства интерпретации сохранена относительно исходного амина **1а** и не совпадает с нумерацией, рекомендованной IUPAC.

Румянцев Роман Валерьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0198-3806>

Лезина Ольга Михайловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6105-5641>

Судариков Денис Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5640-6956>

Рубцова Светлана Альбертовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1224-8751>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность А. Р. Каюмову, Д. Р. Байдамшиной и А. И. Колесниковой (Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета) за проведение исследований по биологической активности соединений.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания (№ 122040600073-3) и при поддержке Научно-образовательного центра мирового уровня «Российская Арктика: новые материалы, технологии и методы исследования» с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Химия» Института химии Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения РАН». Рентгеноструктурное исследование проведено на оборудовании Аналитического центра коллективного пользования Института металлоорганических соединений им. Г. А. Разуваева РАН. Исследование антимикробной активности выполнено в Институте фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Azevedo-Barbosa H., Dias D.F., Franco L.L., Hawkes J.A., Carvalho D.T. // *Mini-Rev. Med. Chem.* 2020. Vol. 20. N 19. P. 2052–2066. doi 10.2174/1389557520666200905125738
2. Mondal S., Malakar S. // *Tetrahedron*. 2020. Vol. 76. N 48. P. 131662. doi 10.1016/j.tet.2020.131662
3. Paduch R., Kandefer-Szerszeń M., Trytek M., Fiedurek J. // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2007. Vol. 55. N 5. P. 315. doi 10.1007/s00005-007-0039-1
4. Соколова А.С., Баранова Д.В., Яровая О.И., Зыбкина А.В., Мордвинова Е.Д., Зайковская А.В., Баев Д.С., Толстикова Т.Г., Щербаков Д.Н., Пьянков О.В., Максютов Р.А., Салахутдинов Н.Ф. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2023. Т. 72. № 10. С. 2536; Sokolova A.S., Baranova D.V., Yarovaia O.I., Zybikina A.V., Mordvinova E.D., Zaykovskaya A.V., Baev D.S., Tolstikova T.G., Shcherbakov D.N., Ryankov O.V., Maksyutov R.A., Salakhutdinov N.F. // *Russ. Chem. Bull.* 2023. Vol. 72. N 10. P. 2536. doi 10.1007/s11172-023-4056-y
5. Соколова А.С., Баранова Д.В., Яровая О.И., Баев Д.С., Полежаева О.А., Зыбкина А.В., Щербаков Д.Н., Толстикова Т.Г., Салахутдинов Н.Ф. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2019. Т. 68. С. 1041; Sokolova A.S., Baranova D.V., Yarovaia O.I., Baev D.S., Polezhaeva O.A., Zybikina A.V., Shcherbakov D.N., Tolstikova T.G., Salakhutdinov N.F. // *Russ. Chem. Bull.* 2019. Vol. 68. N 5. P. 1041. doi 10.1007/s11172-019-2517-0
6. Гребёнкина О.Н., Лезина О.М., Измest'ев Е.С., Рубцова С.А., Кучин А.В. // *ЖОрХ*. 2020. № 3. С. 395; Grebyonkina O.N., Lezina O.M., Izmet'sev E.S., Rubtsova S.A., Kutchin A.V. // *Russ. J. Org. Chem.* 2020. Vol. 56. N 3. P. 405. doi 10.1134/s1070428020030070
7. Гребёнкина О.Н., Субботина С.Н., Лезина О.М., Рубцова С.А., Кучин А.В. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2022. Т. 71. № 1. С. 173; Grebyonkina O.N., Subbotina S.N., Lezina O.M., Rubtsova S.A., Kutchin A.V. // *Russ. Chem. Bull.* 2022. Vol. 71. N 1. P. 173. doi 10.1007/s11172-022-3393-6
8. Yusuff N., Doré M., Joud C., Visser M., Springer C., Xie X., Herlihy K., Porter D., Touré B.B. // *ACS Med. Chem. Lett.* 2012. Vol. 3. N 7. P. 579. doi 10.1021/ml300095a
9. Johnson B.M., Shu Y.-Z., Zhuo X., Meanwell N.A. // *J. Med. Chem.* 2020. Vol. 63. N 12. P. 6315. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b01877
10. Gupta S.P. // *Lett. Drug Des. Discov.* 2019. Vol. 16. N 10. P. 1089. doi 10.2174/1570180816666190130154726
11. Isanbor C., O'Hagan D. // *J. Fluor. Chem.* 2006. Vol. 127. N 3. P. 303. doi 10.1016/j.jfluchem.2006.01.011
12. Hagmann W.K. // *J. Med. Chem.* 2008. Vol. 51. N 15. P. 4359. doi 10.1021/jm800219f
13. Senthamarai T., Murugesan K., Schneidewind J., Kalevaru N.V., Baumann W., Neumann H., Kamber P.C.J., Beller M., Jagadeesh R.V. // *Nat. Commun.* 2018. Vol. 9. N 1. P. 4123. doi 10.1038/s41467-018-06416-6
14. Abraham R.J., Jones-Parry R., Giddings R.M., Guy J., Whittaker D. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. 1998. N 4. P. 643. doi 10.1039/a707911g
15. Petrova P.A., Sudarikov D.V., Frolova L.L., Rumyantsev R.V., Rubtsova S.A., Kutchin A.V. // *Molecules*. 2022. Vol. 27. N 20. P. 7068. doi 10.3390/molecules27207068

16. Банина О.А., Сударииков Д.В., Крымская Ю.В., Фролова Л.Л., Кучин А.В. // ХПС. 2015. № 2. С. 231; *Banina O.A., Sudarikov D.V., Krymskaya Yu.V., Frolova L.L., Kuchin A.V.* // Chem. Nat. Compd. 2015. Vol. 51. N 2. P. 261. doi 10.1007/s10600-015-1257-0
17. *Bain J.P.* // J. Am. Chem. Soc. 1946. Vol. 68. N 4. P. 638. doi 10.1021/ja01208a032
18. *Akgun B., Hall D.G.* // Angew. Chem. Int. Ed. 2016. Vol. 55. N 12. P. 3909. doi 10.1002/anie.201510321
19. Дырхеева Н.С., Ильина И.В., Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф., Лаврик О.И. // Изв. АН. Сер. хим. 2023. Т. 72. № 10. С. 2525; *Dyrkheeva N.S., Ilyina I.V., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F., Lavrik O.I.* // Russ Chem Bull. 2023. Vol. 72. N 10. P. 2525. doi 10.1007/s11172-023-4055-z
20. *Grošelj U., Meden A., Stanovnik B., Svete J.* // Tetrahedron: Asym. 2007. Vol. 18. N 23. P. 2746. doi 10.1016/j.tetasy.2007.11.012
21. *Danish M., Raza M.A., Rani H., Akhtar A., Arshad M.N., Asiri A.M.* // J. Mol. Struct. 2021. Vol. 1241. P. 130608. doi 10.1016/j.molstruc.2021.130608
22. SAINT, Data Reduction and Correction Program; Bruker AXS: Madison, WI, 2012
23. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. (A). 2015. Vol. 71. N 1. P. 3. doi 10.1107/S2053273314026370
24. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. N 1. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
25. *Krause L., Herbst-Irmer R., Sheldrick G.M., Stalke D.* // J. Appl. Crystallogr. 2015. Vol. 48. N 1. P. 3. doi 10.1107/S1600576714022985
26. *Spek A.L.* // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. N 1. P. 9. doi 10.1107/S2053229614024929
27. *Schreib B.S., Carreira E.M.* // J. Am. Chem. Soc. 2019. Vol. 141. N 22. P. 8758. doi 10.1021/jacs.9b03998
28. *Wang G.-B., Wang L.-F., Li C.-Z., Sun J., Zhou G.-M., Yang D.-C.* // Res. Chem. Intermed. 2012. Vol. 38. N 1. P. 77. doi 10.1007/s11164-011-0327-6
29. *Leclercq R., Cantón R., Brown D.F.J., Giske C.G., Heisig P., MacGowan A.P., Mouton J.W., Nordmann P., Rodloff A.C., Rossolini G.M., Soussy C.-J., Steinbakk M., Winstanley T.G., Kahlmeter G.* // Clin. Microbiol. Infect. 2013. Vol. 19. N 2. P. 141. doi 10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x
30. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts: Approved Standard / Ed. J.H. Rex. Wayne: CLSI, 2008.

New Polyfunctional *N*-Terpenyl-4-aminobenzenesulfonamides

O. N. Grebyonkina^a, P. A. Petrova^a, P. V. Gribkov^a, R. V. Rumyantsev^b,
O. M. Lezina^{a,*}, D. V. Sudarikov^a, and S. A. Rubtsova^a

^a *Institute of Chemistry, Federal Research Center
“Komi Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences”,
Syktyvkar, 167000 Russia*

^b *G. A. Razuvaev Institute of Organometallic Chemistry of the Russian Academy of Sciences,
Nizhny Novgorod, 603950 Russia
e-mail: lezina-om@yandex.ru

Received May 3, 2024; revised June 21, 2024; accepted June 24, 2024

By the reaction of polyfunctional pinane and bornane amines, including fluorine-containing ones, with *N*-acetyl-sulfanyl chloride and subsequent removal of the terminal acyl group with thionyl chloride, new optically active sulfonamides were obtained in yields of 38–98%. Data from X-ray diffraction analysis of fluorine-containing sulfonamide with bornane structure are presented. It was shown that the resulting compounds exhibit weak antimicrobial activity.

Keywords: (–)-β-pinene, fluorine-containing monoterpenoid, amines, sulfonamide, streptocide, antimicrobial activity

ОСОБЕННОСТИ ИОДМЕТИЛИРОВАНИЯ S-СИЛИЛОРГАНИЛПРОИЗВОДНЫХ МЕРКАПТОАЗОЛОВ α -ИОДКЕТОНАМИ

© 2024 г. Н. О. Ярош¹, Л. В. Жилицкая^{1,*}, И. А. Дорофеев¹

¹ Иркутский институт химии имени А. Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук,
Иркутск, 1664033 Россия

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

Поступило в редакцию 5 апреля 2024 г.

После доработки 12 июня 2024 г.

Принято к печати 14 июня 2024 г.

Реакцией иодметилирования 2/3-[диметил(фенил)силилметилтио]-1,3-бензимидазола или -1,2,4-триазола α -иодкетонами алифатического и ароматического рядов в отсутствие основных сред и растворителей получены неизвестные ранее соли на основе 2/3-меркаптоазолиевых катионов. Реакция 2-[диметил(фенил)силилметилтио]-1,3-бензоксазола с α -иодкетонами приводит к бис(бензоксазол-2-ил)дисульфоний-производным.

Ключевые слова: 2-[диметил(фенил)силилметилтио]-1,3-бензимидазол, 2-[диметил(фенил)силилметилтио]-1,3-бензоксазол, 3-[диметил(фенил)силилметилтио]-1,2,4-триазол, иодметилирование, дисульфоний-дикаатионы, трииодиды

DOI: 10.31857/S0044460X24030113, **EDN:** FYFZIM

ВВЕДЕНИЕ

Недавно нами была изучена реакция кватернизации S-органисилилмеркаптобензотиазола α -иодкетонами с алифатическим, ароматическим и гетероароматическим заместителями [1]. Благодаря высокой реакционной способности связи C–I в иодкетонах алкилирование и образование продуктов протекает в условиях «зеленой» химии (в отсутствие основных сред, растворителей и катализаторов). Эта реакция легла в основу метода синтеза новых серосодержащих кремнийорганических солей – трииодидов на основе 2-меркаптобензотиазолиевых катионов. Обоснованность получения солевых форм определяется растущим интересом к солям гетероциклических соединений и широким диапазоном их применения: от ионных жидкостей [2], поверхностно-активных антисептиков, сельскохозяйственных химикатов [3–5], катализаторов [4, 5] до реагентов и прекурсоров в органическом,

элементоорганическом и фармацевтическом синтезе [6–9]. К началу наших исследований сведения об исчерпывающем алкилировании других кремнийорганических производных меркаптоазолов, а именно 2-меркаптобензимидазола, 2-меркаптобензоксазола и 3-меркапто-1,2,4-триазола в отсутствие основных сред и растворителей, отсутствуют. Внимание к этим производным предопределено их ценными свойствами. Приведем лишь несколько опубликованных примеров биологической активности этих производных [10–16]. Их кремнийорганические производные являются ценными реагентами [17] и строительными блоками в синтезе силатранов, оказывающих эффективное инсектицидное и нематоцидное действие [18], силесквioxанов, обладающих избирательной сорбционной активностью по отношению к золоту, палладию, платине в высших степенях окисления [19]. Исходя из этого, получение и изучение свойств гетероциклических соединений с различным сочетанием функций, обуславливающих

предпосылки для конструирования соединений с практически полезными свойствами, является важным направлением современного органического и кремнийорганического синтеза.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основной путь синтеза кремнийорганических производных меркаптоазолов основан на реакции каталитического S-алкилирования меркаптоазолов или их S-натриевых солей с триорганил(хлоралкил)-силанами в системе бензол–ДМФА [20, 21] или (иодметил)силанами в присутствии или в отсутствие основных сред без катализатора [17, 22].

Цель настоящего исследования – изучение реакций исчерпывающего алкилирования кремнийорганических меркаптопроизводных бензазолов и триазолов в одну препаративную стадию и получение иодидных солей на их основе. Для этого синтезированы кремнийорганические меркаптопроизводные бензазолов и триазола **1а–в** взаимодействием коммерчески доступных 2-меркаптобензимидазола, 2-меркаптобензоксазола и 3-меркапто-1,2,4-триазола с 1-(иодметил)диметил(фенил)силаном в присутствии мягкого основания (2,4,6-триметилпиридина) без растворителя в течение 3–5 ч [17] (схема 1). Роль растворителя выполнял кремнийорганический алкилирующий агент.

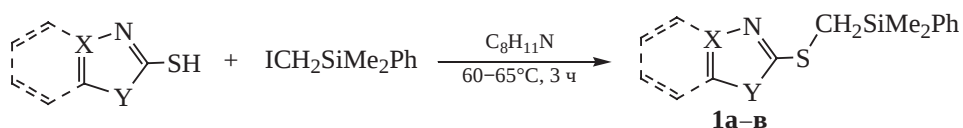
Основываясь на предложенном нами методе получения кремнийорганических трииодидов на основе 2-меркаптобензотиазола [1], соединения **1а–в** были вовлечены в реакцию алкилирования с α -иодкетонами, содержащими алкильный и ароматический заместители.

Взаимодействие 2-[диметил(фенил)силилметилтио]-1,3-бензимидазола **1а** с 1-иод-пропан-2-оном **2а** в соотношении 1:2 в отсутствие растворителя и основания при комнатной температуре приводит к

образованию (по данным УФ спектроскопии) смеси моно- и трииодидов 2-[диметил(фенил)силилметилтио]-1,3-бис(2-оксопропил)бензимидазолия **3а** и **4а** в одну препаративную стадию (схема 2). Полная конверсия реагентов достигается за 14 ч. В отсутствие растворителя смесь гомогенизируется за счет исходного иодкетона. Трииодид-анион соли **4а** формируется из иодид-аниона соли **3а** и молекулярного иода, генерируемого в реакционной смеси *in situ* при частичном восстановлении исходного иодметилкетона выделившимся в процессе алкилирования иодоводородом. Как было показано ранее, разделение смеси моно- и трииодидов не вызывает затруднений [23, 24] вследствие существенного различия их растворимости в ацетоне. При его добавлении к реакционной смеси моноиодиды легко осаждаются, что позволяет выделить их в чистом виде. Введение же в органическую молекулу атома кремния изменяет растворимость соединений, что не позволяет разделить моно- и трииодиды **3а** и **4а**, поэтому смесь продуктов далее обрабатывали молекулярным иодом. Выход соли **4а** составил 59% (схема 2).

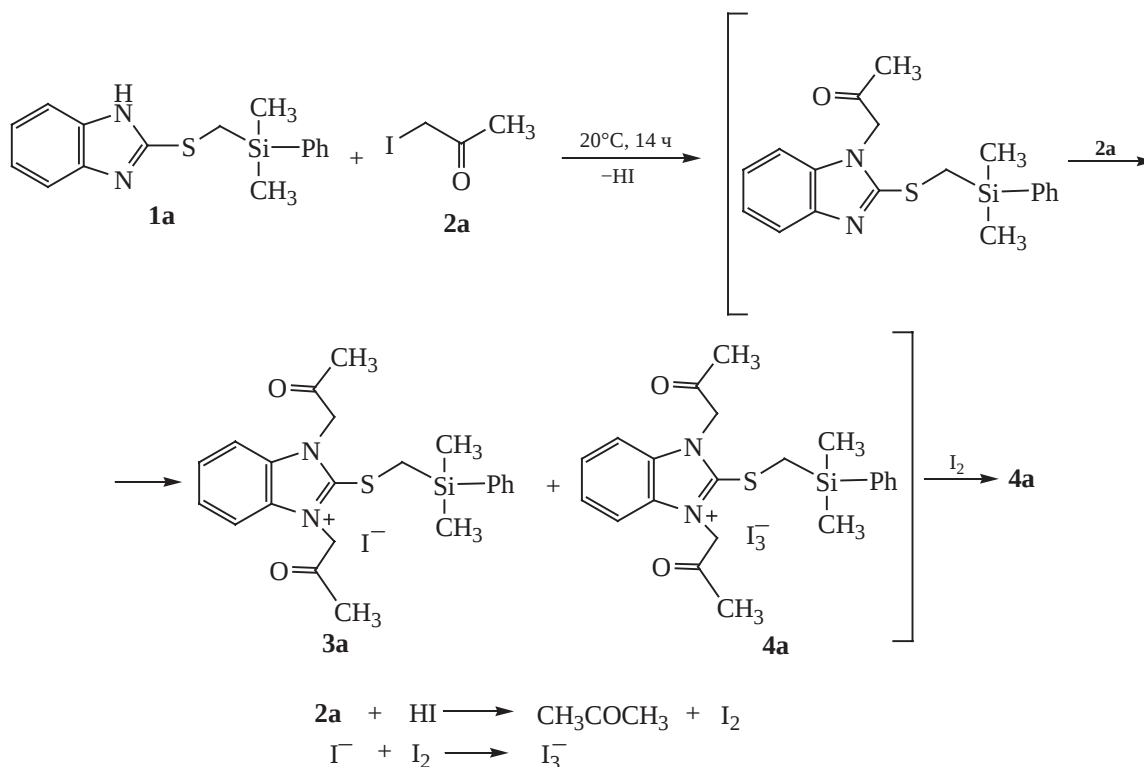
Реакция протекает по пиррольному и пиридиновым атомам азота, о чем свидетельствует появление в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C дополнительных сигналов, отвечающих новым группировкам CH_2 в соединении **4а**. В спектре ^1H – ^{13}C НМВС сигналу атома углерода метиленового фрагмента у атома азота при 56.56 м. д. отвечает дублет с центром при 5.91 м. д., соответствующий протонам метиленового фрагмента ($^1J_{\text{HC}}$ 149.1 Гц). Кроме того, сигнал протонов CH_2 -группы при атоме азота дает кросс-пики с сигналами углерода при 133.15, 152.73 и 199.42 м. д., отвечающие атомам углерода $\text{C}^{8,9}$ и C^2 бензимидазольного цикла и карбонильной группы соответственно. В спектре также присутствует сигнал протона метиленового фрагмента при атоме серы (2.76 м. д.), коррелирующий с сигналами

Схема 1.



X = C, Y = NH (**а**), O (**б**); X = N, Y = NH (**в**).

Схема 2.



углерода при 135.90 и 152.73 м. д., отвечающими атомам углеродам C^i фенильного заместителя при атоме кремния и C^2 бензимидазольного фрагмента.

Во избежание образования смеси иодидов взаимодействие бензимидазола **1a** с 2-иод-1-*n*-толил-этан-1-оном **2b** проводили в присутствии элементарного иода (схема 3). Реакция N-1,3-диалкилирования 2-меркаптопроизводного бензимидазола с иод-метилкетонем **2b** протекает аналогично. Выход трииодида 2-[диметил(фенил)силилметилтио]-1,3-бис[2-(4-метилфенил)-2-оксоэтил]бензимидазолия **4b** составил 56%.

При замене бензимидазольного фрагмента в соединении **1a** на бензоксазольный алкилирование по атому азота становится минорным процессом. При взаимодействии 2-[диметил(фенил)силилметилтио]1,3-бензоксазола **1b** с иодкетонем **2a** в аналогичных условиях трииодид 2-[диметил(фенил)силилметилтио]3-(2-оксопропил)-1,3-бензоксазолия **5** образуется с незначительным выходом (12%). Основным соединением неожиданно оказался продукт, не

содержащий кремнийорганический фрагмент, а именно полииодид 1,2-бис(бензоксазол-2-ил)-1,2-бис[(4-метилфенил)-2-оксоэтил]дисульфоний-дicationa **6a** (схема 4). Его физико-химические характеристики совпали с таковыми для синтезированного нами ранее по реакции 2-меркаптобензоксазола или ди(2-бензоксазолил)дисульфида с 1-иод-пропан-2-оном [25]. Разделить иодиды **5** и **6a** удалось с помощью колоночной хроматографии.

Бензоксазол **1b** с 2-иод-1-*n*-толил-этан-1-оном **2b** в этих условиях не реагирует. При повышении температуры реакции соединения **1b** с кетоном **2b** до 45°C полная конверсия достигается за 20 ч. Однако в этих условиях продукт N-алкилирования зафиксирован лишь в следовых количествах, основным продуктом являлся неизвестный ранее полииодид 1,2-бис(бензоксазол-2-ил)-1,2-бис[(4-метилфенил)-2-оксоэтил]дисульфоний-дicationa **6b** (схема 5).

Образование дикатиона **6b** подтверждается наличием в спектре $^1H-^{13}C$ НМВС соединения **6b** углеродного сигнала метиленового фрагмента у

Схема 3.

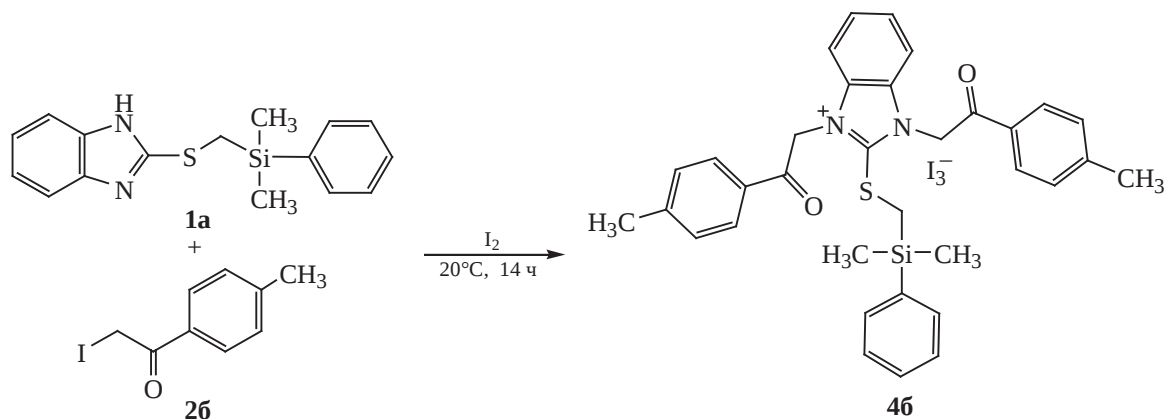


Схема 4.

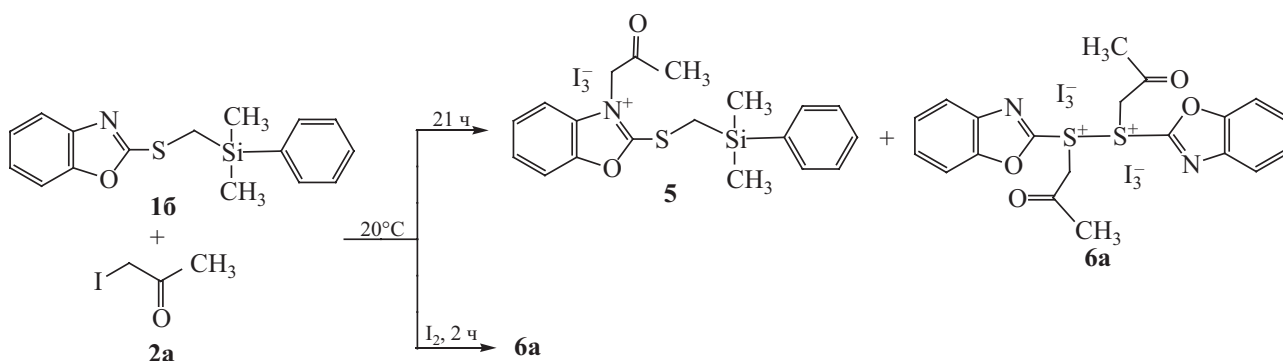
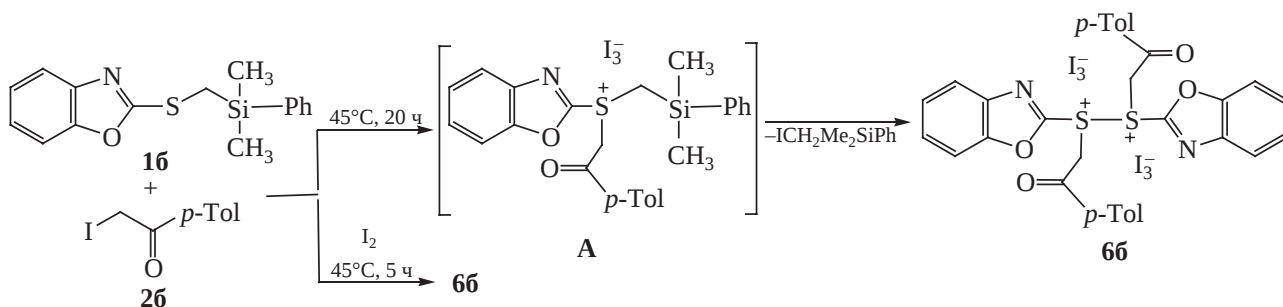


Схема 5.



атома серы при 48.79 м. д., коррелирующего с дублетом при 5.49 м. д., соответствующим протонам CH_2 -группы ($^1J_{HC}$ 140.0 Гц). Кроме того, сигнал протонов метиленовой группы при атоме серы (5.49 м. д.) дает кросс-пики с сигналами углерода

при 132.50, 158.48 и 191.76 м. д., отвечающими атомам углерода C^1 -толильного заместителя, C^2 бензимидазольного фрагмента и карбонильной группы соответственно. При этом отсутствует корреляция протонов метиленового фрагмента с атомом углерода

C⁹ бензоксазольного цикла. Кроме того, в данных элементного анализа соединений **6a** и **6b** отсутствует кремний. Все эти сведения подтверждают направление алкилирования по атому серы и образование S–S-дикатионных систем.

Образование продуктов S-алкилирования **6a** и **6b**, вероятно, связано с более высокой электроотрицательностью атома кислорода в бензоксазольном фрагменте. Атом кислорода оттягивает на себя электронную плотность, снижая нуклеофильность атома азота, и реакция бензоксазольного производного **1b** с иодкетонами частично протекает по атому серы с образованием неустойчивой сульфониевой соли (аддукт А), которая далее при элиминировании иодметилсилана превращается в полииодид **6b** с выходом 23% (схема 4). Низкий выход продукта реакции связан с расходом исходного иодметилкетона на образование трииодид-аниона вследствие протекания *in situ* параллельных реакций олигомеризации, превращений с кетоном, особенно при длительном нагревании на свету, и образования молекулярного иода (схема 6) [26]. Появление молекулярного иода в реакционной смеси приводит к образованию три-

иодид-анионов. Последние, как показали квантово-химические расчеты, стабилизируют дисульфоний-дикатионы [27]. Вероятно, наличие в реакционной смеси достаточного количества молекулярного иода, образующегося при восстановлении α-иодкетона иодоводородом, возникает также вследствие повышенной СН-кислотности метиленового фрагмента исходного соединения **1b**.

Для увеличения выхода продукта реакция алкилирования проведена в присутствии элементного иода (схема 5). Выход соли **6b** составил 49%.

Реакция 3-[диметил(фенил)силилметилтио]-1,2,4-триазола **1b** с α-иодкетонами **2a**, **б** протекает аналогично взаимодействию бензимидазола **1a**. Кетоалкилирование проходит исчерпывающе по двум атомам азота с образованием смеси моно- и трииодида 3-[диметил(фенил)силилметилтио]-2,4-бис(2-оксопропил)-1,2,4-триазолия **7a**, **8a** и 3-[диметил(фенил)силилметилтио]-2,4-бис[2-(4-метилфенил)-2-оксоэтил]-1,2,4-триазолия **7б**, **8б**, которые обрабатывали молекулярным иодом в ацетоне, получая соответствующие трииодиды триазолия **8a**, **б** с выходом 51 и 48% (схема 7).

Схема 6.

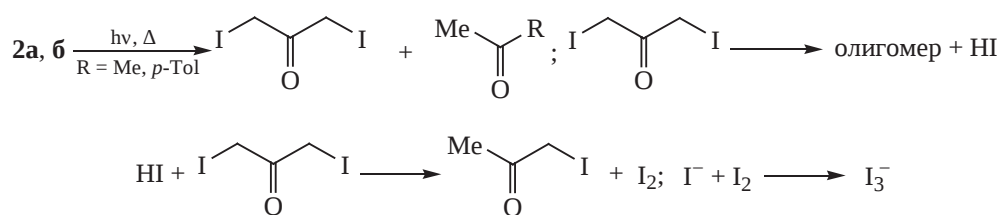
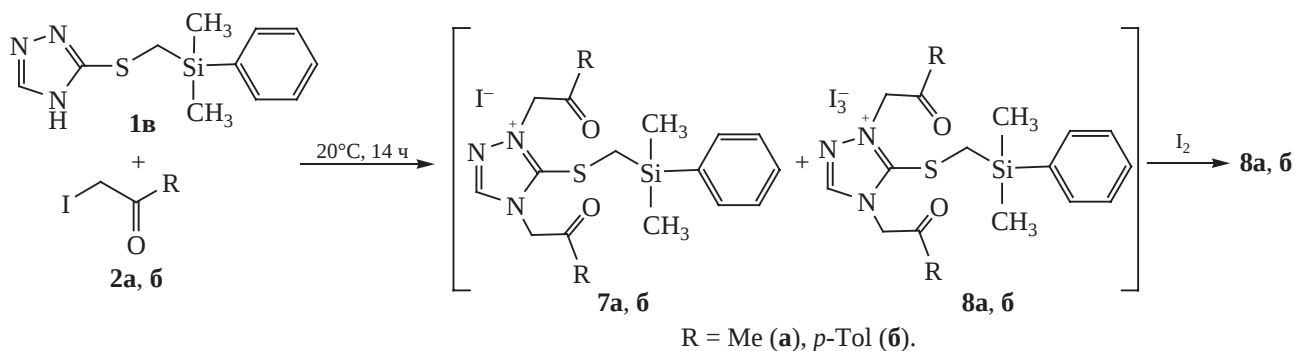


Схема 7.



Соединения **4а, б, 5** представляют собой темно-красные порошки, растворимые в хлороформе. Полииодиды **6а, б** и **8а, б** – темно-красные масла, растворимые в ацетоне и хлороформе соответственно. Соединения **8а, б** можно отнести к кремнийорганическим ионным жидкостям на основе триазолиевых катионов, которые могут найти применение в качестве ПАВ, растворителей органических, биоорганических и неорганических веществ [28, 29]. Состав и строение соединений **4а, б, 5, 6а, б** и **8а, б** подтверждены данными элементного анализа, ЯМР и УФ спектроскопии. В УФ спектрах синтезированных соединений наблюдаются характерные для аниона I_3^- полосы поглощения в области 191–192 и 360–362 нм [30].

ВЫВОДЫ

Таким образом, иодметилированием S-силилорганилпроизводных меркаптоазолов с органическими α -иодкетонами в мягких условиях в отсутствие растворителей и оснований получены полииодиды органических и кремнийорганических меркаптопроизводных бензозолов и триазолов. Показано, что направление алкилирования зависит от природы гетероцикла. В случае кремнийсодержащего 2-меркаптобензоксазола алкилирование протекает преимущественно с формированием кислородсодержащих гетероциклических S–S-дикатионных систем.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H , ^{13}C , ^{29}Si регистрировали на приборе Bruker DPX-400 (Германия) с рабочими частотами 400.13 (1H), 100.61 (^{13}C), 79.5 (^{29}Si) МГц соответственно. В качестве растворителей использовали $CDCl_3$ или Me_2CO-d_6 . Химические сдвиги приведены относительно остаточных сигналов дейтерорастворителя. Отнесение сигналов 1H и ^{13}C в спектрах выполнено методами 2D гетероядерной корреляции НМВС- gr ^{13}C – 1H . УФ-спектры записаны на спектрометре UV-Vis Lambda 35 в MeCN. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе Thermo Scientific Flash 2000 (Великобритания). Содержание иода определено меркурометрическим методом объемного анализа. Температуры плавления определены на приборе Micro-Hot-Stage PolyTherm A (Германия). Ход реакций контролировали по данным ЯМР 1H , ^{13}C и

методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 (элюент – ацетон, хлороформ, визуализация хроматограмм парами иода).

1-(Иодметил)диметил(фенил)силан **2а** получен ранее [32].

Взаимодействие 2/3-меркаптопроизводных бензимидазола, -бензоксазола, -1,2,4-триазола с 1-(иодметил)диметил(фенил)силаном (общая методика). Смесь 0.012 моля 2/3-меркаптопроизводного бензимидазола, бензоксазола или -1,2,4-триазола, 0.012 моля 1-(иодметил)диметил(фенил)силана и 0.012 моля 2,4,6-триметилпиридина перемешивали при температуре 60–65°C 3 ч до полной конверсии 2-меркаптоазолов. Затвердевшую реакционную массу растворяли в 10 мл ацетона. Соль отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром. Растворители из фильтрата удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в ацетоне и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя ацетон в качестве элюента. После испарения растворителя твердый остаток соединений **1а–в** сушили в вакууме. Физико-химические характеристики соединений **1а–в** совпадали с литературными данными [17].

Взаимодействие меркаптопроизводных 1а–в с иодметилкетонами 2а, б (общая методика). Смесь 2.00 ммоль кремнийорганических производных меркаптоазолов **1а, в** и 4.00 ммоль **1б** и 4.00 ммоль иодкетона **2а, б** перемешивали при комнатной температуре (для соединений **1а, в**) и при 45°C (для соединения **1б**) в течение 14–21 ч. Смесь продуктов (**3а, б** и **4а, б**), (**7а, б** и **8а, б**) перемешивали с 2 ммоль элементного иода. По окончании реакции остаток осаждали 35 мл гексана, промывали охлажденным диэтиловым эфиром и сушили в вакууме. Смесь продуктов **5** и **6а** разделяли колоночной хроматографией (элюент – хлороформ, ацетон). После испарения растворителя твердый остаток соединений **5** и **6а** сушили в вакууме.

Триодид 2-[диметил(фенил)силилметилтио]-1,3-бис(2-оксопропил)бензимидазолия (4а). Выход 0.93 г (59%), темно-красный порошок, т. пл. 144–145°C. Спектр ЯМР 1H (ацетон- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 0.50 с (6H, CH_3), 2.46 с (6H, $COCH_3$), 2.76 с (2H, SCH_2), 5.91 с (4H, CH_2N), 7.42–7.50 м (3H, Ph), 7.62–7.69 м (2H, Ph), 7.70–7.76 м (2H, Ph), 7.93–8.00 м (2H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ_C , м. д.: –3.53 (CH_3), 22.03 (CH_2S), 27.71 ($COCH_3$), 56.56 (NCH_2),

114.28 ($C^{4,7}$), 128.58 (C^m), 129.07 ($C^{5,6}$), 130.99 (C^p), 133.15 ($C^{8,9}$), 134.69 (C^o), 135.90 (C^i), 152.73 (C^2), 199.42 (CO). Спектр ЯМР ^{29}Si (ацетон- d_6): δ_{Si} –2.0 м. д. УФ спектр (CH_3CN), λ_{max} , нм: 292, 362. Найдено, %: C 33.14; H 3.40; I 47.74; N 3.27; S 4.15; Si 3.46. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{I}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{SSi}$. Вычислено, %: C 33.35; H 3.44; I 48.05; N 3.54; S 4.04; Si 3.54.

Триодид 2-[диметил(фенил)силилметилтио]-1,3-бис[2-(4-метилфенил)-2-оксоэтил]бензимидазолия (4б). Выход 1.06 г (56%), темно-красный порошок, т. пл. 123–125°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.42 с (6H, SiCH_3), 2.46 с (6H, CH_3), 2.84 с (2H, SCH_2), 5.96 с (4H, CH_2N), 7.28–7.78 м (13H, Ar), 8.05 д (4H, CH-Tol, $^3J_{\text{HH}}$ 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: –2.37 (SiCH_3), 19.33 (CH_2S), 22.69 (CH_3), 51.82 (NCH_2), 114.20 ($C^{4,7}$), 128.89 (C^m), 128.97 ($C^{5,6}$), 129.83 (C_{Tol}), 130.56 (C^p), 133.78 (C_{Tol}), 134.46 ($C^{8,9}$), 134.60 (C^o), 135.58 (C^i), 139.28 (C_{Tol}), 144.40 (C_{Tol}), 154.97 (C^2), 192.21 (CO). Спектр ЯМР ^{29}Si (CDCl_3): δ_{Si} –2.4 м. д.. УФ спектр (CH_3CN), λ_{max} , нм: 291, 362. Найдено, %: C 43.01; H 3.44; I 41.14; N 3.07; S 3.51; Si 2.66. $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{I}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{SSi}$. Вычислено, %: C 43.24; H 3.74; I 40.31; N 2.97; S 3.39; Si 2.97.

Триодид 2-[диметил(фенил)силилметилтио]-3-(2-оксопропил)-1,3-бензоксазолия (5). Выход 0.18 г (12%), темно-красный порошок, т. пл. 118–119°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.65 с (6H, SiCH_3), 2.61 с (3H, CH_3), 3.12 с (2H, SCH_2), 5.48 с (2H, CH_2), 7.11 д. д (1H, H^5 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.0, 8.1 Гц), 7.43–7.54 м (2H, $\text{H}^{4,6}$), 7.72 д (1H, H^7 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: –3.58 (SiCH_3), 17.86 (SCH_2), 27.60 (CH_3), 51.50 (NCH_2), 108.81 (C^4), 110.47 (C^7), 123.26 (C^6), 124.42 (C^5), 128.51 (C^o), 129.55 (C^p), 133.93 (C^m), 134.18 (C^i), 136.17 (C^9), 142.71 (C^8), 179.82 (C^2), 195.31 (C=O). Спектр ЯМР ^{29}Si (CDCl_3): δ_{Si} –2.1 м. д. УФ спектр (CH_3CN), λ_{max} , нм: 292, 361. Найдено, %: C 30.49; H 2.81; I 50.76; N 1.87; S 4.10; Si 3.99. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{I}_3\text{NO}_2\text{SSi}$. Вычислено, %: C 30.95; H 3.01; I 51.64; N 1.90; S 4.35; Si 3.81.

Полиодид 1,2-бис(бензоксазол-2-ил)-1,2-бис[(4-метилфенил)-2-оксоэтил]дисульфоний-диканиона (6б). Выход 0.65 г (49%), темно-красное масло. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 2.44 с (3H, CH_3), 5.49 с (2H, CH_2), 7.13–7.21 м (3H, H-Ph), 7.28–7.38 м (1H, H-Ph), 7.30 д (2H, H^o , $^3J_{\text{HH}}$ 7.8 Гц), 7.42 д (2H, H^m , $^3J_{\text{HH}}$ 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ_{C} , м. д.: 21.60 (CH_3), 48.79 (NCH_2), 109.97

(C^4), 110.34 (C^7), 123.13, 124.64 ($C^{5,6}$), 129.11 (C^o), 130.29 (C^9), 130.32 (C^m), 132.50 (C^i), 143.57 (C^8), 145.86 (C^p), 158.48 (C^2), 191.76 (C=O). УФ спектр (CH_3CN), λ_{max} , нм: 292, 362. Найдено, %: C 28.49; H 1.81; I 56.76; N 2.17; S 4.78. $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{I}_6\text{O}_4\text{N}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: C 28.94; H 1.97; I 57.33; N 2.11; S 4.83.

Триодид 3-[диметил(фенил)силилметилтио]-2,4-бис(2-оксопропил)-1,2,4-триазолия (8а). Выход 0.75 г (51%), темно-красное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.44 с (6H, CH_3), 2.45 с (6H, COCH_3), 2.78 с (2H, SCH_2), 5.27 с (2H, CH_2N), 5.52 с (2H, CH_2N), 7.37–7.48 м (5H, Ph), 9.79 с (1H, CH^5). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: –3.09 (SiCH_3), 18.02 (CH_2S), 28.46, 28.52 (COCH_3), 56.56, 62.02 (NCH_2), 128.36 (C^m), 130.30 (C^p), 134.16 (C^o), 135.00 (C^i), 145.60 (C^5), 158.06 (C^2), 196.54 (CO). Спектр ЯМР ^{29}Si (CDCl_3): δ_{Si} –3.1 м. д. УФ спектр (CH_3CN), λ_{max} , нм: 292, 362. Найдено, %: C 26.84; H 3.44; I 50.74; N 5.37; S 4.55; Si 3.46. $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{I}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{SSi}$. Вычислено, %: C 27.47; H 3.25; I 51.22; N 5.65; S 4.31; Si 3.78.

Триодид 3-[диметил(фенил)силилметилтио]-2,4-бис[2-(4-метилфенил)-2-оксоэтил]-1,2,4-триазолия (8б). Выход 0.82 г (48%), темно-красное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.47 с (6H, SiCH_3), 2.46 с (3H, CH_3), 2.47 с (3H, CH_3), 2.80 с (2H, SCH_2), 5.88 с (2H, CH_2N), 6.11 с (2H, CH_2N), 7.35–7.40 м (5H, Ph, CH-Tol), 7.53 д (2H, CH-Tol, $^3J_{\text{HH}}$ 7.9 Гц), 7.87 д (2H, CH-Tol, $^3J_{\text{HH}}$ 7.9 Гц), 7.94–7.99 м (4H, Ph, CH-Tol), 9.89 с (1H, CH^5). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: –3.12 (SiCH_3), 18.14 (CH_2S), 22.09, 22.06 (CH_3), 54.21, 59.58 (NCH_2), 128.35 (C_{Tol}), 129.02 (C^p_{Ph}), 130.21, 130.27, 133.74 ($C_{\text{Ph,Tol}}$), 146.36, 146.72, 146.93 ($C^i_{\text{Ph,Tol}}$), 144.14 (C^p_{Tol}), 151.79 (C^2), 187.20, 187.22 (CO). Спектр ЯМР ^{29}Si (CDCl_3): δ_{Si} –2.5 м. д. УФ спектр (CH_3CN), λ_{max} , нм: 291, 362. Найдено, %: C 38.74; H 3.44; I 42.74; N 4.47; S 3.55; Si 3.26. $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{I}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{SSi}$. Вычислено, %: C 38.90; H 3.60; I 42.52; N 4.69; S 3.58; Si 3.14.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

БЛАГОДАРНОСТЬ

Исследования выполнены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН. Авторы выражают благодарность Зинченко С.В. за снятие двумерных спектров НМВС ^1H – ^{13}C .

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ярош Н.О., Жилицкая Л.В., Дорофеев И.А. // ЖОХ. 2023. Т. 93. С. 226; Yarosh N.O., Zhilitskaya L.V., Dorofeev I.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2023. Vol. 93. P. 286. doi 10.1134/S1070363223020081
2. Сиваев И.Б. // ХГС. 2017. Т. 53. С. 638; Sivaev I.B. // Chem. Heterocycl. Compd. 2017. Vol. 53. P. 638. doi 10.1007/s10593-017-2106-9
3. Zhang T.H., He H.X., Du J.L., He Z.J., Yao S. // Molecules. 2018. Vol. 23. P. 2011. doi 10.3390/molecules23082011
4. Singh A., Chopra H.K. // Tetrahedron: Asym. 2017. Vol. 28. P. 414. doi 10.1016/j.tetasy.2017.02.008
5. Haifei Z., Dongmei L., Tingting K., Ye W., Xiaoxiang Z., Xinbao Z. // Chin. J. Org. Chem. 2016. Vol. 36. P. 1104. doi 10.6023/cjoc201511019
6. Chourasiya S.S., Kathuria D., Singh S., Sonawane V.C., Chakrabortia A.K., Bharatam P.V. // RSC Adv. 2015. Vol. 5. P. 80027. doi 10.1039/c5ra12925g
7. Banerjee M., Karri R., Chalana A., Das R., Rai R.K., Rawat K.S., Pathak B., Roy G. // Chem. Eur. J. 2017. Vol. 23. P. 5696. doi 10.1002/chem.201605238
8. Tian H., Yu Z., Hagfeldt A., Kloo L., Sun L. // J. Am. Chem. Soc. 2011. Vol. 133. P. 9413. doi 10.1021/ja2030933
9. Zhilitskaya L.V., Yarosh N.O., Shagun L.G., Dorofeev I.A., Larina L.I. // Mendeleev Commun. 2017. Vol. 27. P. 352. doi 10.1016/j.mencom.2017.07.010
10. Мелоян Е.К., Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В., Хмара Л.Е., Голубева А.О., Джабр М.А. // Биомедицина. 2021. Т. 17. С. 111; Meloyan E.K., Safronenko, A.V., Gantsgorn E.V., Hmara L.E., Golubeva A.O., Jabr M.A. // J. Biomed. 2021. Vol. 17. P. 111. doi 10.33647/2074-5982-17-3-111-118
11. Riyadh S.M., Gomh S.M. // RSC Adv. 2020. Vol. 10. P. 24994. doi 10.1039/d0ra04208k A
12. Miyajima A., Kuroda Y., Sakemi-Hoshikawa K., Usami M., Mitsunaga K., Irie T., Ohno Y., Sunouchi M. // Toxic. Rep. 2020. Vol. 7. P. 979. doi 10.1016/j.toxrep.2020.08.003
13. Dincel E.D., Ulusoy-Güzeldemirci N., Şatana D., Küçükbasmacı Ö. // J. Heterocycl. Chem. 2021. Vol. 58. P. 195. doi 10.1002/jhet.4159
14. Balogun M.M., Shamim S., Khan K.M., Salar U., Oladosu I.A., Lateef M., Wadood A., Taha M., Moronkola D.O., Rehman A.U., Rahim F., Perveen S. // ChemistrySelect. 2021. Vol. 6. P. 8490. doi 10.1002/slct.202102362
15. Alanazi M.M., Aldawas S., Alsaif N.A. // Pharmaceuticals. 2023. Vol. 16. P. 97. doi 10.3390/ph16010097
16. Ali M., Ali S., Khan M., Rashid U., Ahmad M., Khan A., Al-Harrasi A., Ullah F., Latif A. // Bioorg. Chem. 2018. Vol. 80. P. 472. doi 10.1016/j.bioorg.2018.06.032
17. Ярош Н.О., Жилицкая Л.В., Шагун Л.Г., Дорофеев И.А. // ЖОрХ. 2020. Т. 56. С. 789; Yarosh N.O., Zhilitskaya L.V., Shagun L.G., Dorofeev I.A. // Russ. J. Org. Chem. 2020. Vol. 56. P. 833. doi 10.1134/S1070428020050164
18. Воронков М.Г., Трофимова О.М., Болгова Ю.И., Чернов Н.Ф. // ХГС. 2001. Т. 37. С. 1487; Voronkov M.G., Trofimova O.M., Bolgova Y.I., Chernov N.F. // Chem. Heterocycl. Compd. 2001. Vol. 37. P. 1358. doi 10.1023/A:1017994916574
19. Воронков М.Г., Чернов Н.Ф., Трофимова О.М., Аксаментова Т.Н. // Изв. АН. Сер. хим. 1993. С. 1965; Voronkov M.G., Chernov N.F., Trofimova O.M., Aksamentova T.N. // Russ. Chem. Bull. 1993. Vol. 42. P. 1883.
20. Гребнева Е.А., Болгова Ю.Я., Трофимова О.М., Альбанов А.И., Бородина Т.Н. // ХГС. 2019. Т. 55. С. 762; Grebneva E.A., Bolgova, Y.I., Trofimova O.M., Albanov A.I., Borodina T.N. // Chem. Heterocycl. Compd. 2019. Vol. 55. P. 762. doi 10.1007/s10593-019-02532-3
21. Абеле Э., Абеле Р., Арсенян П., Беляков С., Веверис М., Лукевич Э. // ХГС. 2007. Т. 43. С. 274; Abele E., Abele R., Arsenyan P., Belyakov S., Veveris M., Lukevics E. // Chem. Heterocycl. Compd. 2007. Vol. 43. P. 220. doi 10.1007/s10593-007-0034-9
22. Жилицкая Л.В., Ярош Н.О., Шагун Л.Г., Дорофеев И.А. // ЖОХ. 2020. Т. 90. С. 1047; Zhilitskaya L.V., Yarosh N.O., Shagun L.G., Dorofeev I.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. P. 1235. doi 10.1134/S1070363220070105
23. Ярош Н.О., Жилицкая Л.В., Шагун Л.Г., Дорофеев И.А., Ларина Л.И., Клыба Л.В. // ЖОрХ. 2016. Т. 52. С. 1229; Yarosh N.O., Zhilitskaya L.V., Shagun L.G., Dorofeev I.A., Larina L.I., Klyba L.V. // Russ. J. Org. Chem. 2016. Vol. 52. P. 1223. doi 10.1134/S1070428016080261
24. Ярош Н.О., Дорофеев И.А., Жилицкая Л.В. // ЖОрХ. 2023. Т. 59. С. 588; Yarosh N.O., Dorofeev I.A., Zhilitskaya L.V. // Russ. J. Org. Chem. 2023. Vol. 59. P. 769. doi 10.1134/S1070428023050044
25. Шагун Л.Г., Дорофеев И.А., Жилицкая Л.В., Ярош Н.О., Ларина Л.И. // ЖОХ. 2018. Т. 54. С. 1215; Shagun L.G.,

- Dorofeev I.A., Zhilitskaya L.V., Yarosh N.O., Larina L.I.* // Russ. J. Org. Chem. 2018. Vol. 54. P. 1228. doi 10.1134/S1070428018080183
26. Воронков М.Г., Дорофеев И.А., Токарева И.А., Смирнов В.И., Вакульская Т.И., Хуцишвили С.С., Шагун Л.Г. // ЖОХ. 2010. Т. 80. С. 225; *Voronkov M.G., Dorofeev I.A., Tokareva I.A., Smirnov V.I., Vakul'skaya T.I., Khutsishvili S.S., Shagun L.G.* // Russ. J. Gen. Chem. 2010. Vol. 80. P. 250. doi 10.1134/S1070363210020118
27. Шагун В.А., Дорофеев И.А., Шагун Л.Г. // ЖОХ. 2017. Т. 53. С. 423; *Shagun V.A., Yarosh N.O., Shagun L.G.* // Russ. J. Org. Chem. 2017. Vol. 53. P. 423. doi 10.1134/S1070428017030186
28. *Hesemann P., Nguyen T.P., Hankari S.E.* // Materials. 2014. Vol. 7. P. 2978. doi 10.3390/ma7042978
29. *Al-Mohammed N.N., Hussien R.S.D., Alias Y., Abdullah Z.* // RSC Adv. 2015. Vol. 5. P. 2869. doi 10.1039/C4RA14027C
30. *Reiller P., Mercier-Bion F., Gimenez N., Barre N., Miserque F.* // Radiochim. Acta. 2006. Vol. 94. P. 739. doi 10.1524/ract.2006.94.9.739
31. Ярош Н.О., Жилицкая Л.В., Шагун Л.Г., Дорофеев И.А., Ларина Л.И. // ЖОХ. 2017. Т. 53. С. 413; *Yarosh N.O., Zhilitskaya L.V., Shagun L.G., Dorofeev I.A., Larina L.I.* // Russ. J. Org. Chem. 2017. Vol. 53. P. 413. doi 10.1134/S1070428017030162

Iodomethylation of *S*-Silylorganyl Mercaptoazole Derivatives with α -Iodoketones

N. O. Yarosh^a, L. V. Zhilitskaya^{a,*}, and I. A. Dorofeev^a

^a A. E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Irkutsk, 664033 Russia

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

Received April 5, 2024; revised June 12, 2024; accepted June 14, 2024

The iodomethylation of 2/3-[dimethyl(phenyl)silylmethylthio]-1,3-benzimidazoles or -1,2,4-triazole with α -iodoketones of the aliphatic and aromatic series in the absence of basic media and solvents leads to formation of unknown salts based on 2/3-mercaptoazolium cations. Reaction of 2-[dimethyl(phenyl)silylmethylthio]-1,3-benzoxazole with α -iodoketones afforded bis(benzoxazol-2-yl)disulfonium derivatives.

Keywords: 2-[dimethyl(phenyl)silylmethylthio]-1,3-benzimidazole, 2-[dimethyl(phenyl)silyl-methylthio]-1,3-benzoxazole, 3-[dimethyl(phenyl)silylmethylthio]-1,2,4-triazole, iodomethylation, disulfonium dications, triiodides

АЛКИЛИРОВАНИЕ АДЕНИНА (ГАЛОГЕНМЕТИЛ)-ТРИМЕТИЛСИЛАНАМИ

© 2024 г. Н. Ф. Лазарева^{1,*}, А. И. Албанов¹, Б. А. Гостевский¹, И. М. Лазарев¹

¹ Иркутский институт химии имени А. Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук,
Иркутск, 664033 Россия

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

Поступило в редакцию 21 мая 2024 г.

После доработки 10 июня 2024 г.

Принято к печати 12 июня 2024 г.

Изучено взаимодействие аденина с (галогенметил)триметилсиланами $\text{HlgCH}_2\text{SiMe}_3$ ($\text{Hlg} = \text{Cl}, \text{I}$) в присутствии сильного основания и в нейтральных условиях. Строение продуктов реакции доказано методами спектроскопии ЯМР. Впервые методами ЯМР спектроскопии доказано, что взаимодействие аденина с 1,8-диазабицикло-ундеценом приводит к образованию аниона аденина.

Ключевые слова: денин, (галогенметил)триметилсиланы, 1,8-диазабицикло-ундецен (DBU), анион аденина

DOI: 10.31857/S0044460X24030128, **EDN:** FYELSC

ВВЕДЕНИЕ

Аденин (6-аминопурин) – азотсодержащий гетероцикл, производное пурина – является одним из ключевых фрагментов, входящих в состав как ДНК, так и РНК, с его участием протекают биохимические процессы в живых организмах. Природные N^6 -замещенные аденины являются фитогормонами (цитокининами) и регулируют рост и развитие растений. В эту группу входят 6-бензиламинопурин, кинетин, зеатины и др. (схема 1) [1–7].

Соединения, содержащие адениновый фрагмент, широко используются в медицинской практике. В частности, их применяют в качестве агонистов и антагонистов аденозиновых рецепторов, ингибиторов ферментов, противовирусных, противотуберкулезных, противоопухолевых средств, некоторые из этих соединений приведены на схеме 2.

О высокой актуальности этих исследований свидетельствуют многочисленные публикации в научных журналах химического и биомедицинского профиля (см., например, [8–20]. Возможности применения аденина и его конъюгатов в биологии и

медицинской практике далеко не исчерпаны. Синтез и изучение новых производных аденина представляет большой интерес для разработки эффективных лекарственных средств.

Биоизостерическая замена атомов или групп в исходной структуре на близкие по размеру и валентности является одним из базовых приемов [21], используемых при разработке не только новых лекарственных средств [22–26], но и новых препаратов в агрохимии [27–31]. Атомы углерода и кремния являются классическими биоизостерами, и основная причина изменения биологической активности при замещении углерода на кремний связана с их фундаментальными характеристиками (изменение электроотрицательности, ковалентного радиуса) [21, 32–34]. Биоизостерическое C/Si замещение успешно применяют в агрохимии [35–37]. Следует также отметить высокий интерес исследователей к изучению биологической активности биоизостерически модифицированных производных аденина [38, 39]. На основании вышесказанного можно предполагать потенциальную биологическую активность N -(силил)алкилированных производных аденина.

Схема 1.

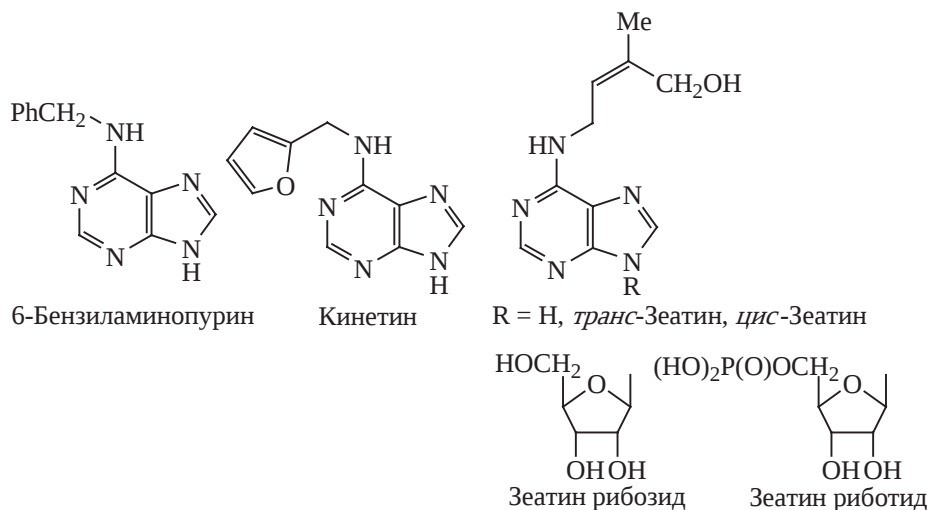
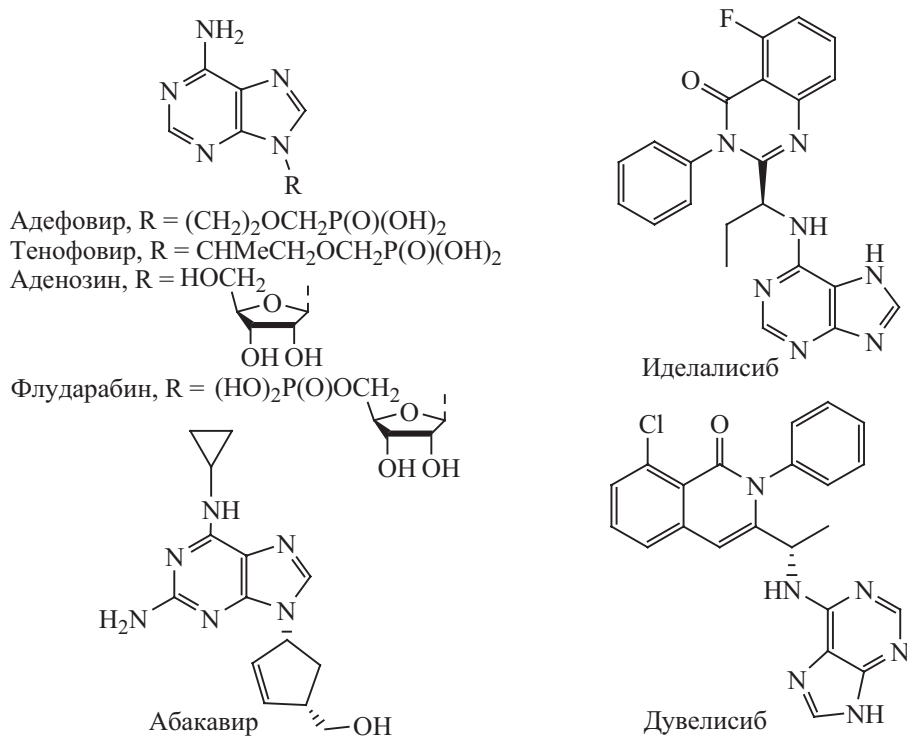


Схема 2.



Однако к настоящему времени лишь в нескольких работах описан их синтез. Так, N⁹-[(триметилсилил)-алкил]аденины синтезированы взаимодействием аденина и 6-бензиладенина с $Cl(CH_2)_nSiMe_3$ ($n = 1, 3$),

реакция протекает в бензоле в присутствии небольшого избытка KOH и триоктилметиламмоний хлорида как межфазного катализатора [40]. (4-Бромбутил)-силаны, -ди и -трисилоксаны реагируют с аденином

в среде ДМСО в присутствии карбоната калия, образуя соответствующие N⁹-[4-(силил)бутил]аденины [41]. Реакция гидросилилирования производных N⁹-аллиладенина была использована для получения N⁹-(3-силилпропил)аденинов, содержащих у атома кремния функциональные группы [42–44]. Обнаружено, что N⁶-(силилалкил)- и N⁹-силилалкиладенины проявляют высокую противовирусную и противоопухолевую активность [45, 46].

Как правило, в результате взаимодействия алкил-галогенидов с аденином образуются N⁹-, N⁷- или N³-алкиладенины. Региоселективность процесса алкилирования зависит как от природы реагентов, так и от условий реакции [47–50]. Цель этой работы заключалась в изучении продуктов реакции (галогенметил)триметилсиланов HlgCH₂SiMe₃ (Hlg = Cl, I) с аденином.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Аденин почти не растворим в большинстве органических растворителей [51] и, как правило, реакции с его участием проводят в ДМСО или ДМФА. Мы изучили поведение смеси аденин–1,8-диазабицикло-

ундецен (DBU) в ДМСО-*d*₆ методом мультиядерной спектроскопии ЯМР. Взаимодействию аденина с DBU приводит к переносу протона и образованию солевой структуры **1** (схема 3). На образование аниона аденина указывает изменение химических сдвигов в спектре ЯМР ¹H, ¹³C. Следует отметить, что подобные изменения в спектрах ЯМР отмечены ранее при образовании натриевых и калиевых солей аденина (табл. 1) [52].

Отнесение резонансных сигналов протонов и углеродов аниона аденина выполнено с помощью двумерных корреляционных спектров HSQC ¹H–¹³C и HMBC ¹H–¹³C. В спектрах ЯМР ¹³C химический сдвиг атома C⁵ пуринового цикла находится в значительно более сильном поле по сравнению с другими углеродными атомами [53, 56–58]. В спектре HMBC ¹H–¹³C присутствуют кросс-пики протонов H² и H⁸ со всеми углеродами гетероцикла, однако кросс-пики протонов H² с C⁵ и H⁸ с C⁶ более слабые, так как ядра взаимодействуют через четыре связи. В двумерном спектре HMBC ¹H–¹⁵N присутствуют два кросс-пика протона H⁸ с двумя соседними атомами азота N⁹ и N⁷ (–155.3 и –149.9 м. д. соответственно) и два кросс-

Таблица 1. Химические сдвиги пуринового гетероцикла в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C.

Соединение	δ _H , м. д.			δ _C , м. д.					Ссылка
	HC ²	HC ⁸	RN	C ²	C ⁴	C ⁵	C ⁶	C ⁸	
1	7.90	7.68		148.93	158.89	120.34	154.24	148.14	Данная работа
2^a	8.34	7.73	3.77	152.26	149.65	118.90	155.31	139.94	Данная работа
2	8.32	8.00	3.76						Данная работа
3^a	8.03	7.94	4.04						Данная работа
3	8.23	8.12	3.99						Данная работа
5	8.92	8.78	4.24	147.10	147.57	110.54	152.63	144.81	Данная работа
Аденин	8.11	8.09		152.4	150.6	118.2	155.6	139.2	[52]
Ad-Na	7.90	7.66		146.9	157.7	119.7	154.3	149.4	[52]
Ad-K	7.72	7.42		147.9	160.7	121.7	155.0	150.5	[52]
N ¹ -MeAd ^a	8.07	7.88	3.67	144.7	158.3	119.7	150.0	155.5	[53]
N ³ -MeAd ^a	8.14	7.82	3.83	146.4	151.3	120.8	156.0	153.9	[53]
N ³ -MeAd	8.29	7.76		143.6	150.3	120.3	154.9	152.4	[55]
N ³ -BnAd	8.57	7.79		143.4	149.7	120.2	154.8	152.4	[55]
[N ³ -AcCH ₂ Ad] ⁺ Γ [–]	8.50	8.38		149.4	148.4	110.3	154.3	146.0	[56]
N ⁷ -MeAd ^a	8.08	8.01	3.90	153.7	159.4	113.2	153.3	148.0	[53]
7-PhCH ₂ Ad	8.18	8.43		152.4	160.1	110.8	151.5	146.4	[54]
9-MeAd ^a	8.08	7.94	3.64	153.6	150.6	119.5	156.6	144.2	[53]
9-MeAd	8.14	8.07		152.4	149.8	118.6	155.8	141.3	[55]

^a Растворитель – CDCl₃.

пика протона Н² с геминальными азотами N¹ и N³ (–151.0 и –139.6 м. д.). Если повышение *sp*²-характера (двоесвязанности) атома азота коррелирует с уменьшением суммы длин связей, то на основании данных РСА [52] можно предполагать следующую последовательность уменьшения *sp*²-характера и, следовательно, увеличения экранирования ядра азота-15: N¹ ≥ N⁹ ≥ N⁷ ≥ N³. Это позволяет отнести сильнополюсные химические сдвиги в спектре ¹⁵N к атомам N⁹ и N³.

Аденин в присутствии DBU реагирует с (хлорметил)триметилсиланом. Реакция протекает в ДМСО при комнатной температуре. Мониторинг реакции методом спектроскопии ЯМР ¹H показывает, что в этих условиях реакция завершается через 96 ч. После обработки реакционной смеси выделена смесь двух продуктов в соотношении ~ 12:1 (судя по соотношению интегральных интенсивностей в спектрах ЯМР ¹H, схема 3, рис. 1).

Выделить индивидуальные соединения в чистом виде пока не удалось. Изучение их строения методом мультаядерной спектроскопии свидетельствует о том, что основным продуктом реакции является N⁹-[(триметилсилил)метил]аденин (N⁹-[(триметилсилил)метил]пурин-6-амин) **2**. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ¹H, ¹³C и определение химических сдвигов

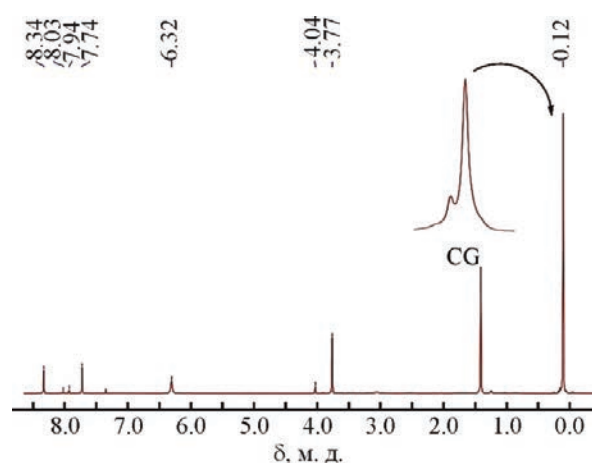
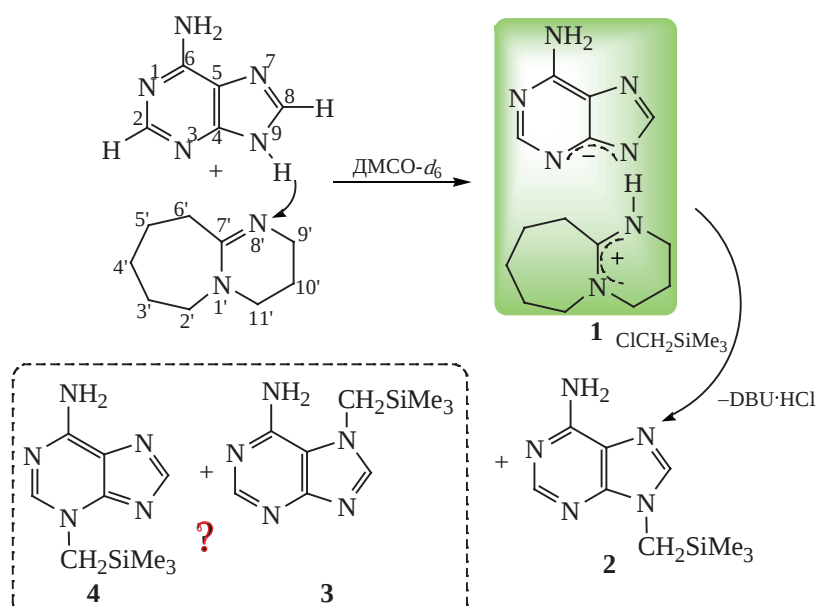


Рис. 1. Спектр ЯМР ¹H смеси N⁷- и N⁹-[(триметилсилил)метил]аденинов.

атомов азота ¹⁵N выполнено с помощью двумерных корреляционных методик HSQC ¹H–¹³C, HMBC ¹H–¹³C и HMBC ¹H–¹⁵N. Спектр HMBC ¹H–¹³C содержит кросс-пики протонов группы NCH₂Si с углеродами пуринового цикла в положениях 4 и 8. Это однозначно доказывает, что алкилирование аденина (хлорметил)триметилсиланом в присутствии DBU приводит к образованию N⁹-[(триметилсилил)метил]аденина.

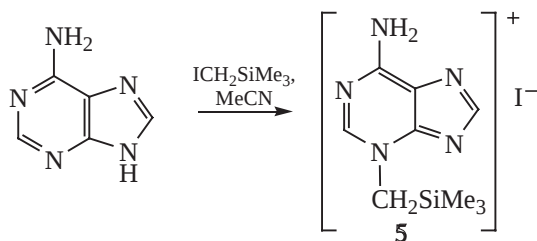
Схема 3.



Полученный результат согласуется с тем фактом, что N⁹-алкиладенины являются основными продуктами алкилирования гетероцикла аденина в присутствии оснований [48–50, 53, 56, 57]. Следует отметить, что N⁹-алкилирование аденина имеет важное значение для развития методов синтеза биологически активных соединений. Проблема заключается в том, что в результате алкилирования аденина, как правило, образуется смесь двух или трех региоизомеров (N⁹, N³ и N⁷) [48, 53, 56, 57, 59, 60]. Основная причина их образования – таутомерия гетероциклической системы аденина и его производных. Результаты исследования их строения методами спектроскопии ЯМР и квантовой химии свидетельствуют о том, что N⁷H- и N⁹H-таутомеры более предпочтительны, чем N¹H и N³H [56, 61–64]. Несмотря на эту закономерность, вопрос о стабильности таутомеров, остается открытым и должен рассматриваться в каждом отдельном случае. На таутомерное равновесие влияет как природа заместителей, так и внешние факторы (природа растворителя, температура).

Второй продукт, полученный в результате взаимодействия аденина с (хлорметил)триметилсиланом, является N³- либо N⁷-[(триметилсилил)метил]аденином (на схеме 3 соединения **3** и **4** соответственно). Уверенно идентифицировать это соединение не удалось из-за его низкой концентрации в растворе. Сравнение положения сигналов протонов H², H⁸ в спектрах ЯМР ¹H этого соединения и региоизомеров N¹-, N³-, N⁷- и N⁹-метиладенинов (табл. 1, [53]) позволяет предположить, что минорное соединение **3** является N⁷-[(триметилсилил)метил]аденином.

Схема 4.



(Хлорметил)триметилсилан в отсутствие основания не реагирует с аденином даже при длительном нагревании, однако (иодметил)триметилсилан взаимодействует с аденином образуя иодид N³-[(триметилсилил)метил]аденина **5** (схема 4).

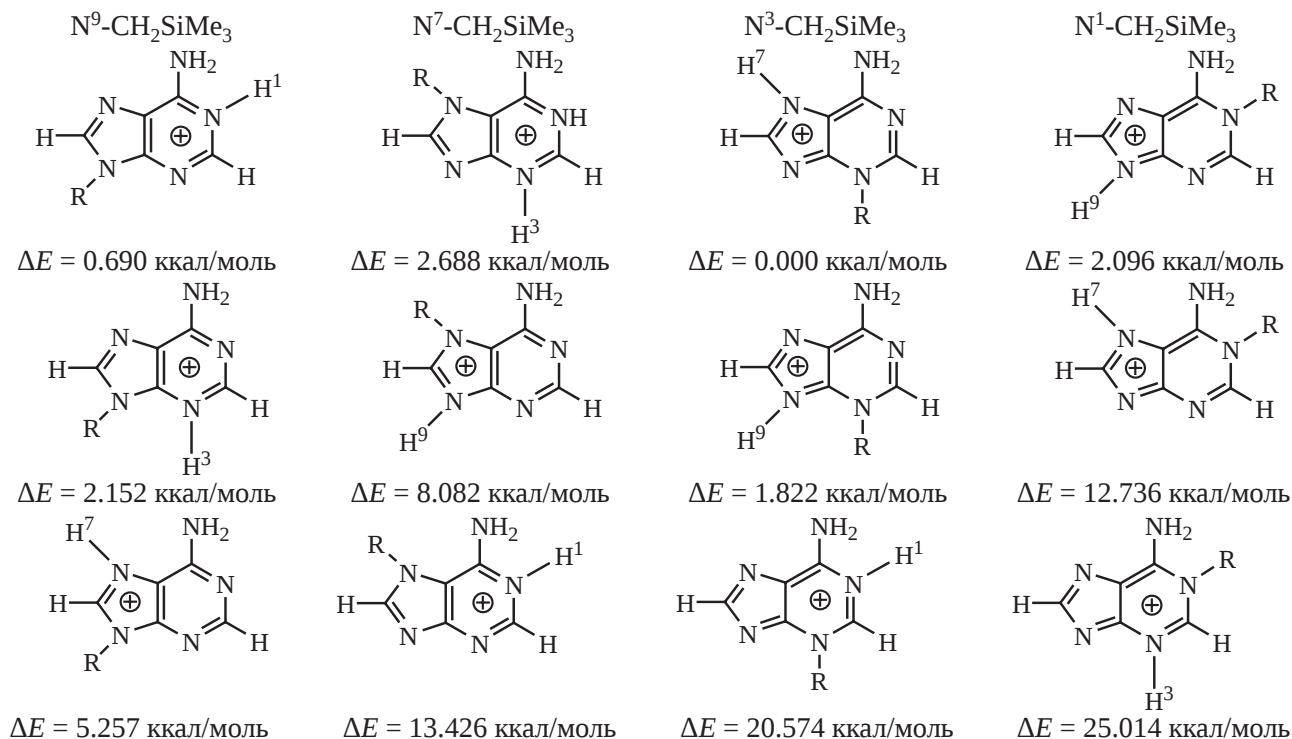
Химические сдвиги сигналов протонов H² и H⁸ в спектре ЯМР ¹H соединения **5** смещены в слабое поле по сравнению с нейтральными N³-метил- и N³-бензиладенинами [53, 54], как и в спектре иодида N³-(2-оксопропил)аденина [55] (табл. 1). Химические сдвиги углеродов C², C⁴, C⁵, C⁶ и C⁸ в спектрах ЯМР ¹³C и азота N³ в спектрах ЯМР ¹⁵N (табл. 2) этих двух солей близки. Как уже отмечено выше, алкилирование в присутствии основания приводит к образованию смеси региоизомеров. Экспериментально показано, что при алкилировании в нейтральных условиях преимущественно образуются N³-алкилированные соли аденина. Однако в зависимости от строения алкилирующего реагента и внешних факторов в реакционной смеси могут присутствовать и другие региоизомеры [47]. Выполненное квантово-химичес-

Таблица 2. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ¹⁵N пуринового гетероцикла.

Соединение	δ, м. д.				Ссылка
	N ¹	N ³	N ⁷	N ⁹	
1	–139.6	–151.0	–149.9	–155.3	Данная работа
2	–149.1	–154.5	–146.4	–224.7	Данная работа
5	–146.0	–222.6	–147.8	–147.8	Данная работа
3-MeAd ^a	–150.8	–229.6	–135.4	–145.0	[54]
3-PhCH ₂ Ad ^a	–149.5	–217.7	–136.8	–144.6	[54]
[3-AcCH ₂ Ad] ⁺ I [–]		–227.5			[55]
7-PhCH ₂ Ad ^a	–141.2	–134.4	–225.2	–134.3	[54]
9-MeAd ^a	–144.4	–154.4	–140.4	–229.1	[54]
9-MeAd	–141.1	–151.1	–137.1	–225.9	[65]

^a δ_{CH₃NO₂} = δ_{NH₃} – 380.5.

Схема 5.



кое исследование таутомерных катионов N^1 -, N^3 -, N^7 - и N^9 -[(триметилсилил)метил]аденинов показало, что наиболее стабилен катион N^3 -(триметилсилил)-метил-7*H*-аденина (схема 5). Эти результаты подтверждают экспериментальные данные.

ВЫВОДЫ

В результате выполненной работы впервые методами спектроскопии ЯМР доказано, что взаимодействие аденина с DBU приводит к образованию аниона аденина. В результате его взаимодействия с (хлорметил)триметилсианом образуются два продукта. Основной продукт – N^9 -(триметилсилил)-метил]аденин, его строение доказано с использованием гомо- (NOESY) и гетероядерных (HMBC и HSQC 1H - ^{13}C) методов двумерной спектроскопии ЯМР. Надежно идентифицировать второе соединение не удалось. Однако анализ полученных спектральных данных и их сопоставление с литературными данными позволяет предполагать, что минорное соединение является N^7 -региоизомером. При алкилировании аденина (иодметил)триметил-

сианом в нейтральных условиях получен иодид N^3 -(триметилсилил)метил]аденина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H , ^{13}C , ^{29}Si и ^{15}N записаны в растворе $CDCl_3$ при комнатной температуре на спектрометрах Bruker DPX 400 и AV-400 (400.13, 100.61, 79.50 и 40.56 МГц соответственно). В качестве внутреннего стандарта использовали ТМС и циклогексан. Отнесение сигналов 1H и ^{13}C в спектрах выполнено с помощью экспериментов 2D: гомо- (NOESY) и гетероядерных HMBC и HSQC 1H - ^{13}C . Значения δ ^{15}N получены с помощью 2D 1H - ^{15}N HMBC эксперимента. ИК спектры зарегистрированы на ИК Фурье-спектрометре Varian 3100. Элементный анализ выполнен на автоматическом анализаторе CHNS Thermo Scientific Flash 2000.

Все реакции проводили в тщательно высушенной стеклянной посуде в атмосфере аргона. Перед использованием растворители очищали стандартными методами [66].

Квантово-химические расчеты выполнены с помощью программы Gaussian'09 с полной оптимизацией геометрии методом B3LYP/6-311++G(**) [67]. Принадлежность структур минимумам поверхности потенциальной энергии подтверждалась положительными собственными значениями гессиана. Относительная устойчивость изомеров (ΔE) рассчитана по отношению к наиболее стабильному изомеру, оценивалась как разность их полных энергий (E) с учетом энергии нулевых колебаний (ZPVE).

Взаимодействие аденина с DBU. К суспензии 0.027 г (0.2 ммоль) аденина в 2 мл ДМСО- d_6 прибавляли с помощью шприца 0.030 г (0.2 ммоль) DBU. Смесь тщательно перемешивали до полного растворения аденина и анализировали методом спектроскопии ЯМР. Спектры соединения **1** регистрировали через 3 ч после смешивания реагентов. Следует отметить, что спектры не изменялись после хранения образца в течение 10 сут. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.49–1.61 м (6H, $\text{CH}_2^{7',8',9'}$), 1.73 к (2H, $\text{CH}_2^{3'}$, 3J 5.9 Гц), 2.38–2.42 м (2H, $\text{CH}_2^{10'}$), 3.13 т (2H, $\text{H}^{2'}$, 3J 5.6 Гц), 3.22–3.28 м (4H, $\text{CH}_2^{4',6'}$), 6.20 уш. с (2H, NH_2), 7.68 с (1H, H^8), 7.90 с (1H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 21.36, 25.15, 27.54, 28.92, 34.82 ($\text{CH}_2^{3',7',8',9',10'}$); 41.63, 47.69, 52.34 ($\text{C}^{2',4',6'}$); 120.34 (C^5), 148.14 (C^8), 148.93 (C^2), 154.24 (C^6), 158.89 (C^4), 161.64 ($\text{C}^{11'}$). Спектр ЯМР ^{15}N (ДМСО- d_6), δ_{N} , м. д.: –155.3 (N^9), –151.0 (N^3), –149.9 (N^7), –139.6 (N^1).

Взаимодействие аденина с (хлорметил)триметилсиланом в присутствии DBU. К раствору соединения **1** (1 мл, 0.1 ммоль) в ДМСО- d_6 прибавляли шприцем (хлорметил)триметилсилан (0.012 г, 0.1 ммоль). Раствор выдерживали при комнатной температуре в течение 4 сут и вливали в 5 мл смеси вода–хлористый метилен (1:1). Органический слой отделяли и сушили молекулярными ситами 4 Å. Растворитель удаляли в вакууме и остаток сушили в вакууме. Выход 0.18 г (83%), белое вещество. По данным спектроскопии ЯМР, получена смесь двух соединений.

N^9 -[(Триметилсилил)метил]аденин (2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.12 с [9H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$], 3.77 с (2H, CH_2Si), 6.32 уш. с (2H, NH_2), 7.74 с (1H, H^8), 8.34 с (1H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: –2.88 [$(\text{CH}_3)_3\text{Si}$], 34.26 (CH_2Si), 118.90 (C^5), 139.94 (C^8), 149.65 (C^4), 152.26 (C^2), 155.31 (C^6). Спектр ЯМР ^{15}N

(CDCl_3), δ_{N} , м. д.: –224.7 (N^9), –154.5 (N^3), –146.4 (N^7), –149.1 (N^1). Спектр ЯМР ^{29}Si (CDCl_3): δ_{Si} 2.9 м. д.

N^7 -[(Триметилсилил)метил]аденин (3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.12 с [9H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$], 4.04 с (2H, CH_2Si), 7.94 с (1H, H^8), 8.03 с (1H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: –2.80 [$(\text{CH}_3)_3\text{Si}$], 41.07 (CH_2Si). Найдено, %: C 48.59; H 6.67; N 31.72. $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_5\text{Si}$. Вычислено, %: C 48.84; H 6.83; N 31.64 (состав смеси региоизомеров).

N^3 -[(Триметилсилил)метил]аденина иодид (5). Смесь аденина 1 г (7.40 ммоль), (иодметил)триметилсилана 1.60 г (7.47 ммоль) и 20 мл тщательно обезвоженного MeCN перемешивали в стеклянной вакуумированной ампуле в течение 5 ч при температуре 195–200°C. Ампулу охлаждали, вскрывали и удаляли легколетучие соединения при пониженном давлении. Полученный твердый остаток промывали Et_2O (2×20 мл) и сушили в вакууме. Выход 2.34 г (91%), желто-кремовый порошок. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 0.13 с (9H, SiMe_3), 4.24 с (2H, CH_2SiMe_3), 8.62 уш. с (2H, NH_2), 8.79 с (1H, H^8), 8.92 с (1H, H^2), 9.19 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: –2.47 (SiMe_3), 40.83 (CH_2SiMe_3), 110.54 (C^5), 144.81 (C^8), 147.10 (C^2), 147.57 (C^4), 152.63 (C^6). Спектр ЯМР ^{15}N (ДМСО- d_6), δ_{N} , м. д.: –146.0 (N^1), –222.6 (N^3), –147.8. Спектр ЯМР ^{29}Si (ДМСО- d_6): δ_{Si} 4.3 м. д.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 23-23-00278) с использованием аналитического оборудования Байкальского центра коллективного пользования СО РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cardenas-Aquino M.R., Sarria-Guzm Y., Martínez-Antonio A. // Plant Sci. 2022. Vol. 319. N 111240. doi 10.1016/j.plantsci.2022.111240
2. Choi J., Choi D., Lee S., Ryu C.M., Hwang I. // Trends Plant Sci. 2011. Vol. 16. N 7. P. 388. doi 10.1016/j.tplants.2011.03.003

3. Mandal S., Ghorai M., Anand U., Roy D., Kant N., Mishra T., Mane A.B., Jha N.K., Lal M.K., Tiwari R.K., Kumar M., Radha, Ghosh A., Bhattacharjee R., Proćków J., Dey A. // *Front. Genet.* 2022. Vol. 13. N 883930. doi 10.3389/fgene.2022.883930
4. Mangena P. // *Front. Sustain. Food Syst.* 2022. Vol. 6. N 992581. doi 10.3389/fsufs.2022.992581
5. Kieber J.J., Schaller G.E. // *Cytokinins. Arabidopsis Book*. 2014. P. e0168. doi 10.1199/tab.0168
6. Prasad R. // *Front. Genet.* 2022. Vol. 13. Art. no. 883924. doi 10.3389/fgene.2022.883924
7. Voller J., Berés T., Zatloukal M., Džubák P., Hajdúch M., Doležal K., Schmölling T., Miroslav S. // *Phytochem. Rev.* 2019. Vol. 18. P. 1101. doi 10.1007/s11101-019-09620-4.
8. Gillingham D., Geigle S., von Lilienfeld O.A. // *Chem. Soc. Rev.* 2016. Vol. 45. N 9. P. 2637. doi 10.1039/c5cs00271k
9. De Clercq E. // *Chem. Asian J.* 2019. Vol. 14. N 22. P. 3962. doi 10.1002/asia.201900841
10. Груздев Д.А., Мусияк В.В., Левит Г.Л., Краснов В.П., Чарушин В.Н. // *Усп. хим.* 2018. Т. 87. № 6. С. 604; Gruzdev D.A., Musiyak V.V., Levit G.L., Krasnov V.P., Charushin V.N. // *Russ. Chem. Rev.* 2018. Vol. 87. N 6. P. 604. doi 10.1070/RCR4772
11. Матюгина Е.С., Кочетков С.Н., Хандажинская А.Л. // *Усп. хим.* 2021. Т. 90. № 11. С. 1454; Matyugina E.S., Kochetkov S.N., Khandazhinskaya A.L. // *Russ. Chem. Rev.* 2021. Vol. 90. N 11. P. 1454. doi 10.1070/RCR5013
12. Мухин Е.М., Саватеев К.В., Русинов В.Л. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2023. Т. 72. № 2. С. 425; Mukhin E.M., Savateev K.V., Rusinov V.L. // *Russ. Chem. Bull.* 2023. Vol. 72. N 2. P. 425. doi 10.1007/s11172-023-3810-1
13. Di Iorio P., Ciccarelli R. // *Cells.* 2021. Vol. 10. N 1. Art. no. 188. doi 10.3390/cells10010188
14. Rohde K.H., Sorci L. // *Front. Microbiol.* 2021. Vol. 11. Art. no. 634640. doi 10.3389/fmicb.2020.634640
15. Jacobson K.A., Siddiqi S.M., Olah M.E., Ji X.D., Melman N., Bellamkonda K., Meshulam Ya., Stiles G.L., Kim H.O. // *J. Med. Chem.* 1995. Vol. 38. N 10. P. 1720. doi 10.1021/jm00010a017
16. Ilhami F.B., Alemayehu Y.A., Fan W.L., Tsai H.C., Kao C.Y., Cheng C.C. // *Macromol. Biosci.* 2020. Vol. 20. Art. no. 2000233. doi 10.1002/mabi.202000233
17. Wong X.K., Yeong K.Y. // *Curr. Med. Chem.* 2021. Vol. 28. N 34. P. 7076. doi 10.2174/0929867328666210215113828
18. Krasnov V.P., Levit G.L., Musiyak V.V., Gruzdev D.A., Charushin V.N. // *Pure Appl. Chem.* 2020. Vol. 92. N 8. P. 1277. doi 10.1515/pac-2019-1214
19. Tsimberidou A.M., Keating M.J. // *Cancer.* 2009. Vol. 115. N 13. P. 2824. doi 10.1002/cncr.24329
20. Hirota K., Kazaoka K., Sajiki H. // *Bioorg. Med. Chem.* 2003. Vol. 11. N 13. P. 2715. doi 10.1016/s0968-0896(03)00234-7
21. Зефирова О.Н., Зефиров Н.С. // *Вестн. МГУ. Сер. 2. Химия.* 2002. Т. 43. № 4. С. 251.
22. Mehta V., Abhyankar A., Degani M.S. // *Eur. J. Med. Chem.* 2023. Vol. 260. Art. no. 115761. doi 10.1016/j.ejmech.2023.115761
23. Bredael K., Geurs S., Clarisse D., De Bosscher K., D'hooghe M. // *J. Chem. Vol.* 2022. Art. no. 2164558. doi 10.1155/2022/2164558
24. Cuozzo A., Daina A., Perez M.A.S., Michielin O., Zoete V. // *Nucl. Acids Res.* 2022. Vol. 50. P. D1382. doi 10.1093/nar/gkab1047
25. Kumari S., Carmona A.V., Tiwari A.K., Trippier P.C. // *J. Med. Chem.* 2020. Vol. 63. N 21. P. 12290. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c00530
26. Subbaiah M.A.M., Meanwell N.A. // *J. Med. Chem.* 2021. Vol. 64. N 19. P. 14046. doi 10.1021/acs.jmedchem.1c01215
27. Meanwell N.A. // *J. Agric. Food Chem.* 2023. Vol. 71. N 47. P. 18087. doi 10.1021/acs.jafc.3c00765
28. Zhao L.X., Peng J.F., Liu F.Y., Zou Y.L., Gao S., Fu Y., Ye F. // *J. Agric. Food Chem.* 2022. Vol. 70. N 4. P. 1003. doi 10.1021/acs.jafc.1c05210
29. Cai H., Gan X., Jin Z., Hao G. // *J. Agric. Food Chem.* 2023. Vol. 71. N 26. P. 9973. doi 10.1021/acs.jafc.3c00951
30. Lamberth C. // *J. Agric. Food Chem.* 2023. Vol. 71. N 47. P. 18123. doi 10.1021/acs.jafc.3c00997
31. Frackenhohl J., Abel S.A.G., Alnafta N., Barber D.M., Bojack G., Brant N.Z., Helmke H., Mattison R.L. // *J. Agric. Food Chem.* 2023. Vol. 71. N 47. P. 18141. doi 10.1021/acs.jafc.3c01809
32. Meanwell N.A. // *J. Med. Chem.* 2011. Vol. 54. N 10. P. 2529. doi 10.1021/jm1013693
33. Franz A.K., Wilson S.O. // *J. Med. Chem.* 2013. Vol. 56. N 2. P. 388. doi 10.1021/jm3010114
34. Fotie J., Matherne C.M., Wroblewski J.E. // *Chem. Biol. Drug Des.* 2023. Vol. 102. N 2. P. 235. doi 10.1111/cbdd.14239
35. Wei G., Huang M.-W., Wang W.-J., Wu Y., Mei S.-F., Zhou L.-M., Mei L.-C., Zhu X.-L., Yang G.-F. // *J. Agric. Food Chem.* 2021. Vol. 69. N 13. P. 3965. doi 10.1021/acs.jafc.0c07322
36. Zhou C., Wang X., Quan X., Cheng J., Li Z., Maienfisch P. // *J. Agric. Food Chem.* 2022. Vol. 70. N 36. P. 11063. doi 10.1021/acs.jafc.2c00804
37. Perez C.C., Benatti F.R., Martins Jr D.P., Silva A.A. // *Rev. Virtual Quim.* 2021. Vol. 13. N 4. P. 981. doi 10.21577/1984-6835.20210023
38. Bianucci A.M., Biagi G., Coi A., Giorgi I., Oreste L., Pacchini F., Scartoni V., Lucacchini A., Costa B. // *Drug Development Res.* 2001. Vol. 54. N 2. P. 52. doi 10.1002/ddr.1205
39. Zhang N., Jiang S., Li T., Liu Y., Zhang Y. // *ACS Omega.* 2023. Vol. 8. N 28. P. 25165. doi 10.1021/acsomega.3c02243

40. Алкснис Е., Лидак М., Күйевитц Е. // ХГС. 1995. № 5. С. 654; Alksnis Ē., Lidak M., Kyjevits Ē. // Chem. Heterocycl. Compd. 1995. Vol. 31. N 5. P. 577. doi 10.1007/BF01166333
41. Kociok-Köhn G., Mahon M.F., Molloy K.C., Price G.J., PriorbT.J., Smitha D.R.G. // Dalton Trans. 2014. Vol. 43. N 21. P. 7734. doi 10.1039/c4dt00554f
42. Thibon J., Latxague L., Délérís G. // J. Org. Chem. 1997. Vol. 62. N 14. P. 4635. doi 10.1021/jo962165p
43. Delord B., Guillorit M.C., Lafay J., Andréola M.L., Tharaud D., Tarrago-Litvak L., Fleury H.J.A., Délérís G. // Eur. J. Med. Chem. 1996. Vol. 31. N 2. P. 111. doi 10.1016/0223-5234(96)80444-2
44. Arrachart G., Carcel C., Moreau J.J.E., Hartmeyer G., Alonso B., Massiot D., Creff G., Bantignies J.L., Dieudonne P., Man M.W.C., Althoff G., Babonneau F., Bonhomme C. // J. Mater. Chem. 2008. Vol. 18. N 4. P. 392. doi 10.1039/b714785f
45. Stephen G. Pat. US 2009054369A1 (2009).
46. Stephen G. Pat. WO 2007019221A2 (2007).
47. Beasley A.E., Rasmussen M. // Aust. J. Chem. 1981. Vol. 34. N 5. P. 1107. doi 10.1071/CH9811107
48. Rasmussen M., Hope J.M. // Aust. J. Chem. 1982. Vol. 35. N 3. P. 525. doi 10.1071/CH9820525
49. Al-Harbi R.A.K., Abdel-Rahman A.A.H. // Acta Pol. Pharm. 2012. Vol. 69. N 5. P. 917.
50. Skwarczynski M., Ziora Z.M., Coles D.J., Lin I.C., Toth I. // Chem. Commun. 2010. Vol. 46. N 18. P. 3140. doi 10.1039/b924371b
51. Ts'o P.O.P., Melvin I.S., Olson A.C. // J. Am. Chem. Soc. 1963. Vol. 85. N 9. P. 1289 doi 10.1021/ja00892a016
52. Buyens D.M.S., Pilcher L.A., Roduner E. // Chem. Phys. Chem. 2021. Vol. 22. N 19. P. 2025. doi 10.1002/cphc.202100098
53. Iyer R.S., Voehler M.W., Harris T.M. // J. Am. Chem. Soc. 1994. Vol. 116. N 20. P. 8863. doi 10.1021/ja00099a001
54. Marek R., Krřstková A., Maliňáková K., Toušek J., Marek J., Hocek M., Malkina O.M., Malkin V.G. // J. Phys. Chem. (A). 2010. Vol. 114. N 24. P. 6689. doi 10.1021/jp102186r
55. Жилицкая Л.В., Ярош Н.О., Шагун Л.Г., Дорофеев И.А., Ларина Л.И. // ЖОХ. 2014. Т. 84. № 10. С. 1754; Zhilitskaya L.V., Yarosh N.O., Shagun L.G., Dorofeev I.A., Larina L.I. // Russ. J. Gen. Chem. 2014. Vol. 84. N 10. P. 2055. doi 10.1134/S1070363214100363
56. Bartl T., Zacharová Z., Sečkářová P., Kolehmainen E., Marek R. // Eur. J. Org. Chem. 2009. N 9. P. 1377. doi 10.1002/ejoc.200801016
57. Buyens D.M.J.S. PhD Thesis (Chem.). Pretoria, 2015.
58. Dračinský M., Pohl R. // Ann. Rep. NMR Spectr. 2014. Vol. 82. P. 52. doi 10.1016/B978-0-12-800184-4.00002-3
59. Lambertucci C., Antonini I., Buccioni M., Ben D.D., Kachare D.D., Volpini R., Klotz K.-N., Cristalli G. // Bioorg. Med. Chem. 2009. Vol. 17. N 7. P. 2812. doi 10.1016/j.bmc.2009.02.030
60. Brown Ripin D.H., Teager D.S., Fortunak J., Basha S.M., Bivins N., Boddy C.N., Byrn S., Catlin K.K., Houghton S.R., Jagadeesh S.T., Kumar K.A., Melton J., Muneer S., Rao L.N., Rao R.V., Ray P.C., Reddy N.G., Reddy R.M., Shekar K.C., Silverton T., Smith D.T., Stringham R.W., Subbaraju G.V., Talley F., Williams A. // Org. Proc. Res. Dev. 2010. Vol. 14. N 5. P. 1194. doi 10.1021/op1001337
61. Broo A., Holmen A. // Chem. Phys. 1996. Vol. 21. N 1–3. P. 147. doi 10.1016/0301-0104(96)00184-X
62. Guerra C.F., Bickelhaupt F.M., Saha S., Wang F. // J. Phys. Chem. (A). 2006. Vol. 110. N 11. P. 4012. doi 10.1021/jp057275r
63. Jezuita A., Wieczorkiewicz P.A., Szatyłowicz H., Krygowski T.M. // ACS Omega. 2021. Vol. 6. N 29. P. 18890. doi 10.1021/acsomega.1c02118
64. Sečkářová P., Marek R., Maliňáková K., Kolehmainen E., Hocková D., Hocek M., Sklenář V. // Tetrahedron Lett. 2004. Vol. 45. N 33. P. 6259. doi 10.1016/j.tetlet.2004.06.088
65. Longato B., Pasquato L., Mucci A., Schenetti L. // Eur. J. Inorg. Chem. 2003. N 1. 128. doi 10.1002/ejic.200390013
66. Armarego W.L.F., Chai C.L.L. Purification of Laboratory Chemicals. Butterworth-Heinemann: Elsevier, 2009. 752 p.
67. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J.A., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam N.J., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J. Gaussian 09, Revision E.01

Alkylation of Adenyne with (Halomethyl)trimethylsilanes

N. F. Lazareva^{a,*}, A. I. Albanov^a, B. A. Gostevsky^a, and I. M. Lazarev^a

^a A. E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,
Irkutsk, 664033 Russia

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

Received May 21, 2024; revised June 10, 2024; accepted June 12, 2024

The reaction of adenine with (halomethyl)trimethylsilanes $\text{HlgCH}_2\text{SiMe}_3$ ($\text{Hlg} = \text{Cl}, \text{I}$) in the presence of a strong base and under neutral conditions was studied. The structure of the reaction products was proven by NMR spectroscopy. For the first time, NMR spectroscopy methods have proven that the interaction of adenine with 1,8-diazabicycloundecene leads to the formation of an adenine anion.

Keywords: adenine, (halomethyl)trimethylsilanes, 1,8-diazabicycloundecene (DBU), adenine anion

ПОЛУЧЕНИЕ ТРИАРИЛБОРАНОВ ТЕРМОЛИЗОМ ТЕТРААРИЛБОРАТОВ АЛКИЛАММОНИЯ

© 2024 г. В. В. Бардин^{1,*}, И. К. Шундрин¹

¹ Новосибирский институт органической химии имени Н. Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, 630090 Россия
*e-mail: bardin@nioch.nsc.ru

Поступило в редакцию 15 мая 2024 г.

После доработки 10 июня 2024 г.

Принято к печати 14 июня 2024 г.

Методом термогравиметрии исследовано разложение тетраарилборатов алкиламмония. Предложен метод синтеза триарилборанов нагреванием соответствующих тетраарилборатов триметиламмония при 140–190°C.

Ключевые слова: триарилбораны, тетраарилбораты, термолиз, термогравиметрия, спектроскопия ЯМР

DOI: 10.31857/S0044460X24030139, **EDN:** FYDKNZ

ВВЕДЕНИЕ

Триарилбораны широко применяются в органическом синтезе [1]. Методы их получения довольно разнообразны [2, 3], но основным способом является замещение галогена или алкокси(арилокси) группы в боранах BX_3 ($X = F, Cl, Br, OAlk, OAr$) или в аддуктах $BF_3 \cdot OAlk_2$ действием ариллития или галогенида арилмагния. Этот метод пригоден для наработки десятков или сотен граммов BAr_3 , но неудобен для получения меньших количеств, так как высококипящий твердый продукт выделяют перегонкой при пониженном давлении в атмосфере инертного газа во избежание окисления в $Ar_nB(OAr)_{3-n}$. Имея интерес к синтезу триарилборанов в малых количествах, мы обратили внимание на термолиз бората $[Me_3NH][B(C_6H_5)_4]$ **1** при 200°C, в результате которого образуются трифенилборан, бензол и триметиламин [4]. Отмечено, что соли $[NH_4][B(C_6H_5)_4]$ и $[Me_4N][B(C_6H_5)_4]$ разлагаются при 240 и 340°C соответственно, но продукты термолиза не указаны. В работах [5, 6] описано образование $B(C_6H_5)_3$ из $[NH_4][B(C_6H_5)_4]$, но без экспериментальных деталей. Синтез $B(C_6H_5)_3$ из бората **1** повторен в работах [7, 8]. Несмотря

на простоту метода, трифенилборан является единственным представителем семейства BAr_3 , полученным этим способом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью оценки синтетического потенциала метода и области его применения, мы провели термогравиметрическое исследование процесса термолиза тетраарилборатов алкиламмония $[Alk_nNH_{4-n}][BAr_4]$.

Оба иона, входящих в состав исследуемых веществ, состоят из органических фрагментов, и процесс может быть инициирован термическим распадом катиона или аниона. Например, термолиз солей $K[R_FBF_3]$ ($R_F = C_3F_7, C_6F_{13}, C_6F_5$) начинается при температуре выше 300°C [9], соответствующие соли 4-фторфенилдиазония $[4-FC_6H_4N_2][R_FBF_3]$ разлагаются при 140–160°C, т. е. в том же интервале, что $[4-FC_6H_4N_2][BF_4]$ [10]. Термогравиметрический анализ $M[B(C_6H_5)_4]$ ($M = K, Rb, Cs$) показал, что разложение этих солей на воздухе начинается при 265, 240 и 210°C и протекает в узком интервале температур (20–30°C), давая бораты MBO_2 . Потеря массы составляет 77, 68 и 61%, что соответствует полному выгоранию органической части боратов [11].

Для определения зависимости температуры начала термолитиза солей $[Q][BAr_4]$ от природы катиона мы синтезировали тетрафенилбораты триметиламмония (1), аммония (2), метиламмония (3), диметиламмония (4), тетраметиламмония (5) и тетрабутиламмония (6) (схема 1). В отличие от триарилборанов, соли аммония $[Q][BAr_4]$ ($Q = Alk_nNH_{4-n}$) легко получают арилированием тригалогеноборанов BX_3 , аддуктов $BX_3 \cdot OEt_2$ ($X = F, Cl$) или тетрафторбората натрия действием ариллития или галогенида арилмагния, осаждаются при смешивании раствора промежуточного продукта $M[BAr_4]$ с водным раствором $[Q]X$ и устойчивы к окислению на воздухе [3]. Некоторые соли получали из коммерчески доступных натриевых солей.

Принимая во внимание возможное окисление целевых продуктов, триарилборанов, термогравиметрические исследования проводили в токе гелия (табл. 1). Установлено, что картина термолитиза тетрафенилборатов тетраалкиламмония 5 и 6 похожа на таковую для $K[B(C_6H_5)_4]$ [11]. Для обоих соединений процесс происходит с выделением тепла при нагреве выше $250^\circ C$ и заканчивается около $350^\circ C$ потерей 72% массы. Дальнейший нагрев до $360\text{--}400^\circ C$ ведет к испарению остатка. По-видимому, при разложении удаляются не только легкокипящие продукты, но и трифенилборан (т. кип. $190^\circ C$ при 16 торр).

Замена метильных групп в катионе 1–3 атомами водорода существенно понижает термостабильность тетрафенилборатов. В термограммах соединений $[Q][B(C_6H_5)_4]$ ($Q = Me_3NH, Me_2NH_2$) наблюдаются две стадии потери массы, первая из которых идет с поглощением тепла и отвечает элиминированию бензола и триметиламина (диметиламина), а вторая – постепенному испарению $B(C_6H_5)_3$. Аналогично

происходит разложение соединения 3, но разделение на стадии хуже, а кривая ДСК показывает наличие перекрывающихся экзо- и эндоэффектов, что вероятно указывает на близкие температуры плавления и разложения соли. Борат 2 начинает разлагаться при более высокой температуре и быстро теряет около 90% массы. Как и при термолитизе соединения 3, эндоэффекту предшествует близко расположенный экзоэффект. Следует отметить, что данные термоанализа солей 2 и 3, полученные на воздухе [11], отличаются от наших. По данным работы [11], $[NH_4][B(C_6H_5)_4]$ начинает возгоняться при $130^\circ C$, теряя 65–70% массы при $180\text{--}190^\circ C$, а конечным продуктом является B_2O_3 . Авторы работы [12] в целом подтвердили такое протекание термолитиза, но объяснили его не возгонкой 2, а его разложением до бензола и аддукта $NH_3B(C_6H_5)_3$, который затем реагирует с кислородом. Сомнения в правильности интерпретации вызывает факт, что $NH_3B(C_6H_5)_3$ устойчив на воздухе и плавится без разложения при $212^\circ C$ [2].

Дальнейшие исследования проводили с триметиламмониевыми солями тетракис(2-толил)бората (7), тетракис(3-толил)бората (8), тетракис(4-толил)бората (9), тетракис(2,4-ксилил)бората (10), тетракис(2,5-ксилил)бората (11), тетракис(4-фторфенил)бората (12), тетракис(4-бромфенил)бората (13), тетракис(4-трифторметилфенил)бората (14) и тетракис(пентафторфенил)бората (15), синтез которых представлен на схеме 2.

Замена атомов водорода в фенильных группах боратов триметиламмония на одну или две метильных группы не оказывает заметного влияния на характер термограмм по сравнению с таковой для соединения 1. Разложение соединений 7–11

Схема 1.

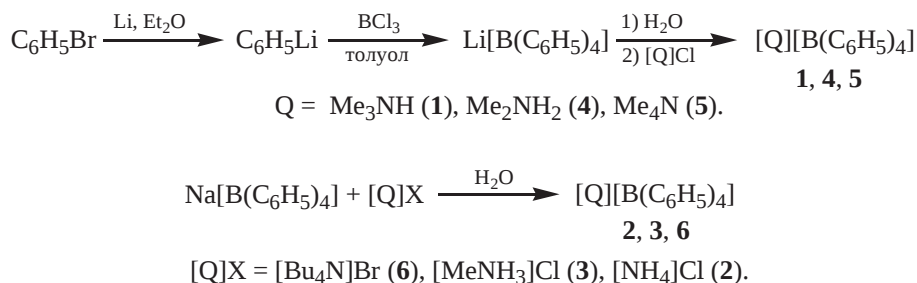


Таблица 1. Данные термоанализа соединений 1–18.

Соединение	$T_{5\%}, ^\circ\text{C}^a$	$T_{\text{max}}, ^\circ\text{C}^b$	Потеря массы, %	
			$\Delta m_{\text{эксп}}$	$\Delta m_{\text{теор}}$
[Bu ₄ N][B(C ₆ H ₅) ₄] (6)	296	353	72	57
[Me ₄ N][B(C ₆ H ₅) ₄] (5)	255	350	72	39
[Me ₃ NH][B(C ₆ H ₅) ₄] (1)	158	168	47	36
[Me ₂ NH ₂][B(C ₆ H ₅) ₄] (4)	152	160	28	34
[MeNH ₃][B(C ₆ H ₅) ₄] (3)	146	179	28	31
[NH ₄][B(C ₆ H ₅) ₄] (2)	190	220	88	28
[Me ₃ NH][B(2-C ₆ H ₄ CH ₃) ₄] (7)	146	156	37	35
[Me ₃ NH][B(3-C ₆ H ₄ CH ₃) ₄] (8)	127	144	38	35
[Me ₃ NH][B(4-C ₆ H ₄ CH ₃) ₄] (9)	98	123	32	35
[Me ₃ NH][B(2,4-C ₆ Me ₂ H ₃) ₄] (10)	132	137	40	34
[Me ₃ NH][B(2,5-C ₆ Me ₂ H ₄) ₄] (11)	148	177	53	34
[Me ₃ NH][B(4-C ₆ H ₄ F) ₄] (12)	120	157	45	34
[Me ₃ NH][B(4-C ₆ H ₄ CF ₃) ₃] (14)	146	172	50	32
[Me ₃ NH][B(4-C ₆ H ₄ Br) ₄] (13)	177	187	37	31
[Me ₃ NH][B(C ₆ F ₅) ₄] (15)	269	305	66	31 ^в
[Me ₃ NH][C ₄ H ₉ B(C ₆ H ₅) ₃] (16)	113	130	30	33 ^г , 26 ^д
[Me ₃ NH][C ₆ H ₅ B(C ₆ F ₅) ₃] (17)	209	248	89	21 ^е , 35 ^ж
[Et ₄ N][C ₄ H ₉ B(C ₆ H ₅) ₃] (18)	271	301	41	44 ^з , 48 ^и

^а Температура потери 5% массы. ^б Температура максимальной скорости разложения. ^в Отгон Me₃N + C₆F₅H, остаток B(C₆F₅)₃.

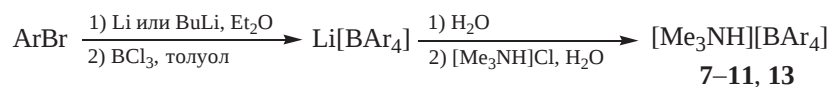
^г Отгон Me₃N + C₄H₁₀, остаток B(C₆H₅)₃. ^д Отгон Me₃N + C₆H₆, остаток C₄H₉B(C₆H₅)₂. ^е Отгон Me₃N + C₆H₆, остаток B(C₆F₅)₃.

^ж Отгон Me₃N + C₆F₅H, остаток C₆H₅B(C₆F₅)₂. ^з Отгон Et₃N + C₆H₁₄, остаток B(C₆H₅)₃. ^и Отгон Et₃N + C₆H₅Et, остаток C₄H₉B(C₆H₅)₂.

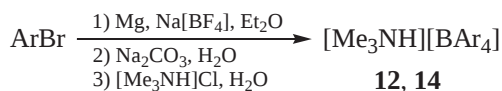
начинается при 100–150°C и протекает в 2 стадии. Первая из них происходит в температурном интервале 10–20°C, а вторая отражает постепенное испарение триарилборана. Похожие термограммы получены для соединений **12** и **14**, в которых атомы водорода

в *пара*-положении заменены атомами фтора или трифторметильными группами. Введение атома брома в это положение (борат **13**) приводит к повышению температуры начала разложения до 177°C, но из-за высокой температуры кипения B(4-C₆H₄Br)₃

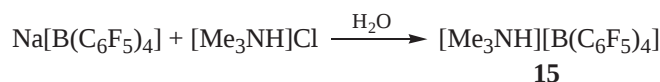
Схема 2.



Ar = 2-C₆H₄CH₃ (**7**), 3-C₆H₄CH₃ (**8**), 4-C₆H₄CH₃ (**9**), 2,4-C₆H₃(CH₃)₂ (**10**), 2,5-C₆H₃(CH₃)₂ (**11**), 4-C₆H₄Br (**13**).



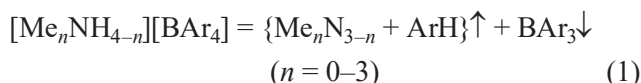
Ar = 4-C₆H₄F (**12**), 4-C₆H₄CF₃ (**14**).



начало его испарения хорошо отделяется от стадии элиминирования Me_3N и $\text{C}_6\text{H}_5\text{Br}$.

При замене всех атомов водорода в фенильных группах соединения **1** атомами фтора термостабильность триметиламмониевой соли значительно увеличивается. Борат **15** начинает разлагаться только при 269°C , теряя на 1 ступени 66% массы, а остаток практически полностью испаряется при нагреве до 400°C .

Полученные результаты термоанализа соединений $[\text{Me}_n\text{NH}_{4-n}][\text{BAr}_4]$ ($n = 0-3$) согласуются с ранее выдвинутыми предположениями [11–13] о схеме распада по уравнению (1), где потеря массы обусловлена испарением низкокипящих продуктов:



В табл. 1 представлены величины потери массы Δm , рассчитанные по уравнению (1) и измеренные из термограмм. Для боратов **3**, **4**, **7–10**, **13** эти величины примерно равны. Для боратов **1**, **11**, **12**, **14** величина $\Delta m_{\text{эксп}}$ выше $\Delta m_{\text{теор}}$ на 30–50%, что может объясняться и испарением самих боранов $\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$, $\text{B}(2,5\text{-C}_6\text{Me}_2\text{H}_3)_3$, $\text{B}(4\text{-C}_6\text{H}_4\text{F})_3$ и $\text{B}(4\text{-C}_6\text{H}_4\text{CF}_3)_3$.

Очевидно, что разложение солей $[\text{Me}_4\text{N}][\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4]$ и $[\text{Bu}_4\text{N}][\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4]$ отличается от пути, представленного уравнением (1), и термолиз соединений $[\text{Alk}_4\text{N}][\text{BAr}_4]$ не может быть методом получения триарилборанов.

В заключение мы проверили термостабильность триметиламмониевых солей несимметричных фенилтрис(пентафторфенил)бората (**17**) бутилтрифенилбората (**16**) и бутилтрифенилбората тетраэтиламмония (**18**), синтезированных по схеме 3.

Сравнение величин $T_{5\%}$ боратов $[\text{Me}_3\text{NH}][(\text{C}_6\text{H}_5)_n\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_{4-n}]$ (табл. 1) ясно показывает тенденцию понижения термостабильности с уменьшением количества электроноакцепторных атомов фтора в анионе: если борат **15** начинает разлагаться при 269°C , то его частично фторированный аналог **17** практически полностью разлагается, начиная от 209°C , а термолиз нефторированного соединения **1** наступает при нагревании выше 158°C .

Интересно, что $[\text{Me}_3\text{NH}][\text{C}_4\text{H}_9\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]$ менее устойчив, чем $[\text{Me}_3\text{NH}][\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4]$, и начинает разлагаться при 113°C . Потеря массы $\Delta m_{\text{эксп}}$ на 1 стадии составляет 30%, что может соответствовать элиминированию как Me_3N , C_4H_{10} , так и Me_3N , C_6H_6 , или обоим процессам одновременно. Разложение бората **18** идет при ожидаемо высокой температуре, но стадии четко разделяются. Из сравнения величин $\Delta m_{\text{эксп}}$ и $\Delta m_{\text{теор}}$ более вероятным представляется путь с элиминированием Et_3N и C_6H_{14} , хотя из-за жестких условий реакции препаративная ценность способа невелика.

Из полученных результатов следует, что (i) во избежание окисления BAr_3 термолиз нужно проводить в атмосфере инертного газа до полного охлаждения реактора, (ii) необходимым условием успешного получения BAr_3 является наличие хотя бы одной связи N–H в катионе $[\text{Alk}_n\text{NH}_{4-n}]$, (iii) во всех случаях разложению солей не предшествует их плавление, т. е. термолиз происходит в твердой фазе, или параллельно с плавлением бората, (iv) наличие нескольких электроноакцепторных заместителей в арильной группе повышает температуру начала термолиза.

Исходя из результатов термоанализа, практический синтез триарилборанов осуществляли нагреванием

Схема 3.

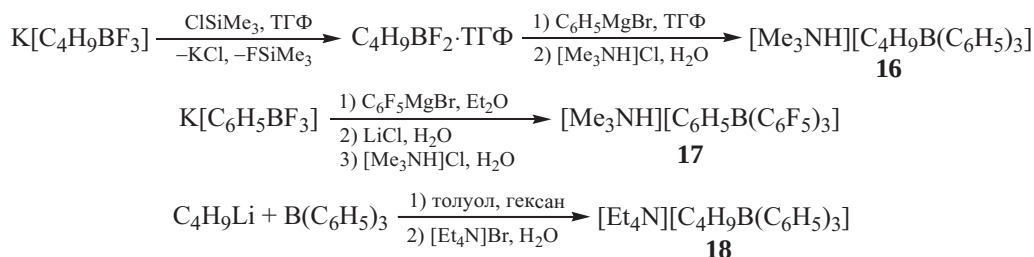
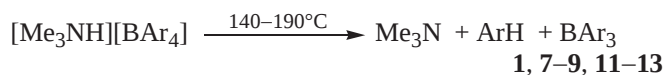


Схема 4.



Ar = C₆H₅ (1, 94%), 2-C₆H₄CH₃ (7, 84%), 3-C₆H₄CH₃ (8, 86%), 4-C₆H₄CH₃ (9, 95%), 2,5-C₆Me₂H₃ (11, 95%), 4-C₆H₄F (12, 96%), 4-C₆H₄Br (13, 98%).

боратов [Me₃NH][BAr₄] в токе сухого аргона, начиная с 140–150°C и в течение 15–25 мин, доводя температуру бани до 190–195°C (схема 4). После отгонки летучих продуктов и охлаждения триарилборан извлекали растворением в дихлорметане или в соответствующем растворителе. Полученные растворы триарилборанов анализировали методом ЯМР и перед использованием непродолжительное время хранили в атмосфере сухого аргона.

ВЫВОДЫ

Таким образом, показана возможность препаративного получения триарилборанов термолизом солей [Q][BAr₄] (Q = Me_nNH_{4-n}, n = 0–3). Соответствующие тетраалкиламмониевые соли разлагаются при температуре выше 250°C и непригодны для этой цели.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Диэтиловый эфир и толуол перегоняли над натрием. Na[B(C₆H₅)₄] (PacReac AppliChem), 2.5 М. BuLi в гексанах, 1 М. BCl₃ в гексане, 4-бромфторбензол (Acros), 1,3-ксилол, 1,4-ксилол, литий, [NH₄]Cl, [MeNH₃]Cl, [Me₂NH₂]Cl, [Me₃NH]Cl, Na[BF₄] (Реахим), магний (Компонент-реактив), [Me₄N]Br (Vecton), [Bu₄N]Br (Chemical Line), бромпентафторбензол (P&M) использовали без дополнительной очистки. Раствор BCl₃ в толуоле готовили вливанием реагента в навеску холодного (0–5°C) безводного толуола в атмосфере аргона. Бромбензол, 4-бромбензотрифторид, 2-, 3- и 4-бромтолуолы (Реахим) сушили CaCl₂ и перегоняли. 1,4-Дибромбензол перекристаллизовывали из спирта. Соли [NH₄][B(C₆H₅)₄], [MeNH₃][B(C₆H₅)₄] [12], [Bu₄N][B(C₆H₅)₄] [14], [Me₃NH][B(4-C₆H₄F)₄] [15], [Me₃NH][B(4-C₆H₄CF₃)₄] [16], K[C₄H₉BF₃] [17], K[C₆H₅BF₃] [17] синтезировали по модифицированным литературным методикам. Соединения B(3-C₆H₄CH₃)₃ [18], B(2,5-C₆Me₂H₃)₃ [19], B(4-C₆H₄Br)₃ [20] идентифицировали по данным ЯМР образцов,

полученных по литературным данным, а триарилбораны B(C₆H₅)₃, B(2-C₆H₄CH₃)₃, B(4-C₆H₄CH₃)₃, B(4-C₆H₄F)₃ [21], B(2-C₆H₄CH₃)₃ [22] идентифицировали по опубликованным данным ЯМР.

Спектры ЯМР записывали на приборах Bruker Avance 300 [300.13 (¹H), 282.40 МГц (¹⁹F)] и Avance 400 [400.13 (¹H), 128.37 (¹¹B), 376.49 МГц (¹⁹F)]. Химические сдвиги приведены относительно ТМС (¹H), BF₃·OEt₂ (¹¹B) и CFC₃ (¹⁹F). Измерения спектров ЯМР проводили во вкладышах, изготовленных из сополимера тетрафторэтилена с гексафторпропиленом (FEP) (внутренний диаметр – 3.50, внешний диаметр – 4.10 мм, длина – 190 мм) и вставленных в стандартные ампулы ЯМР (наружный диаметр – 5.00 мм), содержащие D₂O (0.1 мл). Содержание фтора определяли с использованием спектрофотометра Varian Cary-50 (США) по методике, описанной в работе [23].

Синхронные анализы ТГ-ДСК проводили на приборе Netzsch STA409 со скоростью нагрева 10 К/мин в токе гелия. Твердые образцы (2–4 мг) взвешивали в алюминиевых тиглях, закрывали алюминиевой крышкой с перфорацией. Температуру максимальной скорости разложения (T_{max}) определяли по диаграммам dTГ.

2,5-Диметилбромбензол. К смеси *para*-ксилола (10.6 г, 0.10 моль), 45%-ной HBr (15 мл, 0.11 моль) и HOAc (20 мл) по каплям добавляли перекись водорода (33%, 14 мл, 0.16 моль) в течение 30 мин при охлаждении (15–20°C), после чего перемешивали при 22°C еще 3 ч. Нижнюю органическую фазу отделяли, водную фазу экстрагировали CCl₄ (25 мл). Объединенный экстракт промывали водным Na₂SO₃, водой и сушили CaCl₂. Растворитель удаляли. Остаток пропускали через нейтральный оксид алюминия. Выход 75% (14 г, 0.075 моль). Спектр ЯМР ¹H (CCl₄): δ, м. д.: 7.26 с (1H, H³), 7.00 д (1H, H⁶, ³J 7.6 Гц), 6.87 д (1H, H⁵, ³J 7.6 Гц), 2.31 с (CH₃), 2.25 с (CH₃).

Тетрафенилборат аммония $[\text{NH}_4][\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4]$ (**2**). К перемешиваемому раствору $[\text{NH}_4]\text{Cl}$ (230 мг, 4.3 ммоль) в воде (40 мл) по каплям прибавляли раствор $\text{Na}[\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4]$ (1.47 г, 4.2 ммоль) в воде (40 мл). Осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили на фильтре, затем в вакуум-эксикаторе над P_2O_5 до постоянной массы. Выход 90% (1.3 г, 3.8 ммоль), белый порошок. Спектр ЯМР ^1H (ацетон), δ , м. д.: 7.6 уш. с (4Н, NH_4), 7.34 м (8Н, $\text{H}^{2,6}$), 6.93 т (8Н, $\text{H}^{3,5}$, 3J 7.2 Гц), 6.78 т (4Н, H^4 , 3J 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^{11}B (ацетон): δ_{B} –5.71 м. д.

Тетрафенилборат метиламмония $[\text{MeNH}_3][\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4]$ (**3**) получали аналогично из $[\text{MeNH}_3]\text{Cl}$ (130 мг, 1.92 ммоль) в воде (2 мл) и $\text{Na}[\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4]$ (637 мг, 1.96 ммоль) в воде (3 мл). Выход 91% (600 мг, 1.75 ммоль). Спектр ЯМР ^1H (CH_3CN), δ , м. д.: 7.27 м (8Н, $\text{H}^{2,6}$), 6.98 т (8Н, $\text{H}^{3,5}$, 3J 7.3 Гц), 6.83 т (4Н, H^4 , 3J 7.1 Гц) $[\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4]^-$; 5.67 уш. с (3Н, NH_3), 2.40 с (3Н, CH_3) $[\text{CH}_3\text{N}]^+$. Спектр ЯМР ^{11}B (CH_3CN): δ_{B} –5.94 м. д.

Тетракис(пентафторфенил)борат триметиламмония $[\text{Me}_3\text{NH}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ (**15**) получали аналогично из $[\text{Me}_3\text{NH}]\text{Cl}$ (48 мг, 0.50 ммоль) в воде (2 мл) и $[\text{Na}_2\text{H}_2\text{O}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ (379 мг, 0.50 ммоль) в воде (8 мл). Выход 96% (361 мг, 0.48 ммоль). Спектр ЯМР ^1H (CH_3CN), δ , м. д.: 3.98 уш. с (1Н, NH), 2.76 с (9Н, 3CH_3). Спектр ЯМР ^{19}F (CH_3CN), δ_{F} , м. д.: –132.2 м (8F, $\text{F}^{2,6}$), –162.3 т (4F, F^4 , 3J 19.8 Гц), –166.8 м (8F, $\text{F}^{3,5}$). Спектр ЯМР ^{11}B (CH_3CN): δ_{B} –16.1 м. д. Найдено, %: С 43.84; Н 1.34; В 1.24; N 2.03. $\text{C}_{27}\text{H}_{10}\text{BF}_{20}\text{N}$. Вычислено, %: С 43.87; Н 1.36; В 1.46; F 51.41; N 1.89.

Тетрафенилборат диметиламмония $[\text{Me}_2\text{NH}_2][\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4]$ (**4**). В атмосфере аргона к смеси диэтилового эфира (75 мл) и лития (1.32 г, 200 ммоль) при перемешивании прибавляли по каплям раствор бромбензола (16 г, 101 ммоль) в эфире (25 мл), поддерживая умеренное кипение. Реакционную смесь кипятили 1 ч и охлаждали до 20–22°C. Затем по каплям прибавляли раствор 0.86 М. BCl_3 в толуоле (22 мл, 18 ммоль), поддерживая умеренное кипение растворителя. Полученную смесь кипятили еще 2 ч, растворитель отгоняли при пониженном давлении. К остатку прибавляли воду (100 мл), перемешивали 15–20 мин и нижнюю водную фазу отделяли. По каплям прибавляли раствор $[\text{Me}_2\text{NH}_2]\text{Cl}$ (1.62 г, 20 ммоль) в воде (20 мл). Осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили на фильтре, затем в

вакуум-эксикаторе над P_2O_5 до постоянной массы. Выход 86% (5.7 г, 15.6 ммоль), белый порошок. Спектр ЯМР ^1H (ацетон): δ , м. д.: 7.34 м (8Н, $\text{H}^{2,6}$), 6.94 т (8Н, $\text{H}^{3,5}$, 3J 7.3 Гц), 6.79 т (4Н, H^4 , 3J 7.3 Гц), 3.70 уш. с (2Н, NH_2), 2.91 с (6Н, NCH_3). Спектр ЯМР ^{11}B (ацетон): δ_{B} –5.71 м. д. Найдено, %: С 85.0; Н 7.55; В 2.77; N 3.74. $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{BN}$. Вычислено, %: С 85.4; Н 7.72; В 2.96; N 3.83.

Тетрафенилборат триметиламмония $[\text{Me}_3\text{NH}][\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4]$ (**1**) получали аналогично из лития (3.05 г, 439 ммоль) в эфире (100 мл), бромбензола (35 г, 202 ммоль) в эфире (100 мл), 1 М. BCl_3 в гексане (50 мл, 50 ммоль) и $[\text{Me}_3\text{NH}]\text{Cl}$ (5 г, 52 ммоль) в воде (25 мл). Выход 74% (14 г, 37 ммоль). Спектр ЯМР ^1H (ацетон), δ , м. д.: 7.32 м (8Н, $\text{H}^{2,6}$), 6.92 т (8Н, $\text{H}^{3,5}$, 3J 7.3 Гц), 6.77 т (4Н, H^4 , 3J 7.3 Гц), 4.34 уш. с (1Н, NH), 3.02 с (9Н, NCH_3). Спектр ЯМР ^1H (CD_3CN), δ , м. д.: 7.33 м (8Н, $\text{H}^{2,6}$), 7.05 м (8Н, $\text{H}^{3,5}$), 6.89 м (4Н, H^4), 5.65 уш. с (1Н, NH), 2.64 с (9Н, NCH_3). Спектр ЯМР ^1H (CD_2Cl_2), δ , м. д.: 7.49 уш. м (8Н, *орто*- C_6H_5), 7.12 т (8Н, *мета*- C_6H_5 , 3J 7.2 Гц), 6.97 т (4Н, *пара*- C_6H_5 , 3J 7.2 Гц), 1.93 уш. с $[\text{1H}, (\text{CH}_3)_3\text{NH}]$, 1.88 с $[\text{9H}, (\text{CH}_3)_3\text{NH}]$ [8]. Спектр ЯМР ^{11}B (ацетон): δ_{B} –5.85 м. д. Спектр ЯМР ^{11}B (CD_3CN): δ_{B} –6.6 м. д. Спектр ЯМР ^{11}B (CD_2Cl_2), δ_{B} , м. д.: –4.7 септет (3J 2.6 Гц) [8].

Тетрафенилборат тетраметиламмония $[\text{Me}_4\text{N}][\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4]$ (**5**) получали аналогично из лития (1.23 г, 176 ммоль) в эфире (75 мл), бромбензола (16 г, 101 ммоль) в эфире (25 мл), 0.86 М. BCl_3 в толуоле (20 мл, 17 ммоль) и $[\text{Me}_4\text{N}]\text{Br}$ (3.2 г, 20 ммоль) в воде (20 мл). Выход 100% (6.9 г, 17 ммоль). Спектр ЯМР ^1H (ацетон), δ , м. д.: 7.33 м (8Н, $\text{H}^{2,6}$), 6.93 т (8Н, $\text{H}^{3,5}$, 3J 7.3 Гц), 6.78 т (4Н, H^4 , 3J 7.3 Гц), 3.34 с (12Н, NCH_3). Спектр ЯМР ^1H (CD_3CN), δ , м. д.: 3.04 с (12Н), 6.84 т (4Н, J 7.2 Гц), 7.00 т (8Н, J 7.4 Гц), 7.27 м (8Н) [24]. Спектр ЯМР ^{11}B (ацетон): δ_{B} –5.70 м. д. Спектр ЯМР ^{11}B (CD_3CN): δ_{B} 66.62 м. д. [24].

Тетракис(2-метилфенил)борат триметиламмония $[\text{Me}_3\text{NH}][\text{B}(\text{2-C}_6\text{H}_4\text{CH}_3)_4]$ (**7**) получали аналогично из лития (2.7 г, 391 ммоль) в эфире (170 мл), 2-бромтолуола (36 г, 200 ммоль) в эфире (30 мл), 0.86 М. BCl_3 в толуоле (40 мл, 34 ммоль) и 1 М. водного раствора $[\text{Me}_3\text{NH}]\text{Cl}$ (36 мл, 36 ммоль). Выход 70% (10.7 г, 24 ммоль). Спектр ЯМР ^1H (ацетон), δ , м. д.: 7.40 м (4Н, H^6), 6.76–6.73 м (12Н, H^{3-5}), 4.40 уш. с (1Н, NH), 3.13 с (9Н, NCH_3), 1.61 с

(12H, CH₃). Спектр ЯМР ¹¹B (ацетон): δ_B –5.31 м. д. Найдено, %: C 84.9; H 8.53; B 2.40; N 3.21. C₃₁H₃₈BN. Вычислено, %: C 85.5; H 8.80; B 2.48; N 3.22.

Тетракис(3-метилфенил)борат триметиламмония [Me₃NH][B(3-C₆H₄CH₃)₄] (8) получали аналогично из лития (3.20 г, 470 ммоль) в эфире (120 мл), 3-бромтолуола (43 г, 250 ммоль) в эфире (30 мл), 0.86 М. BCl₃ в толуоле (50 мл, 43 ммоль) и 1 М. водного раствора [Me₃NH]Cl (36 мл, 36 ммоль). Выход 94% (14.9 г, 34 ммоль). Спектр ЯМР ¹H (ацетон), δ, м. д.: 7.26 м (4H, H⁶), 7.19 м (4H, H²), 6.86 т (4H, H⁵, ³J 7.3 Гц), 6.64 д (4H, H⁴, ³J 7.3 Гц), 5.1 уш. с (1H, NH), 2.81 с (9H, NCH₃), 2.15 с (12H, CH₃). Спектр ЯМР ¹H (CH₂Cl₂), δ, м. д.: 7.26 м (4H, H⁶), 7.19 м (4H, H²), 6.90 т (4H, H⁵, ³J 7.3 Гц), 6.67 д (4H, H⁴, ³J 7.3 Гц), 3.55 уш. с (1H, NH), 2.14 с (12H, CH₃), 1.45 с (9H, NCH₃). Спектр ЯМР ¹¹B (ацетон): δ_B –5.95 м. д. Спектр ЯМР ¹¹B (CH₂Cl₂): δ_B –7.01 м. д. Найдено, %: C 85.1; H 8.55; B 2.47; N 3.25. C₃₁H₃₈BN. Вычислено, %: C 85.51; H 8.80; B 2.48; N 3.22.

Тетракис(4-метилфенил)борат триметиламмония [Me₃NH][B(4-C₆H₄CH₃)₄] (9) получали аналогично из лития (1.24 г, 180 ммоль) в эфире (80 мл), 4-бромтолуола (18 г, 100 ммоль) в эфире (20 мл), 0.86 М. BCl₃ в толуоле (20 мл, 17 ммоль) и 1 М. водного раствора [Me₃NH]Cl (36 мл, 36 ммоль). Выход 56% (4.2 г, 9.6 ммоль). Спектр ЯМР ¹H (CH₂Cl₂), δ, м. д.: 7.22 м (8H, H^{2,6}), 6.84 д (8H, H^{3,5}, ³J 7.8 Гц), 4.40 уш. с (1H, NH), 3.13 с (9H, NCH₃), 1.97 с (12H, CH₃). Спектр ЯМР ¹¹B (CH₂Cl₂): δ_B –7.63 м. д. {ср. K[B(4-C₆H₄CH₃)₄]: Спектр ЯМР ¹H (ацетон), δ, м. д.: 7.22 (8H), 6.73 (8H) [25]}. Найдено, %: C 84.9; H 8.56; B 2.52; N 3.08. C₃₁H₃₈BN. Вычислено, %: C 85.51; H 8.80; B 2.48; N 3.22.

Тетракис(2,4-диметилфенил)борат триметиламмония [Me₃NH][B(2,4-C₆Me₂H₃)₄] (10) получали аналогично из лития (0.93 г, 137 ммоль) в эфире (100 мл), 2,4-диметилбромбензола (12.5 г, 67 ммоль) в эфире (20 мл), 0.86 М. BCl₃ в толуоле (15 мл, 14 ммоль) и 1 М. водного раствора [Me₃NH]Cl (16 мл, 16 ммоль). Выход 39% (2.4 г, 5.5 ммоль). Спектр ЯМР ¹H (ацетон), δ, м. д.: 7.25 м (4H, H⁶), 6.56 с (4H, H³), 6.52 м (4H, H⁵), 3.97 уш. с (NH), 3.13 с (9H, NCH₃), 2.12 с (12H, CH₃), 1.56 с (12H, CH₃). Спектр ЯМР ¹¹B (ацетон): δ_B –5.89 м. д. Найдено, %: C 84.8; H 9.33; B 2.00; N 2.37. C₃₅H₄₆BN. Вычислено, %: C 85.52; H 9.43; B 2.20; N 2.85.

Тетракис(2,5-диметилфенил)борат триметиламмония [Me₃NH][B(2,5-C₆Me₂H₃)₄] (11) получали аналогично из лития (0.96 г, 139 ммоль) в эфире (80 мл), 2,5-диметилбромбензола (13.7 г, 70 ммоль) в эфире (20 мл), 0.86 М. BCl₃ в толуоле (15 мл, 14 ммоль) и 1 М. водного раствора [Me₃NH]Cl (25 мл, 25 ммоль). Выход 57% (4.7 г, 8 ммоль). Спектр ЯМР ¹H (CH₂Cl₂), δ, м. д.: 7.06 м (4H, H⁶), 6.68 д (4H, ³J 7.3 Гц), 6.62 д (4H, ³J 7.3 Гц), 2.27 с (9H, NCH₃), 2.05 с (12H, CH₃), 1.51 с (12H, CH₃). Спектр ЯМР ¹¹B (CH₂Cl₂): δ_B –6.31 м. д. Найдено, %: C 85.44; H 9.56; B 2.22; N 3.80. C₃₅H₄₆BN. Вычислено, %: C 85.52; H 9.43; B 2.20; N 2.85.

Тетракис(4-бромфенил)борат триметиламмония [Me₃NH][B(4-C₆H₄Br)₄] (13). В атмосфере аргона к диэтиловому эфиру (80 мл) прибавляли 1,4-дибромбензол (14.2 г, 60 ммоль). Раствор охлаждали до –10–5°C, затем по каплям прибавляли 2.5 М. BuLi в гексане (21 мл, 52 ммоль), поддерживая температуру при –5–0°C. Смесь перемешивали 30 мин при этой температуре, затем 30 мин при 20–22°C и охлаждали до 5°C. Прибавляли по каплям раствор 0.86 М. BCl₃ в толуоле (12 мл, 10 ммоль), не допуская нагрева выше 10°C. Суспензию кипятили 2 ч, растворитель отгоняли досуха, и к остатку прибавляли 150 мл воды. Смесь перемешивали 20–30 мин, затем по каплям прибавляли 1 М. [Me₃NH]Cl (12 мл, 12 ммоль). Через 30 мин экстрагировали дихлорметаном (2×150 мл), экстракт сушили MgSO₄, растворитель удаляли, остаток промывали бензолом (50 мл) и сушили в вакуум-эксикаторе над P₂O₅ до постоянной массы. Выход 93% (6.5 г, 9.3 ммоль), белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (ацетон), δ, м. д.: 7.11 с (16H, H^{2,3,5,6}), 3.89 уш. с (1H, NH), 3.13 с (9H, NCH₃). Спектр ЯМР ¹¹B (ацетон): δ_B –6.57 м. д. Спектр ЯМР ¹¹B (ацетон): δ_B –7.2 м. д. [25]. {ср. K[B(4-C₆H₄Br)₄]: Спектр ЯМР ¹H (ацетон), δ, м. д.: 7.06 с (16H, H^{2,3,5,6})}. Найдено, %: C 45.40; H 3.30; B 1.32; Br 46.10; N 1.64. C₂₇H₂₆BBr₄N. Вычислено, %: C 46.67; H 3.77; B 1.56; Br 45.99; N 2.02.

Тетракис(4-фторфенил)борат триметиламмония [Me₃NH][B(4-C₆H₄F)₄] (12). В атмосфере аргона к смеси магния (2.43 г, 100 ммоль) и Na[BF₄] (2.4 г, 21 ммоль) вливали диэтиловый эфир (90 мл) и 5 мл раствора 4-фторбромбензола (17.5 г, 100 ммоль) в 10 мл эфира. После начала реакции по каплям

прибавляли оставшийся раствор в течение 20 мин и кипятили 2 ч. После охлаждения смесь выливали в перемешиваемый раствор Na_2CO_3 (24.2 г, 228 ммоль) в воде (130 мл). Через 10–15 мин смесь фильтровали через целит, водную фазу экстрагировали эфиром (2×40 мл) и объединенный экстракт упаривали. К остатку прибавляли воду (100 мл), затем по каплям прибавляли 1 М. $[\text{Me}_3\text{NH}]\text{Cl}$ (25 мл, 25 ммоль). Через 1 ч осадок отфильтровывали, промывали водой (150 мл), сушили на фильтре, затем в вакуум-эксикаторе над P_2O_5 до постоянной массы. Выход 76% (7.4 г, 16 ммоль), белый порошок. Спектр ЯМР ^1H (CH_2Cl_2), δ , м. д.: 7.28 м (8Н, $\text{H}^{2,6}$), 6.86 м (8Н, $\text{H}^{3,5}$), 3.88 уш. с (1Н, NH), 2.20 с (9Н, NCH_3). Спектр ЯМР ^{11}B (CH_2Cl_2): δ_{B} –7.90 м. д. Спектр ЯМР ^{19}F (CH_2Cl_2), δ_{F} , м. д.: –122.9 т. т (1F, F^4 , 3J 7.9, 3J 7.9 Гц). {ср. $\text{K}[\text{B}(4\text{-C}_6\text{H}_4\text{F})_4]$: Спектр ЯМР ^1H (ацетон), δ , м. д.: 7.18 (8Н, $\text{H}^{3,5}$), 6.64 (8Н, $\text{H}^{2,6}$). Спектр ЯМР ^{11}B (ацетон): δ_{B} –7.6 м. д. [25]}. Найдено, %: С 71.0; Н 5.56; N 2.50. $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{BF}_4\text{N}$. Вычислено, %: С 71.86; Н 5.81; В 2.40; F 16.84; N 3.20.

Тетракис(4-трифторметилфенил)борат триметиламмония $[\text{Me}_3\text{NH}][\text{B}(4\text{-C}_6\text{H}_4\text{CF}_3)_4]$ (14). Реакцию проводили аналогично, используя Mg (1.82 г, 75 ммоль), $\text{Na}[\text{BF}_4]$ (1.63 г, 15 ммоль) в эфире (85 мл), 4-трифторметилбромбензол (17 г, 75 ммоль) в эфире (15 мл) и Na_2CO_3 (19 г, 179 ммоль) в воде (150 мл). После фильтрования через целит водную фазу экстрагировали эфиром (2×50 мл), объединенный экстракт упаривали и получали темно-коричневый остаток. Его кипятили с водой (200 мл) и активированным углем, фильтровали горячим, бесцветный фильтрат охлаждали и обрабатывали 1 М. $[\text{Me}_3\text{NH}]\text{Cl}$ (15 мл, 15 ммоль). Осадок отфильтровывали, промывали водой (2×50 мл) и прибавили к нему CH_2Cl_2 (100 мл). Органическую фазу отделяли, сушили MgSO_4 и растворитель отгоняли. Остаток сушили в вакуум-эксикаторе над P_2O_5 до постоянной массы. Выход 53% (5.3 г, 8 ммоль), белый порошок. Спектр ЯМР ^1H (CH_2Cl_2): δ , м. д.: 7.47 м (8Н, $\text{H}^{3,5}$), 7.29 д (8Н, $\text{H}^{2,6}$, 3J 7.9 Гц), 3.89 уш. с (1Н, NH), 2.15 с (9Н, NCH_3). Спектр ЯМР ^{11}B (CH_2Cl_2): δ_{B} –6.80 м. д. Спектр ЯМР ^{19}F (CH_2Cl_2): δ_{F} –61.9 м. д. (12F, F^4). {ср. $\text{K}[\text{B}(4\text{-C}_6\text{H}_4\text{CF}_3)_4]$: Спектр ЯМР ^1H (ацетон), δ , м. д.: 7.39 (16Н, $\text{H}^{2,3,5,6}$). Спектр ЯМР ^{11}B (ацетон): δ_{B} –6.8 м. д. [25]}. Найдено, %: С 56.83; Н 4.02; В 1.50; N 2.07. $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{BF}_{12}\text{N}$. Вычислено, %: С 57.17; Н 4.02; В 1.66; F 35.00; N 2.15.

Бутилтрифенилборат триметиламмония $[\text{Me}_3\text{NH}][\text{C}_4\text{H}_9\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]$ (16). В атмосфере аргона к $\text{K}[\text{C}_4\text{H}_9\text{BF}_3]$ (833 мг, 5 ммоль) через септу шприцом прибавляли ТГФ (10 мл) и раствор ClSiMe_3 (633 мг, 5.7 ммоль) в ТГФ (5 мл). Смесь перемешивали при 22°C в течение 14 ч, затем шприцом брали пробу. По данным ЯМР, получили раствор $\text{C}_4\text{H}_9\text{BF}_2 \cdot \text{TГФ}$ в ТГФ. Спектр ЯМР ^1H (ТГФ), δ , м. д.: 1.24 м (4Н, CH_2), 0.83 т (3Н, CH_3 , 3J 6.9 Гц), 0.33 уш. с (BCH_2); 0.16 д (9Н, CH_3 , 3J 7.3 Гц, FSiMe_3). Спектр ЯМР ^{11}B (ТГФ), δ_{B} , м. д.: 9.18 т (1J 60.0 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F (ТГФ), δ_{F} , м. д.: –144.1 уш. к (1J 62.0 Гц, $\text{C}_4\text{H}_9\text{BF}_2 \cdot \text{TГФ}$), –156.7 децет (1J 7.0 Гц, FSiMe_3). Раствор извлекали из реактора давлением аргона в колбу с холодным (–8°C) раствором $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$, приготовленным из Mg (0.614 г, 25 ммоль), 1,2-дибромэтана (2 капли) и бромбензола (3.92 г, 24 ммоль) в ТГФ (15 мл). Суспензию перемешивали в течение ночи, затем концентрировали, прибавили воду (15 мл) и по каплям приливали 1 М. $[\text{Me}_3\text{NH}]\text{Cl}$ (15 мл, 15 ммоль). Смесь перемешивали 0.5–1 ч и подкисляли 5%-ной HCl . Осадок отфильтровывали, сушили в вакуум-эксикаторе над P_2O_5 до постоянной массы. Выход 78% (1.4 г, 3.9 ммоль), белый порошок. Спектр ЯМР ^1H (MeCN), δ , м. д.: 7.32 уш. м (6Н, $\text{H}^{2,6}$), 7.01 т (6Н, $\text{H}^{3,5}$, 3J 7.3 Гц), 6.85 т (3Н, H^4 , 3J 7.3 Гц), 1.27 м (CH_2), 0.94 м (2CH_2), 0.82 т (CH_3 , 3J 7.4 Гц) $[\text{C}_4\text{H}_9\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]$; 3.32 уш. с (1Н, NH), 2.71 с (12Н, CH_3) $[\text{Me}_3\text{NH}]$. Спектр ЯМР ^{11}B (MeCN): δ_{B} –9.72 м. д. Найдено, %: С 83.1; Н 9.40; В 3.12; N 3.54. $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{BN}$. Вычислено, %: С 83.56; Н 9.54; В 3.01; N 3.90.

Фенилтрис(пентафторфенил)борат триметиламмония $[\text{Me}_3\text{NH}][\text{C}_6\text{H}_5\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3]$ (17). К раствору $\text{C}_6\text{F}_5\text{MgBr}$, приготовленному из Mg (1.37 г, 57 ммоль), 1,2-дибромэтана (1.00 г, 5 ммоль) и бромпентафторбензола (12.8 г, 52 ммоль) в диэтиловом эфире (50 мл) [26], порциями вносили $\text{K}[\text{C}_6\text{H}_5\text{BF}_3]$ (2.4 г, 13 ммоль), затем кипятили 2 ч при перемешивании и 14 ч при 22°C. По каплям прибавляли 1 М. водный раствор LiCl (52 мл, 52 ммоль), подкисляли конц. HCl (2 мл) для лучшего разделения фаз. Органическую фазу отделяли, водную экстрагировали эфиром (2×50 мл). Объединенный экстракт концентрировали до 1/4 начального объема, разбавляли водой (120–150 мл) и кипятили с активированным углем 15–20 мин. Горячую смесь фильтровали, фильтрат охлаждали и к нему прибавляли раствор $[\text{Me}_3\text{NH}]\text{Cl}$ (1.25 г,

13 ммоль) в воде (25 мл). Суспензию перемешивали 30 мин, осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили на фильтре, затем в вакуум-эксикаторе над P_2O_5 до постоянной массы. Выход 84% (7.1 г, 11 ммоль), белый порошок. Спектр ЯМР 1H (ацетон), δ , м. д.: 7.30 д (2H, $H^{2,6}$, 3J 6.0 Гц), 7.00 д. д (2H, $H^{3,5}$, 3J 6.0, 3J 7.1 Гц), 6.88 т (1H, H^4 , 3J 7.1 Гц), 3.37 уш. с (NH), 3.17 с (9H, NCH_3). Спектр ЯМР ^{11}B (ацетон): δ_B –12.3 м. д. Спектр ЯМР ^{19}F (ацетон), δ_F , м. д.: –128.2 м (6F, $F^{2,6}$), –163.8 т (3F, F^4 , 3J 20.0 Гц), –166.6 м (6F, $F^{3,5}$). Найдено, %: C 49.90; H 2.36; B 1.63; F 44.4; N 1.98. $C_{27}H_{15}BF_{15}N$. Вычислено, %: C 49.95; H 2.33; B 1.67; F 43.90; N 2.16.

Бутилтрифенилборат тетраэтиламмония $[Et_4N][C_4H_9B(C_6H_5)_3]$ (18). В атмосфере аргона к раствору $B(C_6H_5)_3$ (3 г, 11 ммоль) в толуоле (20 мл) при охлаждении до 7–10°C постепенно прибавляли 2.5 М. BuLi в гексане (5.0 мл), 12.5 ммоль). Суспензию перемешивали при 20–22°C в течение 1 ч и вылили в воду (50 мл). Нижнюю водную фазу отделяли, органическую фазу экстрагировали водой (50 мл). К объединенному водному раствору прибавляли раствор $[Et_4N]Br$ (3.5 г, 38 ммоль) в воде (38 мл). Суспензию перемешивали 15–20 мин, осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили на фильтре, затем в вакуум-эксикаторе над P_2O_5 до постоянной массы. Выход 84% (3.8 г, 11 ммоль), белый порошок. Спектр ЯМР 1H (ацетон), δ , м. д.: 7.36 уш. м (6H, $H^{2,6}$), 6.91 д. д (6H, $H^{3,5}$, 3J 7.3, 3J 7.0 Гц), 6.74 т (3H, H^4 , 3J 7.0 Гц), 1.24 м (2H, CH_2), 1.01 м (4H, CH_2), 0.79 т (3H, CH_3 , 3J 7.3 Гц) $[C_4H_9B(C_6H_5)_3]$; 3.23 к (8H, NCH_2 , 3J 7.3 Гц), 1.23 т (12H, CH_3 , 3J 7.0 Гц) $[Et_4N]$. Спектр ЯМР ^{11}B (ацетон): δ_B –9.29 м. д. Найдено, %: C 82.6; H 11.3; B 2.53; N 3.28. $C_{30}H_{44}BN$. Вычислено, %: C 83.90; H 10.33; B 2.52; N 3.26.

Трифенилборан $B(C_6H_5)_3$. Реакцию проводили в предварительно взвешенной двугорлой колбе, снабженной трубкой ввода аргона и нисходящего холодильника с приемником. В реактор загружали $[Me_3NH][B(C_6H_5)_4]$ (6.5 г, 17 ммоль). Пропуская аргон, помещали реактор в предварительно нагретую (140–150°C) масляную баню, нагревали до 170–190°C с отгонкой летучих продуктов в течение 10–15 мин, охлаждали до 22–25°C в атмосфере аргона. После взвешивания в реакторе находилось 4.2 г (16 ммоль) $B(C_6H_5)_3$. Спектр ЯМР 1H (CD_2Cl_2), δ , м. д.: 7.64 д (6H, $H^{2,6}$, 3J 6.6 Гц), 7.55 т (3H, H^4 , 3J 7.6 Гц), 7.45 т

(6H, $H^{3,5}$, 3J 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^{11}B (CD_2Cl_2): δ_B 67.2 м. д.

Трис(2-метилфенил)боран $B(2-C_6H_4CH_3)_3$ получали аналогично из $[Me_3NH][B(2-C_6H_4CH_3)_4]$ (1.1 г, 2.5 ммоль). Выход 84% (0.60 г, 2.1 ммоль). Спектр ЯМР 1H (CH_2Cl_2), δ , м. д.: 7.31 д. д. д (3H, H^6 , 3J 7.5, 4J 6.0, 5J 2.8 Гц), 7.18 д (3H, H^3 , 3J 7.2 Гц), 7.14 м (6H, $H^{4,5}$), 2.09 с (9H, CH_3). Спектр ЯМР ^{11}B (CH_2Cl_2): δ_B 72.0 м. д.

Трис(3-метилфенил)боран $B(3-C_6H_4CH_3)_3$ получали аналогично из $[Me_3NH][B(3-C_6H_4CH_3)_4]$ (1.0 г, 2.2 ммоль). Выход 86% (0.54 г, 1.9 ммоль). Спектр ЯМР 1H (CH_2Cl_2), δ , м. д.: 7.46 м (4H), 7.44 м (4H), 7.38–7.30 м (8H), 2.40 с (9H, $3CH_3$). Спектр ЯМР ^{11}B (CH_2Cl_2): δ_B 67.1 м. д.

Трис(4-метилфенил)боран $B(4-C_6H_4CH_3)_3$ получали аналогично из $[Me_3NH][B(4-C_6H_4CH_3)_4]$ (1.0 г, 2.2 ммоль). Выход 95% (0.60 г, 2.1 ммоль). Спектр ЯМР 1H (CH_2Cl_2), δ , м. д.: 7.53 д (6H, $H^{2,6}$, 3J 7.4 Гц), 7.28 д (6H, $H^{3,5}$, 3J 7.4 Гц), 2.44 с (9H, CH_3). Спектр ЯМР ^{11}B (CH_2Cl_2): δ_B 65.7 м. д.

Трис(2,5-диметилфенил)боран $B(2,5-C_6Me_2H_3)_3$ получали аналогично из $[Me_3NH][B(2,5-C_6Me_2H_3)_4]$ (1.1 г, 2.2 ммоль). Выход 95% (0.69 г, 2.1 ммоль). Спектр ЯМР 1H (CH_2Cl_2), δ , м. д.: 7.10 д (3H, J 7.9 Гц), 7.04 д (3H, J 7.9 Гц), 6.94 с (3H, H^6), 2.21 с (9H, CH_3), 2.00 с (9H, CH_3). Спектр ЯМР ^{11}B (CH_2Cl_2): δ_B 72.4 м. д.

Трис(4-фторфенил)боран $B(4-C_6H_4F)_3$ получали аналогично из $[Me_3NH][B(4-C_6H_4F)_4]$ (1.1 г, 2.4 ммоль). Выход 95% (0.70 г, 2.3 ммоль). Спектр ЯМР 1H (CH_2Cl_2), δ , м. д.: 7.54 д. д (6H, $H^{2,6}$, 3J 8.1, 4J 6.6 Гц), 7.10 т (6H, $H^{3,5}$, 3J 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{11}B (CH_2Cl_2): δ_B 65.0 м. д. Спектр ЯМР ^{19}F (CH_2Cl_2), δ_F , м. д.: –108.8 м (3F, F^4).

Трис(4-бромфенил)боран $B(4-C_6H_4Br)_3$ получали аналогично из $[Me_3NH][B(4-C_6H_4Br)_4]$ (1.0 г, 1.4 ммоль). Выход 100% (0.70 г, 1.4 ммоль). Спектр ЯМР 1H (CH_2Cl_2), δ , м. д.: 7.54 д (6H, $H^{2,6}$, 3J 6.6 Гц), 7.35 д (6H, $H^{3,5}$, 3J 6.6 Гц). Спектр ЯМР ^{11}B (CH_2Cl_2): δ_B 66.6 м. д.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Бардин Вадим Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6088-2530>

Шундринна Инна Казимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1172-7523>

БЛАГОДАРНОСТЬ

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

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания Новосибирского института органической химии СО РАН (проект FWUR-2022-0002).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Михайлов Б.М., Бубнов Ю.Н. Борорганические соединения в органическом синтезе. М.: Наука, 1977.
2. Несмеянов А.Н., Соколик Р.А. Методы элементо-органических соединений. Бор, алюминий, галлий, индий, таллий. М.: Наука, 1964.
3. Köster R. In: Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl). New York: Thieme Verlag, 1983. Bd 13/3b. S. 762.
4. Wittig G., Raff P. // Lieb. Ann. 1951. Vol. 573. N 1. P. 195. doi 10.1002/jlac.19515730118
5. Разуваев Г.А., Брилкина Т.Г. // Докл. АН СССР. 1952. Т. 85. № 3. С. 815.
6. Разуваев Г.А., Брилкина Т.Г. // Докл. АН СССР. 1953. Т. 91. № 4. С. 861.
7. Polin J., Schottenberger H., Schwarzhans K.E. // Z. Naturforsch. 1996. Bd 51b. N 12. S. 1683. doi 10.1515/znb-1996-1204
8. Borger J.E., Ehlers A.W., Lutz M., Slootweg J.C., Lamertsmas K. // Angew. Chem. Int. Ed. 2016. Vol. 55. N 2. P. 613. doi 10.1002/anie.201508916
9. Bardin V.V., Shundrina I.K., Frohn H.-J. // J. Fluor. Chem. 2014. Vol. 157. P. 73. doi 10.1016/j.jfluchem.2013.11.006
10. Bardin V.V., Frohn H.-J. // J. Fluor. Chem. 2013. Vol. 156. P. 333. doi 10.1016/j.jfluchem.2013.08.001
11. Wendlandt W.W. // Anal. Chem. 1956. Vol. 28. N 6. P. 1001. doi 10.1021/ac60114a021
12. Howick L.C., Pflaum R.T. // Anal. Chim. Acta. 1958. Vol. 19. P. 342. doi 10.1016/S0003-2670(00)88173-8
13. Wendlandt W.W. // Chemist-Analyst. 1957. Vol. 46. N 1. P. 38.
14. Türp D., Wagner M., Enkelmann V., Müllen K. // Angew. Chem. Int. Ed. 2011. Vol. 50. N 21. P. 4962. doi 10.1002/anie.201007070
15. Moore C.E., Cassaretto F.P., Posvic H., McLafferty J.J. // Anal. Chim. Acta. 1966. Vol. 35. N 1. P. 1. doi 10.1016/S0003-2670(01)81620-2
16. Vandeberg J.T., Moore C.E., Cassaretto F.P., Posvic H. // Anal. Chim. Acta. 1969. Vol. 44. N 1. P. 175. doi 10.1016/S0003-2670(01)81750-5
17. Bardin V.V., Idemskaya S.G., Frohn H.-J. // Z. anorg. allg. Chem. 2002. Bd 628. N 4. S. 883. doi 10.1002/1521-3749(200205)628:4%3C883::AID-ZAAC883%3E3.0.CO;2-A
18. Южакова Г.А., Дровнева Р.П., Вахрин М.И., Лапкин И.И. // ЖОХ. 1978. Т. 48. № 4. С. 811.
19. Лапкин И.И., Южакова Г.А., Дровнева Р.П. // ЖОХ. 1978. Т. 48. № 4. С. 713.
20. Южакова Г.А., Белонович М.И., Рыбаков М.Н., Морозова Т.Л., Лапкин И.И. // ЖОХ. 1982. Т. 52. № 5. С. 1146.
21. Mayer R.J., Hampel N., Ofial A.R. // Chem. Eur. J. 2021. Vol. 27. N 12. P. 4070. doi 10.1002/chem.202003916
22. Wu Z., Nitsch J., Schuster J., Friedrich A., Edkins K., Loebnitz M., Dinkelbach F., Stepanenko V., Würthner F., Marian C.M., Ji L., Marder T.B. // Angew. Chem. Int. Ed. 2020. Vol. 59. N 39. P. 17137. doi 10.1002/anie.202007610
23. Тихова В.Д., Фадеева В.П., Никуличева О.Н., Добринская Т.А., Дерябина Ю.М. // Химия уст. разв. 2022. Т. 30. № 6. С. 660. doi 10.15372/KhUR2023508; Tikhova V.D., Fadeeva V.P., Nikulicheva O.N., Dobrinskaya T.A., Deryabina Yu.M. // Chem. Sust. Develop. 2022. Vol. 30. N 6. 640. doi 10.15372/CSD2022427
24. Li R., Winter R.E.K., Kramer J., Gokel G.W. // Supramol. Chem. 2010. Vol. 22. N 1. P. 73. doi 10.1080/10610270903045318
25. Vandeberg J.T., Moore C.E., Cassaretto F.P. // Org. Magn. Res. 1973. Vol. 5. N 1. P. 57. doi 10.1002/mrc.1270050202
26. Синтезы фторорганических соединений / Под ред. И.Л. Кнунянца, Г.Г. Якобсона. М.: Химия, 1973. С. 140.

Synthesis of Triarylboranes by Thermolysis of Alkylammonium Tetraarylborates

V. V. Bardin^{a,*} and I. K. Shundrina^a

^a N. N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,
Novosibirsk, 630090 Russia

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

Received May 15, 2024; revised June 10, 2024; accepted June 14, 2024

Decomposition of alkylammonium tetraarylborates was studied thermogravimetrically. A method was proposed to synthesize triarylboranes by heating the corresponding trimethylammonium tetraarylborates at 140–190°C.

Keywords: triarylboranes, tetraarylborates, thermolysis, thermogravimetry, NMR spectroscopy

СВОЙСТВА ГИДРОЛИЗОВАННОГО ПОЛИАЛЮМОТРИС(АЦЕТИЛАЦЕТОНАТО)- ЭТИЛСИЛОКСАНА

© 2024 г. Н. П. Шапкин¹, К. А. Перваков^{1,*}, А. Н. Федорец¹, А. О. Лембиков¹,
А. Н. Драньков¹, В. Г. Савченко¹

¹ Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, 690922 Россия

*e-mail: pervakov.ka@dvfu.ru

Поступило в редакцию 17 июня 2024 г.

После доработки 3 июля 2024 г.

Принято к печати 10 июля 2024 г.

Исследованы структурные и сорбционные свойства ионообменника, полученного в условиях извлечения соляной кислотой (1:2) продукта взаимодействия трис(3-хлорсульфенил-2,4-пентандионата) алюминия с винилтрихлорсиланом. Протекание реакции рассмотрено при использовании двух органических растворителей – хлороформа и толуола. Приведено сравнение дифрактометрических параметров, элементного анализа, спектров ЯМР, термогравиметрических кривых, а также поверхностей (СЭМ) и внутреннего строения выделенных веществ. Емкость продуктов по отношению к Fe^{3+} составляет величину порядка 7.1 мг·экв/г.

Ключевые слова: полиалюмосилоксаны, винилтрихлорсилан, сорбция, ионообменник, анализ структуры

DOI: 10.31857/S0044460X24030146, **EDN:** FXZMYM

ВВЕДЕНИЕ

Изучение и исследование такого класса кремнийорганических соединений как полиметаллорганосилоксаны обусловлено разнообразием их эксплуатационных характеристик. Особую нишу заняли металлорганосилоксаны на основе ацетилацетонатов металлов, в структуре которых есть хелатный металлокомплексный фрагмент. Данная разновидность полиметаллорганосилоксанов, в отличие от типичных представителей класса, имеющих связь металл–кислород–кремний, в своей структуре содержит дополнительный фрагмент, где атом металла связан с кремнием через органический радикал. Имеются сведения о том, что полимерные материалы, полученные на основе этих веществ [1], имеют большой потенциал при создании селективных хелатообразующих ионообменников и гетерогенных катализаторов [2, 3].

Одним из ключевых прикладных направлений использования данных соединений является разработка модификаторов, способных улучшать сорбционные свойства природных носителей, например, силикагеля [4]. Применение металлосилоксанов общего вида $\text{M}-\text{O}-\text{Si}\equiv$ как модификаторов может быть отнесено и к созданию специальных покрытий (стойких к эрозии [5], термически отвержденных эпоксидных смол [6]). Так, в работе [7] описан способ модификации полипропиленовых волокон, где алюмосилоксан позволяет повысить антистатические свойства поверхности.

Ранее проведенное исследование [8] показало, что в результате реакции присоединения сульфенилхлоридов ацетилацетонатов металлов к поливинилсилсесквиоксану образуются сшитые нерастворимые пространственные металлохелатные полимеры. В работе [9] дана структурная характеристика про-

дуктов этой реакции с помощью различных методов физико-химического анализа при использовании в качестве исходных веществ поливинилсилсесквиосана и поливинил-, полидиметилсилоксана и сульфенилхлорида ацетилацетоната хрома(III).

Исследование структуры производных алюминия для полимеров этого типа может оказаться более важным, поскольку алюминий более легко извлекаем из металлокомплексного фрагмента ацетилацетонатного ядра, чем хром, что может являться перспективной основой для получения сорбента, действие которого заключается в хемосорбции хелатного узла свободных ацетилацетонатных групп.

В работе [8] описано получение ионообменных материалов, однако в настоящей работе осуществлен более тщательный анализ свойств, строения и структуры подобных ионообменников с проведением двух параллельных синтезов в различных растворителях (толуол и хлороформ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Извлечь атом металла из нерастворимых сшитых полимеров, выделенных по методике [8], не представляется возможным, так как при обработке соляной кислотой образуется другая сшитая полимерная форма, поэтому для осуществления данного процесса необходимо использовать другой подход. При этом следует учитывать природу образующихся комплексов металлов и для извлечения лучше использовать менее стойкий комплекс. Использование

в качестве исходного комплекса сульфенилхлорида хрома(III) считали неэффективным ввиду его устойчивости и, как следствие, прочности, а также невозможностью получить спектр ЯМР на ядрах хрома из-за парамагнитных свойств атома.

В качестве модельной реакции взят процесс, описанный в работе [8]. Взаимодействие сульфенилхлорида ацетилацетоната алюминия с винилтрихлорсиланом протекает как присоединение по двойной связи (схема 1).

Осуществление методики, приведенной в работе [8], оказалось неэффективным, и наблюдались иные процессы, указанные в вышеупомянутой статье, так как гидролиз продукта взаимодействия VinSiCl_3 и комплекса алюминия соляной кислотой не приводил к образованию геля, а нагрев смеси способствовал потемнению раствора с образованием осадка.

В действительности кислотный гидролиз (схема 2), как мы предполагаем, приводит к одновременному протеканию нескольких процессов. В результате происходит образование растворимой полимерной части, которую мы и называем после выделения ионообменником, и в большем количестве полимера, нерастворимого в органических растворителях. Извлечение проводили двумя параллельными синтезами, где в качестве растворителей использовали толуол и хлороформ соответственно, что было обусловлено хорошей растворимостью исходных веществ и гидролизированных продуктов в данных растворителях.

Схема 1.

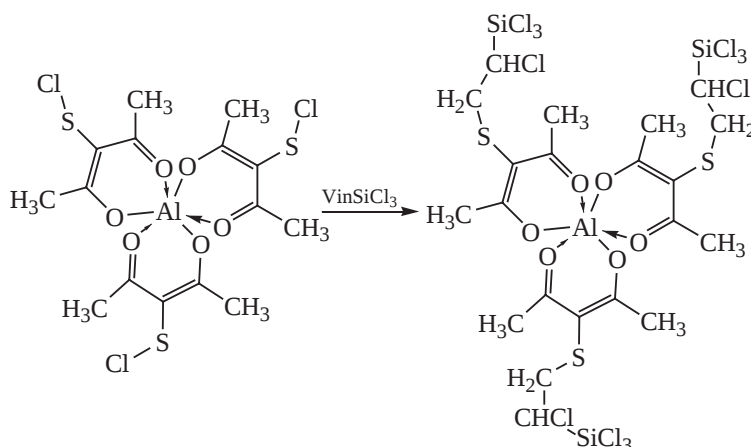
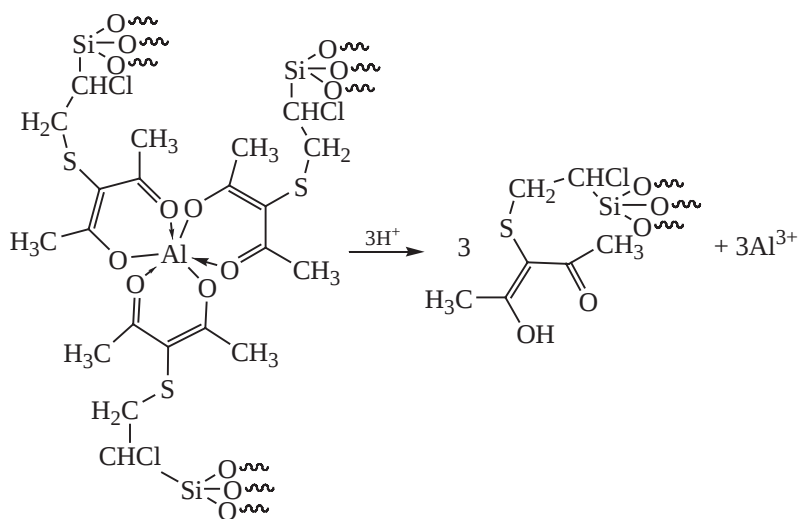


Схема 2.



Присутствие свободных ацетилацетонатных групп в соединениях подтверждается наличием полосы $1700\text{--}1720\text{ см}^{-1}$ в ИК спектре (рис. 1).

Для подтверждения гипотезы о том, что в полученных соединениях имеются предполагаемые нами фрагменты, проведена их аналитическая реакция с раствором треххлористого железа, в результате которой наблюдалось образование темно-красных осадков. Это также указывает на то, что в соедине-

ниях присутствуют свободные ацетилацетонатные группировки.

Спектры ЯМР извлеченных продуктов частично различаются между собой. Полимеры содержат в спектре ЯМР ^1H группу сигналов в области $2.3\text{--}2.5$ м. д., характерную для протонов метильной группы в ацетилацетонатном фрагменте. В спектре ЯМР ^{13}C сигнал кето-группы ацетилацетоната регистрируется при 198 м. д., сигнал углерода, связанного двойной связью в ацетилацетонатном цикле, проявляется при 106 м. д. В области $24\text{--}25$ м. д. регистрируются сигналы углеродов метильных фрагментов, выше 25 м. д. – сигналы углеродов групп, связанных с дезэкранирующими атомами серы и хлора. В спектре ^{27}Al полимера, извлеченного из CHCl_3 , отсутствует

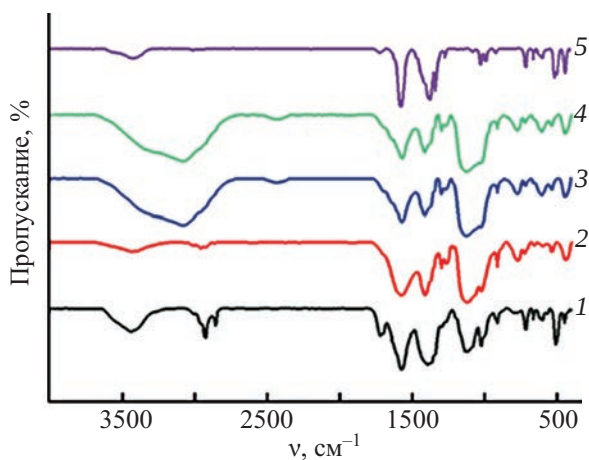


Рис. 1. ИК спектры растворимых продуктов, выделенных из толуола (1) и хлороформа (2), соответствующих нерастворимых продуктов (3, 4) и сульфенилхлорида ацетилацетоната алюминия (5).

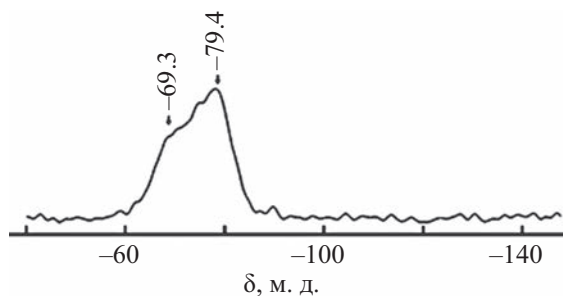
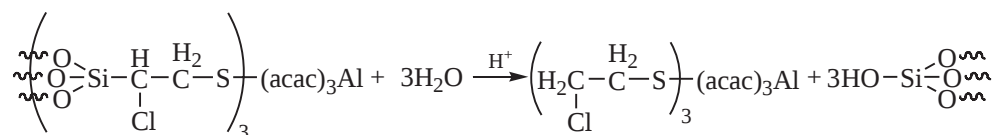


Рис. 2. Спектр ЯМР ^{29}Si растворимого продукта, выделенного из раствора хлороформа.

Схема 3.



какой-либо сигнал, что говорит о фактически полном извлечении алюминия. В спектре продукта, извлеченного из толуола, присутствует сигнал, отвечающий октаэдрическому окружению алюминия, с химическим сдвигом около -2 м. д., примерно равным по значению сдвигу сульфенилхлорида (-2.81 м. д.), интенсивность которого оказывается гораздо больше. Присутствие силоксановой компоненты подтверждается твердотельным спектром ^{29}Si (рис. 2), в котором присутствуют сигналы при -69 (T_2 окружение) и -79 м. д. (T_3 окружение).

В спектрах ЯМР ^1H всех продуктов имеется наиболее интенсивный общий сигнал при 2.38 м. д., причем в исходных сульфенилхлоридах самый интенсивный сигнал лежит в области 2.64 – 2.58 м. д., что может быть объяснено донорным влиянием кремния в первом случае. В спектре исходного ацетилацетоната сигнал метильных протонов находится в более сильном поле – в области 1.98 м. д.

В работе [8] для данного метода извлечения отмечалось, что процесс сопровождается эффектом бета-расщепления связи $\text{Si}-\text{C}$, что приводит к отрыву определенной части полимерного узла (схема 3).

Упоминалось о том, что влияние галогена становится более существенным при использовании жестких условий извлечения (конц. HCl). Однако в нашем случае результаты химического анализа и данные спектроскопии ЯМР говорят о том, что разрушение связи кремний–углерод под действием галогена в β -положении [10] происходит только в

случае толуольного продукта, для второго продукта этот эффект менее выражен, хотя часть хлориданинов и подвергается миграции. Образование гидроксильной группы у кремния при кислотном гидролизе приводит к дополнительным реакциям конденсации, из-за чего происходит процесс полимеризации, и образуется нерастворимая часть.

Для выделенных продуктов получены данные дифрактометрического анализа (табл. 1). Для нахождения размера области когерентного рассеяния использовали формулу Селякова–Шеррера (1):

$$l = \frac{0.89\lambda}{\cos\theta \cdot \text{FWHM}}, \quad (1)$$

где λ – длина волны рентгеновского излучения, нм; θ – угол рассеяния, град; FWHM – ширина на полувысоте, град.

Согласно Миллеру–Бойеру [11] рассчитаны площади сечения полимерной цепи по формуле (2):

$$\lg d = 0.61 \cdot \lg S + 0.06, \quad (2)$$

где $d = d_{001}$ – межплоскостное расстояние; S – площадь поперечного сечения полимерной цепи.

Из значений l и S можно найти объем области, где выполняются законы дифракции, согласно формуле (3):

$$V_{\text{ОКР}} = l \cdot S. \quad (3)$$

Таблица 1. Данные дифрактометрического анализа исследуемых полимеров.

Вещество	2θ , град	FWHM, град	d_{001} , нм	S_b , нм ²	$l_{\text{ОКР}}$, нм	$V_{\text{ОКР}}$, нм ³
Растворимый полимер из толуола	6.01	—	1.47	1.50	—	—
Растворимый полимер из хлороформа	7.04	2.62	1.25	1.16	3.04	3.52
Нерастворимый полимер из толуола	7.09	3.50	1.25	1.14	2.27	2.60
Нерастворимый полимер из хлороформа	7.30	2.59	1.21	1.09	3.07	3.35

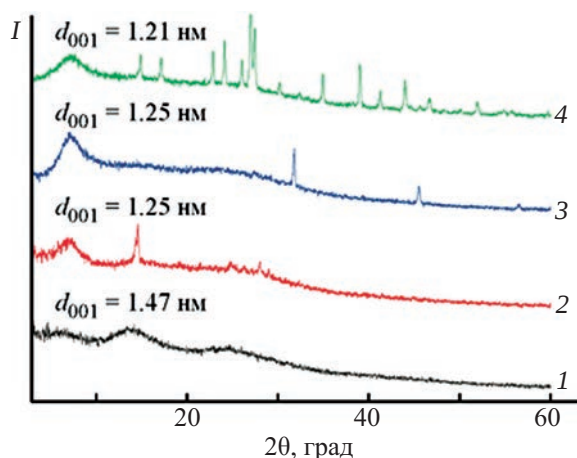


Рис. 3. Дифрактограммы растворимых продуктов, извлеченных из толуола (1), хлороформа (2), и соответствующих нерастворимых продуктов (3, 4).

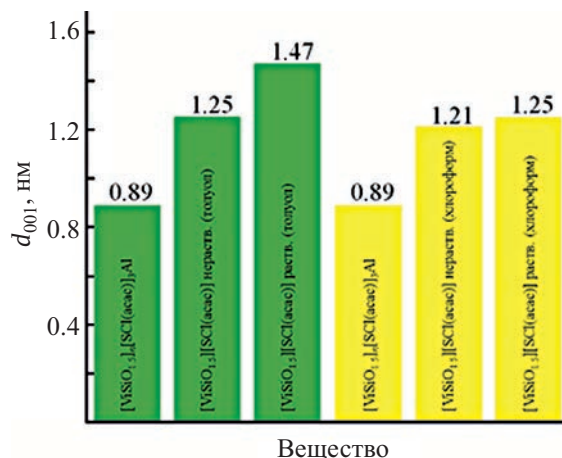


Рис. 4. Изменение межплоскостного расстояния продуктов при извлечении в толуоле и хлороформе (данные для $[\text{VinSiO}_{1.5}][\text{SCl}(\text{acac})]_3\text{Al}$ взяты из работы [9]).

Различие в количестве фаз в веществах может быть обусловлено влиянием растворителя, более длительным временным воздействием соляной кислоты и сохранением фрагментов сульфенилхлорида в соединении, отвечающим смещенным рефлексам на дифрактограмме. Дифрактограмма первого вещества на рис. 3 демонстрирует, что в толуоле разрушение комплекса идет гораздо глубже, из-за чего первый рефлекс проявляется неявно и определить ширину на полувысоте не представляется возможным. В общем случае при извлечении алюминия объем ОКР образующихся полимеров

повышается и приближается к значению объема ОКР исходного поливинилсилоксана. Рефлексы, характерные силоксановым полимерам [12] вблизи 10 и 24° на дифрактограмме, сохраняются. Хлороформ как координирующий растворитель облегчает выход металла, из-за чего структура оказывается более упорядоченной, а извлечение оказывается более полным, на что указывает отсутствие алюминия в растворимом продукте в спектре ЯМР ^{27}Al .

Разрушение хлорсилильного производного сульфенилхлорида ацетилацетоната алюминия приводит к промежуточному нерастворимому продукту, где

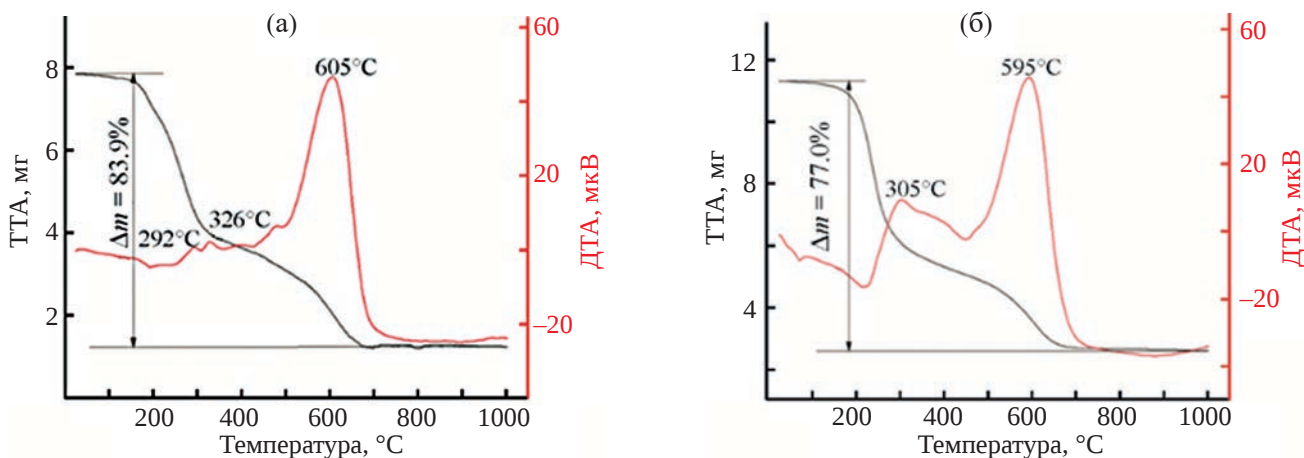


Рис. 5. Термограммы продуктов, полученных после извлечения алюминия в растворе толуола (а) и хлороформа (б).

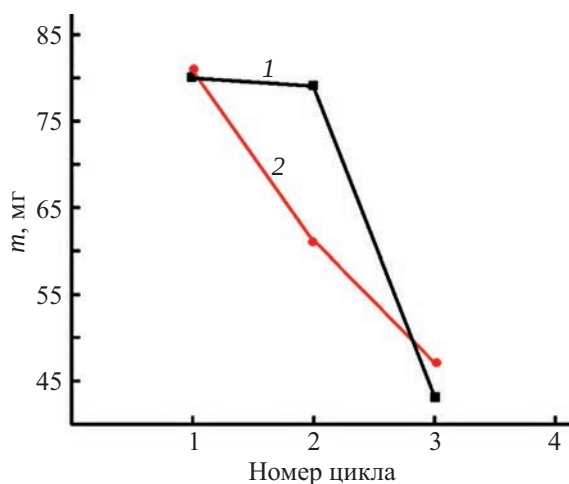


Рис. 6. Изменение поглощательной способности вещества с увеличением числа циклов сорбции-десорбции для металлообменников, полученных из растворов толуола (1) и хлороформа (2).

повышается значение межплоскостного расстояния. Дальнейшее извлечение приводит к получению растворимого продукта (рис. 4), в котором также увеличивается значение межплоскостного расстояния. В случае более значительного разрушения для толуольного продукта разброс значений d_{001} оказывается больше, и происходит большее расширение цепи.

Присутствие силоксановой компоненты в частично разрушенных соляной кислотой комплексах, помимо данных ЯМР и дифрактометрии, доказывается внешним видом термограмм, представленных на рис. 5. Наличие экзоэффектов 292 и 326°C для первого продукта и 305°C для второго говорит о присутствии в структуре ацетилацетонатного фрагмента, который обычно разрушается при данной температуре. Сохранение этилсилоксанового звена подтверждается наличием высокотемпературного экзоэффекта при 605 и 595°C соответственно, причем содержание силоксановой компоненты, по данным ТГА, для толуольного продукта оказывается меньше (сухой остаток SiO_2), что также следует из элементного анализа.

Для выделенных из растворов толуола и хлороформа комплексов, содержащих свободные ацетилацетонатные группы, проведено три цикла сорбции-десорбции раствора железа (рис. 6). В целом, вещества на первом и последнем циклах имеют близкие показатели: исходный ионообменник поглощает около 80 мг металла (7.1 мг·экв металла на 1 г сорбента), увеличение числа регенерации ионообменника приводит к его частичному разрушению (бета-эффект, схема 3) и уменьшению сорбционной способности. На третьем цикле число поглощенных ионов уменьшается приблизительно в 2 раза. При еще нескольких дополнительно проведенных циклов

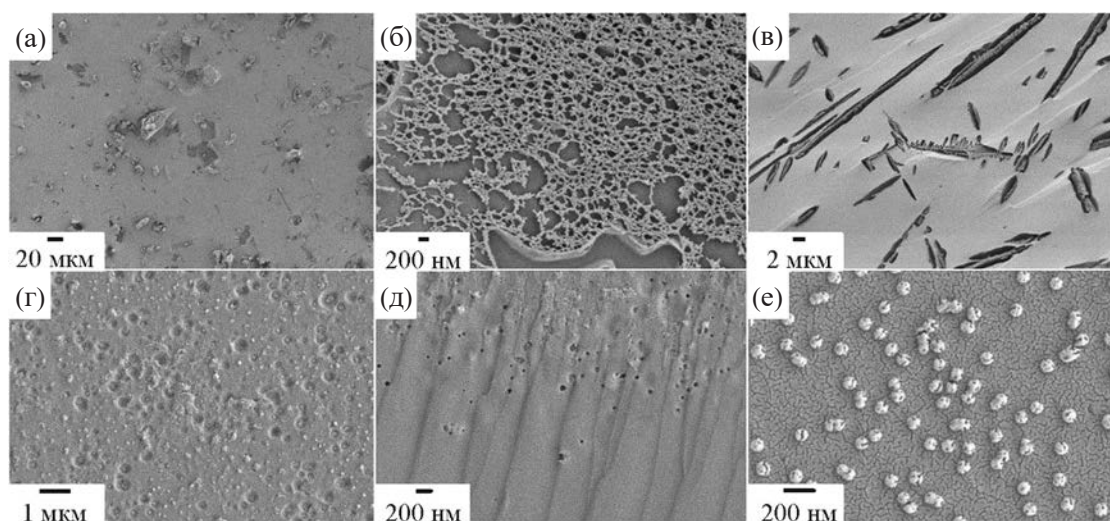


Рис. 7. Увеличенные изображения СЭМ растворимого продукта, выделенного после извлечения кислотой в растворе хлороформа в виде твердого порошка (а–в) и тонкой пленки на предметном стекле (г–е).

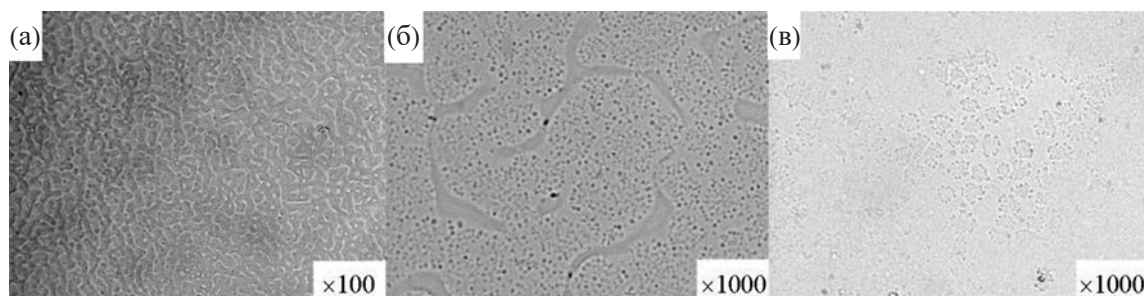


Рис. 8. Изображения, полученные с помощью оптического микроскопа, для растворимых продуктов, выделенных после извлечения кислотой в растворе хлороформа (а, б) и толуола (в) в виде тонкой пленки.

сорбционная способность снижается до минимума. Отличие полученных продуктов отмечается, главным образом, на втором цикле, где металлообменник из раствора толуола сохраняет высокую сорбционную способность.

Поверхность извлеченного продукта имеет несколько характерных участков (рис. 7). Стоит отметить, что некоторые области поверхности имеют вид, схожий с комплексами, полученными в работе [9]. Большая часть поверхности состоит из включений, которые образуют ямы в объеме. При большем увеличении видно, что эти образования имеют пористую структуру. Внутри некоторых ям содержатся пластинки, и их пустота не до конца заполняется.

Изображения СЭМ и оптической микроскопии подтверждают разнородную ксерогельную структуру, причем структура состоит из нескольких слоев (рис. 8). Между слоями пространство заполняется плотной монолитной поверхностью, содержащей полусферические углубления (кратеры), поры размером 10–80 нм и вдавленные деформированные сферы с пустотами.

Морфология толуольной пленки, по данным СЭМ и оптической микроскопии, имеет такой же характер, как и для пленки, полученной из хлороформа, поэтому здесь мы не приводили аналогичные снимки. Отличие состоит в увеличении числа пор на единицу площади в толуольном продукте, а также появлением образований типа «sun flower» (рис. 8), что может быть объяснено сохранением исходной матрицы в фрагменте, из-за чего на поверхности имеются не полностью извлеченные участки.

ВЫВОДЫ

Таким образом, в результате реакции кислотного гидролиза металлохелатного полиэтилсилоксана получены растворимые и нерастворимые полимерные продукты. Значительное преобладание выхода нерастворимой фракции, по всей видимости, обусловлено дополнительными процессами сшивания, которые сопровождают процессы гидролиза и извлечения атома металла из ацетилацетонатного узла. Растворимые фракции образуются с выходом 25–35%, при этом в зависимости от подобранного растворителя их структурные, поверхностные и сорбционные свойства могут незначительно меняться. Использование выделенного в условиях данного процесса ионообменника может быть осуществлено при модификации поверхности природного носителя.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на ИК-Фурье спектрометре ФСМ 2201 (Инфраспек, Россия), используя таблетки KBr. Спектры ЯМР регистрировали с помощью спектрометра высокого разрешения Avance II-400 МГц (Bruker, Германия) в дейтерохлороформе. Твердотельные спектры ЯМР некоторых образцов регистрировали с помощью Avance AV-300 (MAS-ЯМР) (Bruker, Германия). Изображения поверхности образцов получали с помощью растрового электронного микроскопа (РЭМ) Carl Zeiss Ultra 55+ (Германия) с приставкой для энергодисперсионного (ЭДС) микроанализа Oxford Instruments X-Max 80 (Великобритания). Исследования поверхности образцов твердых веществ в проходящем свете осуществляли

при помощи микроскопа Olympus BX-43 с камерой Olympus XC-50 (Япония). Рентгеноструктурные исследования порошков проводили с использованием рентгеновского дифрактометра Colibri (Burevestnik, Россия). Средняя длина волны (λ) излучения $\text{CuK}_{\alpha 1}-\text{K}_{\alpha 2}$ (40 кВ, 10 мА) составляла 1.5418 Å. Сигнал регистрировали детектором Muthen2, оснащенным $\text{K}\beta\text{-Ni}$ -фильтром, и диапазон углов составлял 1–60°, экспозиция – 1–2 с. Количественный рентгеноструктурный анализ проводили с использованием программы Fityk. Термогравиметрический анализ (ТГА) проводили на дифференциальном термогравиметрическом анализаторе DTG-60H (Shimadzu, Япония); нагрев от 25 до 1000°C со скоростью нагрева 20 град/мин; среда для термического анализа пробы – воздух, использовали платиновый тигель.

Использованные растворители и жидкие реагенты использованы после предварительной перегонки: толуол (т. кип. 110–111°C), хлороформ (т. кип. 61°C), винилтрихлорсилан (т. кип. 91°C). Сульфенилхлорид ацетилацетоната алюминия получен по методу Клюйбера [13] из ацетилацетоната алюминия и дихлорида серы.

Извлечение алюминия проводили, основываясь на работе [8]. К 5.43 г (0.0103 моль) сульфенилхлорида ацетилацетоната алюминия, растворенного при нагревании в 100 мл толуола, добавляли 5.00 г (0.0309 моль) винилтрихлорсилана и гидролизировали 50 мл соляной кислоты (1:1). Данную смесь оставляли на сутки, дополнительно добавляли 30 мл конц. HCl и 50 мл толуола и оставляли еще на сутки. Декантированный от образовавшейся беловатой сметаноподобной массы толуольный раствор отделяли от водной фазы на делительной воронке, нейтрализовали раствором 5%-ной соды, слои повторно разделяли на воронке и толуольную часть обезвоживали сульфатом натрия. Собранную после фильтрования от Na_2SO_4 фракцию желтоватого цвета отгоняли на ротаторном испарителе и остаток досушивали в вакуумном шкафу. После всех операций было выделено 1.1 г вещества темно-желтого, коричневатого цвета. В осадок, выделенный на стадии декантирования, добавляли 150 мл воды, отфильтровывали, промывали раствором 5%-ной соды до нейтральной реакции, после высушивания был выделен осадок розово-оранжевого цвета.

Аналогичным образом проводили синтез в растворе хлороформа. К 7.3 г (0.01395 моль) сульфенилхлорида ацетилацетоната алюминия, растворенного в 100 мл хлороформа, добавляли 6.76 г (0.04185 моль) винилтрихлорсилана. На вторые сутки после протекания реакции раствор становился малиново-красным, в этот момент к раствору добавляли 50 мл конц. HCl и оставляли на сутки. После разбавления раствор центрифугировали с получением трех фракций: верхней – водный кислотный слой, средней – осадок, нижней – желтый хлороформный слой. Хлороформный слой выделяли, промывали, отгоняли большую часть растворителя и сушили в вакуумном шкафу. Выделено 2.3 г целевого вещества. Остальная массовая часть уходит на образование сшитого нерастворимого пространственного полимера розоватого цвета.

Сорбционную способность полученных ионообменников оценивали, используя стандартный раствор соли железа FeCl_3 концентрацией 1 мг/мл. Раствор готовили из точной навески по металлическому железу (ХЧ) и последующим его растворением в эквивалентном количестве соляной кислоты. Определение равновесной концентрации после сорбции осуществляли при помощи метода градуировочного графика ($\lambda = 500$ нм, $l = 10$ мм). Для определения оптической плотности использовали спектрофотометр UNICO 1200/1201 (США).

Навеску вещества массой 0.2 г растворяли в 40 мл ацетона, добавляли 100 мл раствора железа (1 мг/мл). На всех стадиях циклов наблюдали образование осадка вишневого цвета. Осадок отделяли фильтрованием, фильтрат собирали в мерную колбу объемом 200 мл, фильтрат еще раз фильтровали для создания полностью прозрачного раствора и доводили до метки дистиллированной водой. Проводили анализ полученного раствора на спектрофотометре и рассчитывали массу поглощенного вещества, исходя из данных градуировки. Оставшийся на фильтре красный осадок сушили и далее обрабатывали на фильтре 120 мл 12%-ной соляной кислоты. После регенерации ионообменника осадок снова сушили и повторяли действия по растворению осадка в ацетоне, добавлению стандартного раствора, фотометрированию и извлечению кислотой в течение трех циклов.

Трис(ацетилацетонат) алюминия использовали без предварительной очистки. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.98 с (6H, CH_3), 5.47 с (1H, $=\text{CHCO}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 26.78 (CH_3) 101.14 ($=\text{CHCO}$) 191.46 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{27}Al , δ_{Al} , м. д.: -1.82 ($\text{Al}-\text{O}$).

Трис(3-хлорсульфенил-2,4-пентандионат) алюминия. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 516 ($\text{Al}-\text{O}$), 1271 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}-\text{CH}_3$), 1338 [$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$], 1375 [$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$], 1411 [$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1575 ($\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{C}$), 1720 ($\text{C}-\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.61 д (6H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 27.65 (CH_3) 109.96 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{CO}$) 201.64 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{27}Al , δ_{Al} , м. д.: -2.81 ($\text{Al}-\text{O}$). Найдено, %: C 33.31; Cl 19.04; S 17.55. $\text{AlCl}_{15}\text{Cl}_3\text{H}_{18}\text{O}_6\text{S}_3$. Вычислено, %: C 34.38; Cl 20.34; S 18.34.

Растворимый продукт, выделенный из толуола. Выход 20.2%. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1080 ($\text{Si}-\text{O}-\text{Si}$), 1114 ($\text{Si}-\text{C}$), 1263 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}-\text{CH}_3$), 1340 [$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$], 1388 [$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$], 1413 [$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1570 ($\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{C}$), 1697 ($\text{C}-\text{O}$), 1718 ($\text{C}-\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.39 м (6H, CH_3), 7.19 м (3H, $\text{CH}_2=\text{CHSi}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 24.76 (2CH_3), 27.93 и 29.93 (осколки, 2CH_3), 100.13 ($=\text{CHCOH}$), 106.44 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{CO}$), 128.46 и 129.27 ($\text{CH}_2=\text{CHSi}$), 198.12 ($\text{C}=\text{O}$) и 199.77 (осколок, $\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{27}Al , δ_{Al} , м. д.: -1.15 ($\text{Al}-\text{O}$). Найдено, %: C 36.55; Si 7.85; Cl 6.31; S 12.27. $\text{C}_7\text{ClH}_{10}\text{O}_{3.5}\text{SSi}$. Вычислено, %: C 34.21; Si 11.41; Cl 14.46; S 13.04.

Растворимый продукт, выделенный из хлороформа. Выход 31.5%. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1080 ($\text{Si}-\text{O}-\text{Si}$), 1116 ($\text{Si}-\text{C}$), 1265 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}-\text{CH}_3$), 1369 [$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$], 1409 [$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1574 ($\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.39 м (6H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 24.8 (2CH_3), 25.35 (осколки, 2CH_3), 36.96 (CH_2S) и 40.27 (осколок, CH_2S), 44.08 (CHCl), 100.13 ($=\text{CHCOH}$) и 103.32 ($=\text{CHCOH}$), 106.44 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{CO}$), 198.12 ($\text{C}=\text{O}$) и 198.56 (осколок, $\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{29}Si (твердотельный), δ_{Si} , м. д.: -69.3 (T_2), -79.4 (T_3). Найдено, %: C 35.62; Si 10.88; Cl 10.83; S 14.37. $\text{C}_7\text{ClH}_{10}\text{O}_{3.5}\text{SSi}$. Вычислено, %: C 34.21; Si 11.41; Cl 14.46; S 13.04.

Нерастворимый продукт, выделенный из толуола. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1058 ($\text{Si}-\text{O}-\text{Si}$), 1124 ($\text{Si}-\text{C}$), 1265 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}-\text{CH}_3$), 1346 [$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$], 1371 [$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$], 1409 [$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1568 ($\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{C}$), 1697 ($\text{C}-\text{O}$), 1718 ($\text{C}-\text{O}$).

Нерастворимый продукт, выделенный из хлороформа. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1060 ($\text{Si}-\text{O}-\text{Si}$), 1120 ($\text{Si}-\text{C}$), 1265 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}-\text{CH}_3$), 1346 [$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$], 1409 [$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1568 ($\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{C}$), 1699 ($\text{C}-\text{O}$).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Перваков Кирилл Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5233-1592>

Лембиков Алексей Олегович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0436-0612>

Драньков Артур Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2215-7987>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания (тема № FZNS-2024-0014) с использованием оборудования Департамента химии и материалов и Департамента ядерных технологий Дальневосточного федерального университета (создание новых молодежных лабораторий).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сергиенко Н.В., Транкина Е.С., Польщикова Н.В., Корлюков А.А. // Коорд. хим. 2021. Т. 47. № 6. С. 344; Sergienko N.V., Trankina E.S., Polshchikova N.V., Koryukov A.A. // Russ. J. Coord. Chem. 2021. Vol. 47. N 6. P. 382. doi 10.1134/S1070328421060063.
2. Херинг Р. Хелатообразующие ионообменники. М.: Мир, 1971. 279 с.
3. Свистунова И.В. Дис. ... канд. хим. наук. Владивосток: ДВФУ, 1998. 101 с.
4. Аликовский А.В., Крижаненко Г.А., Капустина А.А., Телешова В.П., Шапкин Н.П. // Колл. ж. 1988. Т. 50. № 3. С. 551.
5. Andropova U., Serenko O., Tebeneva N., Tarasenkova A., Askadskii A., Afanasyev E., Novikov L., Chernik V., Voronina E., Muzafarov A. // Polym. Degrad. Stab. 2021. Vol. 183. Article ID 109424. doi 10.1016/j.polym-degradstab.2020.109424
6. Parshina M.S., Tarasenkova A.N., Aysin R.R., Tebeneva N.A., Buzin M.I., Afanasyev E.S., Serenko O.A., Muzafarov A.M. // J. Polym. Sci. 2021. Vol. 138. N 36. P. 1. doi 10.1002/app.50918
7. Yoon C.S., Ji D.S. // Fibers Polym. 2003. Vol. 4. N 4. P. 210.

8. Шапкин Н.П., Свистунов Г.М., Шапкина В.Я. // Высокотемператур. соед. (А). 1989. Т. 31. С. 573.
9. Pervakov K.A., Shapkin N.P., Razov V.I., Fedorets A.N. // Silicon. 2024. P. 2509. doi 10.1007/s12633-024-02861-9
10. Петров А.Д., Миронов В.Ф., Пономаренко В.А., Чернышов Е.А. Синтез кремнийорганических мономеров. М., 1961. 551 с.
11. Miller R.L., Boyer R.F., Heijboer J. // J. Polym. Sci. (A). 1984. Vol. 22. N 12. P. 2043. doi 10.1002/pol.1984.180221203
12. Андрианов К.А., Кононов А.М., Цванкин Д.Я. // Высокотемператур. соед. (Б). 1968. Т. 10. № 5. С. 320.
13. Kluiber R.W. // J. Am. Chem. Soc. 1961. Vol. 83. N 14. P. 3030. doi 10.1021/ja01475a013

Properties of Hydrolyzed Polyalumotris(acetylacetonato)ethylsiloxane

N. P. Shapkin^a, K. A. Pervakov^{a,*}, A. N. Fedorets^a, A. O. Lembikov^a, A. N. Dran'kov^a,
and V. G. Savchenko^a

^a Far Eastern Federal University, Vladivostok, 690922 Russia
*e-mail: pervakov.ka@dyfu.ru

Received June 17, 2024; revised July 3, 2024; accepted July 10, 2024

The work is devoted to the study of the structural and sorption properties of metal exchangers obtained under conditions of extraction by hydrochloric acid (1:2) of the product of interaction of tris(3-chlorosulfonyl)-2,4-aluminum pentanedionate with vinyl trichlorosilane. The reaction was considered using two organic solvents – chloroform and toluene. A comparison of diffractometric parameters, elemental analysis, NMR spectra, thermogravimetric curves, as well as surfaces (SEM) and internal structure of isolated substances was presented. The capacity of the products with respect to Fe³⁺ is on the order of 7.1 mg·eq/g.

Keywords: polyalumosiloxanes, polyalumooorganysiloxanes, vinyltrichlorosilane, sorption, ion exchangers, structural analysis

ПОЛУЧЕНИЕ БИМЕТАЛЛИЧЕСКИХ НАНОЧАСТИЦ МЕДЬ-НИКЕЛЬ ВОССТАНОВЛЕНИЕМ КАПРИЛАТОВ В БЕНЗИЛОВОМ СПИРТЕ

© 2024 г. А. И. Титков¹, Е. Ю. Герасимов², А. М. Воробьев¹, И. А. Мальбахова¹,
Т. А. Борисенко¹, О. А. Логутенко^{1,*}

¹ Институт химии твердого тела и механохимии Сибирского отделения Российской академии наук,
Новосибирск, 630128 Россия

² Институт катализа имени Г. К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук,
Новосибирск, 630090 Россия

*e-mail: ologutenko@solid.nsc.ru

Поступило в редакцию 7 февраля 2024 г.

После доработки 30 мая 2024 г.

Принято к печати 19 июня 2024 г.

На основе процесса совместного восстановления каприлатов меди и никеля в бензиловом спирте при 185°C разработан простой метод синтеза биметаллических наночастиц меди и никеля, которые могут представлять интерес для создания новых композиций электропроводящих чернил и паст для 2D- и 3D-печати. Полученные наночастицы охарактеризованы методами рентгенофазового анализа, сканирующей и просвечивающей электронной микроскопии в сочетании с энергодисперсионной рентгеновской спектроскопией. Полученные частицы представляют собой одно- или двухфазные биметаллические твердые растворы различного состава. Исследовано влияние фазового состава биметаллических порошков на их устойчивость к окислению. Показано, что увеличение содержания никеля в составе приводит к уменьшению степени окисления наночастиц. Предложенный способ является одностадийным, не требует использования дополнительных стабилизаторов и восстановителей, синтез проводится в одном реакторе и легко масштабируется. Метод также можно использовать для получения других би- и полиметаллических наночастиц.

Ключевые слова: никель, медь, биметаллические наночастицы, карбоксилаты, бензиловый спирт, восстановление

DOI: 10.31857/S0044460X24030151, **EDN:** FXYSFQ

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время значительно возрос интерес к печатной электронике как в исследовательских целях, так и для коммерциализации ввиду возможности крупномасштабного изготовления недорогих электронных устройств на различных подложках [1]. Методы печати позволяют значительно сократить количество базовых процессов, характерных для традиционных методов производства (например, вакуумная литография и фотолитография) и, таким

образом, обеспечить простое и недорогое массовое производство электронных устройств [2]. Аддитивная струйная печать является перспективной технологией производства электронных устройств, таких как RFID-метки, элементы электрических схем, сенсоры и т. д. [3]. Основным компонентом технологии печати являются электропроводящие чернила, которые содержат проводящий материал в жидком носителе (водном или органическом) и различные добавки (стабилизаторы, связующие и т. д.). Чаще всего в качестве проводящего материала

для электропроводящих композиций применяют металлические наночастицы [1]. Серебро обладает самой высокой электропроводностью по сравнению с другими металлами, однако его очень высокая стоимость ограничивает широкое промышленное применение серебра в качестве наполнителя токопроводящих композиций [4]. Лучшей альтернативой серебру в токопроводящих композициях является медь, так как она намного дешевле серебра и при этом обладает высоким значением проводимости (всего на 6% меньше, чем у Ag) [5]. Однако наночастицы меди довольно легко окисляются в процессе синтеза и последующего хранения уже при комнатной температуре, в результате чего снижается их электропроводность и увеличивается температура спекания. В ряде статей показано [6–8], что использование биметаллических частиц, в частности сплавов меди с никелем в качестве токопроводящих композиций является одним из перспективных способов повышения их устойчивости к окислению. Такие материалы вызывают большой интерес, поскольку сочетают в себе высокую проводимость меди и коррозионную стойкость никеля, а также обладают как магнитными, так и электропроводящими свойствами. Биметаллические частицы на основе Cu и Ni широко используют в катализе [9, 10], а также в качестве материала для проведения гипертермической электромагнитной терапии [11, 12].

К биметаллическим наночастицам относят наногетерогенные двухфазные системы, двухслойные частицы типа ядро–оболочка, а также гомогенные сплавы, состоящие из одной фазы [13]. Необходимыми условиями образования биметаллических сплавов являются близость атомных радиусов и электрохимических свойств исходных компонентов, а также одинаковый тип их кристаллической решетки. При несоблюдении этих условий могут образоваться механические смеси или твердые растворы с ограниченной растворимостью. Однако в случае меди и никеля разница в их атомных радиусах не превышает 4%, оба металла в процессе кристаллизации образуют гранецентрированную кубическую решетку (ГЦК), поэтому Cu-Ni сплавы в виде твердого раствора могут образовываться в широком диапазоне концентраций компонентов. В настоящее время разработаны различные методы получения медно-никелевых сплавов, в том числе

золь-гель синтез с последующим восстановлением золя [14], синтез в обратных мицеллах [15, 16], химическое восстановление металлов из растворов их солей [17], которые позволяют получать биметаллические частицы размером от 20 нм до 1–2 мкм. Одним из наиболее распространенных методов синтеза металлических наночастиц является полиольный метод, заключающийся в восстановлении органических или неорганических солей металлов в среде полиола при повышенной температуре [18]. В этом методе в качестве восстановительной среды обычно используют алифатические полиолы (глицерин, этиленгликоль, три- и тетраэтиленгликоли), которые могут вести себя также и как стабилизаторы, ограничивающие рост частиц и препятствующие их агломерации. Полиольный метод позволяет с высокой точностью контролировать размер, форму и состав наночастиц [6, 18–20]. Стоит отметить, что наряду с полиолами, малотоксичный бензиловый спирт (одноатомный ароматический спирт) можно использовать как в качестве реакционной среды, так и, благодаря своему достаточно высокому восстановительному потенциалу, в качестве восстановителя [21]. В ряде работ восстановлением различных карбоксилатов серебра, меди и никеля бензиловым спиртом получены металлические порошки микронного и субмикронного размера. Кроме того, показано, что соли карбоновых кислот являются эффективными стабилизаторами наночастиц [22–25]. Однако, насколько нам известно, возможности применения этого подхода для одностадийного синтеза чистых монодисперсных нано- и микропорошков сплавов изучены недостаточно.

Цель настоящей работы состояла в разработке простого метода синтеза биметаллических наночастиц меди и никеля, которые могут представлять интерес для создания новых композиций электропроводящих чернил и паст для 2D- и 3D-печати. Изучены продукты восстановления смеси каприлатов меди и никеля в бензиловом спирте, определен фазовый состав и структурные особенности высокодисперсных биметаллических Cu-Ni порошков. Простота разработанного метода состоит в том, что он является одностадийным, а для получения биметаллических наносплавов не надо использовать дополнительные стабилизаторы и восстановители.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Методом рентгенофазового анализа исследован процесс восстановления каприлатов меди, никеля и их смеси в бензиловом спирте. Как видно из рис. 1 (кривые 1 и 2), на рентгенограммах продуктов, полученных восстановлением отдельно каприлата меди и никеля, присутствуют рефлексы при $2\theta = 43.3, 50.4$ и 74.2° и $2\theta = 44.5, 51.98$ и 76.4° , соответствующие кристаллическим плоскостям (111), (200) и (220) гранцентрированной кубической структуры металлической меди (JCPDS, файл 04-0836) и металлического никеля (JCPDS, файл 04-0850) соответственно. Необходимо отметить, что присутствие малоинтенсивного рефлекса при $2\theta = 36.27^\circ$ на дифрактограмме продукта восстановления каприлата меди свидетельствует о том, что в образце в небольшом количестве присутствует фаза кубической структуры Cu_2O (111) (PDF 05-0667), которая указывает на частичное окисление свежесинтезированного порошка меди при хранении, о чем сообщалось в других работах [26].

Методом РФА исследовано влияние концентрации никеля на состав биметаллических порошков, полученных совместным восстановлением каприлатов меди и никеля бензиловым спиртом (рис. 2). При исследовании фазового состава продуктов, полученных совместным восстановлением солей меди и никеля, было обнаружено, что при увеличении содержания никеля форма профилей дифракционных рефлексов

становится асимметричной, что свидетельствует о формировании нескольких фаз в каждом исследуемом образце, т. е. на их неоднородность (рис. 2). Особенно это заметно для дифракционных пиков в области больших углов, например, для рефлекса (220) в области углов $2\theta = 73\text{--}77^\circ$ (рис. 2, вставка). Как будет показано ниже, эти фазы представляют собой твердые растворы разного состава. Наблюдается также уширение всех профилей, что наряду с их асимметрией является результатом перекрытия рефлексов от разных по составу твердых растворов с близкими значениями параметров кристаллической решетки.

Для анализа данных дифрактограмм проводили уточнение параметров элементарных ячеек соответствующих фаз с применением деконволюции (разделения) близко расположенных пиков методом наименьших квадратов с помощью программы Поликристалл [27]. Пики на дифрактограмме описывали одной или двумя компонентами и для каждой компоненты определяли параметр решетки (табл. 1). Рефлексы образцов с массовым соотношением Cu–Ni, равным 3:1 и 2:1, удовлетворительно описывались одной компонентой, т. к. они практически симметричны. По уточненным параметрам кристаллической решетки a образцов Cu–Ni состава 3:1 и 2:1 рассчитаны составы твердых растворов, которые можно представить как $\text{Cu}_{85}\text{Ni}_{15}$ и $\text{Cu}_{90}\text{Ni}_{10}$ соответственно.

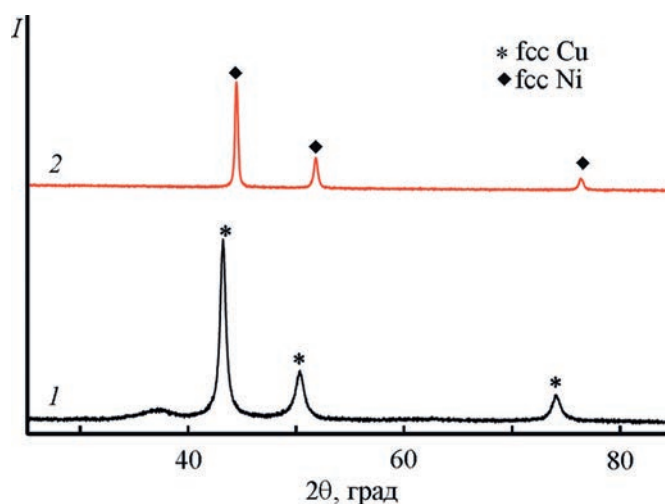


Рис. 1. Рентгенограммы наночастиц меди (1) и никеля (2), полученных в результате восстановления их каприлатов бензиловым спиртом при температуре 180°C .

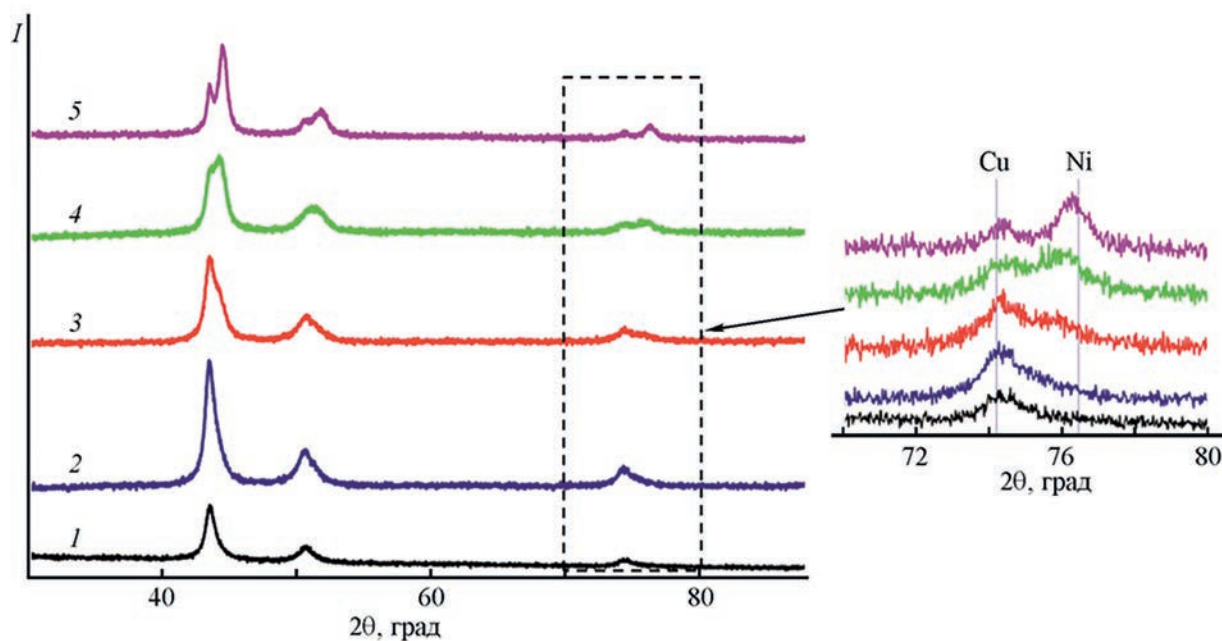


Рис. 2. Рентгенограммы продуктов совместного восстановления каприлатов меди и никеля бензиловым спиртом при различном массовом соотношении металлов Cu:Ni = 3:1 (1), 2:1 (2), 1:1 (3), 1:2 (4) и 1:3 (5) при 180°C.

На дифрактограмме образца, полученного при массовом соотношении Cu:Ni = 1:1 (рис. 2, 3), в области углов 2θ от 30° до 100° также наблюдаются рефлексы, характерные для гранецентрированной кубической решетки. При этом можно отметить выраженную асимметрию дифракционных пиков, что указывает на наличие в образце нескольких фаз, и проведенный анализ показал, что они удовлетворительно описываются двумя компонентами. Полученные результаты анализа дифракционных пиков показали, что образец Cu:Ni = 1:1 является

двухфазным и состоит из двух сплавов. Определение параметров элементарной ячейки обеих фаз показало, что одна из них практически совпадает по параметрам с чистой медью ($a_{\text{Cu}} = 3.6150 \text{ \AA}$), а другая имеет параметры решетки, близкие к чистому никелю ($a_{\text{Ni}} = 3.5224 \text{ \AA}$). Так, для первого твердого раствора параметр элементарной ячейки составил $3.6104 (8) \text{ \AA}$, а для второго – $3.5238 (23) \text{ \AA}$. Положение рефлексов первой фазы на дифрактограмме практически не меняется, тогда как рефлексы второй фазы смещаются в область больших углов

Таблица 1. Параметры элементарных ячеек в зависимости от химического состава, рассчитанных по правилу Вегарда [28].

Исходное массовое соотношение Cu:Ni	Компонента 1		Компонента 2	
	$a, \text{ \AA}$	состав	$a, \text{ \AA}$	состав
3:1	3.6013	$\text{Cu}_{85}\text{Ni}_{15}$	—	—
2:1	3.6082	$\text{Cu}_{90}\text{Ni}_{10}$	—	—
1:1	3.6104	$\text{Cu}_{95}\text{Ni}_{05}$	3.5238	$\text{Cu}_{20}\text{Ni}_{80}$
1:2	3.6115	$\text{Cu}_{96}\text{Ni}_{04}$	3.5397	$\text{Cu}_{18}\text{Ni}_{88}$
1:3	3.6062	$\text{Cu}_{91}\text{Ni}_{09}$	3.5308	$\text{Cu}_{08}\text{Ni}_{92}$

по отношению к рефлексам чистой меди (рис. 2, вставка) из-за уменьшения параметра ее решетки, что говорит об образовании твердого раствора Cu–Ni. Оценка катионных составов данных растворов с использованием правила Вегарда [28] позволяет предположить, что в первом, обогащенном медью растворе, содержится порядка 5% Ni ($\text{Cu}_{95}\text{Ni}_5$), а во втором, Ni-обогащенном, содержится 20% катионов меди ($\text{Cu}_{20}\text{Ni}_{80}$).

При увеличении содержания Ni (рис. 2, 4, 5), наблюдаемая асимметрия пиков исчезает, но при этом они раздваиваются. Особенно это проявляется для образца с высоким заданным содержанием никеля, Ni:Cu = 3:1 (рис. 2, 5). Раздвоение дифракционных пиков может свидетельствовать об образовании двух твердых растворов, один из которых обогащен медью, а второй – никелем. Похожие изменения формы рентгеновских линий для подобных систем наблюдали в работе [20]. Установленные в ходе анализа дифрактограммы значения параметров элементарной ячейки обеих фаз образца Ni:Cu = 2:1 показали, что одна из них близка по параметрам к чистой меди (3.6115 Å), а другая имеет параметры решетки, близкие к чистому никелю (3.5397 Å), что говорит об образовании двух сплавов, один из которых обогащен медью, а другой – никелем. Рассчитанные значения параметров решетки соответствуют в первом случае составу $\text{Cu}_{96}\text{Ni}_4$, а во втором – $\text{Cu}_{12}\text{Ni}_{88}$. При массовом соотношении Ni:Cu = 3:1 также образуются две фазы, одна из которых богата медью, а другая никелем. Рассчитанные значения параметров ячейки имеют значения 3.6062 и 3.5308 Å соответственно. Согласно закону Вегарда, полученные значения их параметров ячейки должно отвечать составам $\text{Cu}_{91}\text{Ni}_9$ и $\text{Cu}_8\text{Ni}_{92}$.

Методами сканирующей и просвечивающей электронной микроскопии была исследована морфология полученных частиц. Показано (рис. 3а), что частицы меди обладают сферической формой, узким распределением по размеру, а их размер равен 27.1 ± 5.8 нм. Частицы, полученные при восстановлении каприлата никеля в бензиловом спирте, представляют собой крупные агрегаты размером 297.3 ± 42.3 нм (рис. 3б), а вычисленные значения блоков когерентного рассеяния меди и никеля равны 14.4 ± 0.2 и 25.1 ± 1.2 нм соответственно. Таким образом, частицы меди и никеля, полученные в данных условиях, являются поликристаллическими, с соответствующими разме-

рами кристаллитов. Форма биметаллических частиц медь-никель, как и наночастиц элементарной меди, является сферической, они тоже монодисперсны, а их размер составляет 25.0 ± 3.8 нм (рис. 3в). Стоит отметить, что при массовом соотношении Cu:Ni 1:2 (рис. 3г), кроме сферических, образуются частицы треугольной и шестиугольной формы, а их средний размер равен 29.1 ± 3.7 нм.

Методом энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии исследована устойчивость полученных биметаллических частиц к окислению (табл. 2). Из таблицы видно, что с увеличением массового содержания никеля содержание кислорода в наносплавах уменьшается, что свидетельствует о том, что устойчивость полученных биметаллических частиц к окислению растет. При этом стоит отметить, что метод энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии при определении содержания кислорода не является точным, однако позволяет дать оценку степени окисления образцов.

Для установления структуры образующихся биметаллических наночастиц методом просвечивающей электронной микроскопии высокого разрешения (ПЭМВР) был исследован образец Cu:Ni = 1:1, в котором по данным РФА наблюдалось образование ассиметричного пика на дифрактограмме. По данным ПЭМВР (рис. 4а) образец состоит из округлых частиц с размерами 20–40 нм, как это и было описано ранее. Исследование кристаллической структуры образца (рис. 4б) свидетельствует о наличии оксидной пленки толщиной 1–3 нм на поверхности частиц, состоящей из разориентированных кристаллитов NiO, показанной на снимке в виде зеленых маркерных линий, что согласуется с данными, полученными методом энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии. Частицы сплавов состоят из кристаллитов размером порядка 10 нм, большая часть которых когерентно связана друг с другом. Кроме того, на изображениях ПЭМВР наблюдаются полосы Муара, образующиеся в результате пересечения кристаллических решеток с близкими межплоскостными расстояниями (показаны красной стрелкой). Измерения межплоскостных расстояний показали их соответствие ГЦК структуре, характерной для Ni или Cu, однако точность измерения межплоскостных расстояний не достаточна для определения состава твердых растворов, поскольку d_{111} для Ni и Cu очень близки и равны 2.03 и 2.08 Å соответственно.

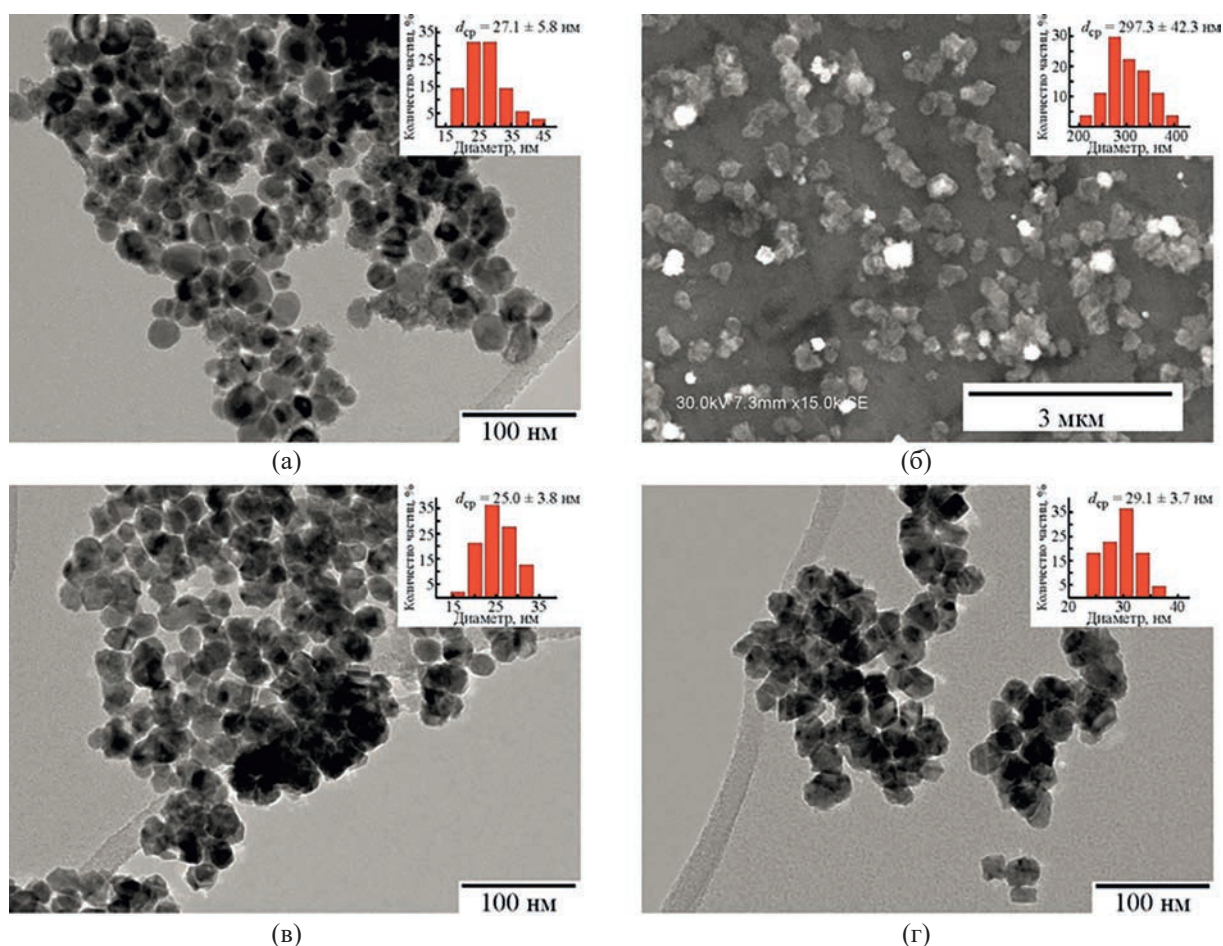


Рис. 3. Микроснимки порошков, полученных в результате восстановления каприлатов меди (а), никеля (б) и их смеси Cu:Ni = 1:1 (в) и 1:2 (г) бензиловым спиртом при 180°C.

Для более детального изучения строения частиц в образце Cu:Ni = 1:1 проведено картирование химических элементов методом ЭДС. Результаты картирования (рис. 5а) показывают, что сигналы

Таблица 2. Исходные массовые соотношения меди и никеля и фазовый состав конечных продуктов, полученный по данным EDX.

Исходное массовое соотношение, мас%	Массовое соотношение по данным EDX, мас%
50 Cu + 50 Ni	50 Cu + 43 Ni + 4 O
33 Cu + 67 Ni	33 Cu + 56 Ni + 4 O
67 Cu + 33 Ni	65 Cu + 25 Ni + 5 O
75 Cu + 25 Ni	71 Cu + 20 Ni + 6 O
25 Cu + 75 Ni	25 Cu + 67 Ni + 3 O

от Ni и Cu расположены достаточно равномерно по частице, нет видимых зон значительно отличающихся по составу, при этом по краям частицы сигнал от Ni выше. Анализ профиля интенсивности сигналов от Ni и Cu вдоль частицы показывает (рис. 5б), что в ней присутствуют две различные области. Так, в центре наблюдается обогащение медью и низкий сигнал никеля, а по краям частицы сигнал от меди резко снижается, а никеля растет. Данный эффект можно объяснить формированием структуры ядро-оболочка, в которой ядро обогащено медью, а края частицы – никелем, что согласуется с данными РФА, которые также свидетельствуют о формировании как минимум двух твердых растворов. Стоит отметить, что сигнал как от Ni (рис. 5в), так и от Cu (рис. 5г) наблюдается по всей ширине частицы и говорит о

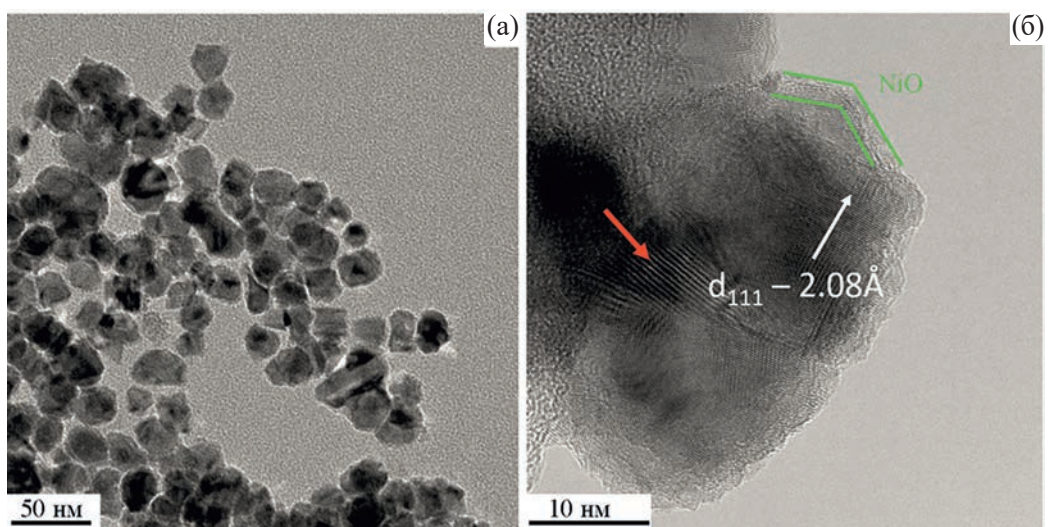


Рис. 4. Изображения ПЭМВР морфологии (а) и кристаллической структуры (б) образца Cu:Ni = 1:1.

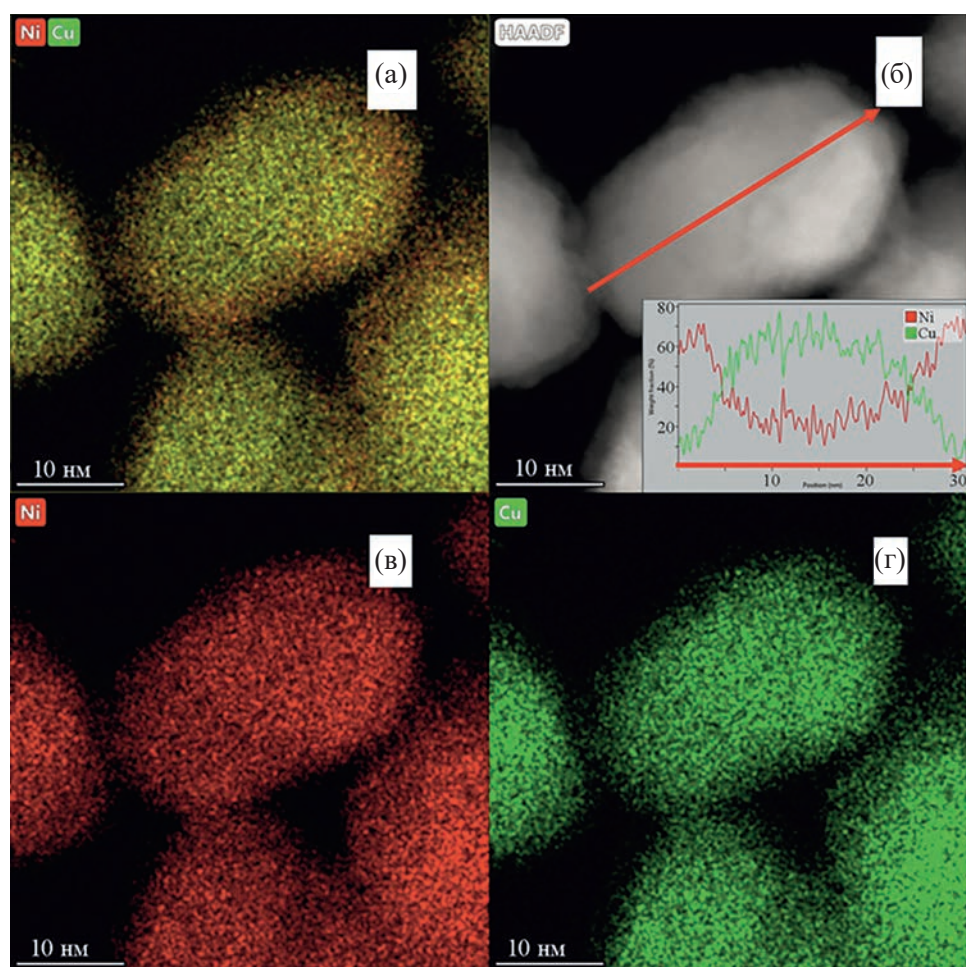


Рис. 5. Данные ЭДС картирования частиц в образцах Cu:Ni = 1:1 (а), Ni (в) и Cu (г); (б) – распределение частиц Cu и Ni вдоль линии сечения одиночной частицы.

формировании непрерывного ряда, в пределе двух разных по составу твердых растворов, что соответствует данным РФА.

ВЫВОДЫ

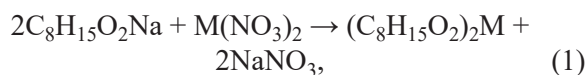
Таким образом, в результате совместного восстановления каприлатов меди и никеля в бензиловом спирте при 180°C получены высокодисперсные биметаллические порошки Cu-Ni с различным соотношением металлов, которые состоят из монодисперсных частиц почти сферической формы размером от 20 до 40 нм. Показано, что практически однофазные, биметаллические наносплавы, обогащенные медью, образуются при содержании никеля в системе 25 и 33 мас%. При более высоком содержании никеля образцы представляют собой смесь твердых растворов, один из которых обогащен медью, а другой – никелем. При этом структура полученных частиц представляет собой медное ядро с небольшой долей никеля и оболочку, которая представляет собой сплав Cu-Ni, обогащенный никелем. По мере увеличения концентрации никеля оболочка, состоящая из обогащенного никелем сплава Cu-Ni, растет. Показано, что присутствие в сплавах обогащенной никелем оболочки повышает устойчивость меди к окислению. Полученные результаты свидетельствуют, что восстановление различных солей металлов бензиловым спиртом является эффективным способом получения не только монодисперсных, монометаллических порошков, но и би- и в перспективе полифазных наносплавов на их основе.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали Cu(NO₃)₂·3H₂O квалификации ЧДА (99%, Acros Organics, Китай), Ni(NO₃)₂·6H₂O квалификации ЧДА (99%, Acros Organics, Китай), октановую кислоту квалификации Ч (>98.5%, Вектон, Россия), гидроксид натрия квалификации ОСЧ (50% водный раствор, Компонент-Реактив, Россия), бензиловый спирт квалификации ЧДА (99.5%, PanReas AppliChem, Испания), изопропиловый спирт квалификации ХЧ (Вектон, Россия). Все химические реагенты использовали без дополнительной очистки.

Получение каприлатов меди и никеля. Синтез карбоксилатов меди и никеля проводили путем обменной реакции между натриевой солью каприловой

кислоты и водным раствором соответствующего нитрата:



Необходимое количество 6 М. каприловой кислоты, разбавленной дистиллированной водой, нейтрализовали 16 М. раствором гидроксида натрия до pH = 7. В отдельном стакане растворяли стехиометрические количества нитрата меди или никеля, растворы сливали, образующийся в ходе ионного обмена осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой и спиртом, а затем сушили при комнатной температуре.

Получение наночастиц меди и никеля. Синтез наночастиц элементарных меди и никеля осуществляли путем восстановления каприлатов соответствующих металлов в бензиловом спирте. Навески бензинового спирта и каприлатов смешивали в массовом соотношении 100:1 и растворяли при перемешивании при 100°C. Затем полученный раствор нагревали на масляной бане при перемешивании до 200°C. При 185°C в раствор добавляли 16 М. раствор гидроксида натрия при мольном отношении каприлата меди (никеля) к NaOH, равном 1:1. После образования наночастиц меди и никеля раствор выдерживали в течение 10 мин, а затем охлаждали до комнатной температуры. Полученные наночастицы металлов промывали три раза изопропиловым спиртом и сушили на воздухе.

Получение биметаллических наночастиц медь-никель. Синтез биметаллических наночастиц осуществляли совместным восстановлением каприлатов меди и никеля в бензиловом спирте. Навески бензинового спирта и каприлатов меди и никеля в суммарном массовом соотношении 100:1 смешивали и растворяли при температуре 100°C. Полученный раствор нагревали до 200°C на масляной бане при интенсивном перемешивании. При 185°C в раствор добавляли 16 М. раствор гидроксида натрия при мольном соотношении каприлатов меди и никеля к гидроксиду натрия 1:1. По окончании синтеза смесь выдерживали в течение 10 мин, затем охлаждали. Полученные частицы отделяли от раствора на центрифуге, три раза промывали изопропиловым спиртом и сушили на воздухе.

Физические методы исследования. Рентгенофазовый анализ (РФА) продуктов восстановления проводили на порошковом дифрактометре D8 Advance (CuK_α -излучение, одномерный детектор Lynx-Eye с никелевым фильтром, шаг 0.02° , время накопления в точке 35.4 с). Параметры кристаллической решетки рассчитывали с помощью программного обеспечения Поликристалл (ИК СО РАН, Россия) [27] по методу наименьших квадратов. Размеры блоков когерентного рассеяния (ОКР) оценивали по формуле Шеррера (2):

$$D = K\lambda/\beta\cos\theta, \quad (2)$$

где D – размер ОКР, θ – брэгговский угол, β – ширина пика на половине высоты, λ – длина волны рентгеновского излучения и K – безразмерный коэффициент формы частиц (постоянная Шеррера).

Исследование образцов методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) и рентгеновского микроанализа (EDS/ЭДС) проводили с использованием сканирующего электронного микроскопа Hitachi 3400 N (Hitachi Ltd., Япония). Размер и форму частиц в образцах изучали методом просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) на электронном микроскопе JEM-2010 (JEOL, Япония, ускоряющее напряжение 200 кВ, разрешение 0.14 нм). Картирование распределения химических элементов и просвечивающую электронную микроскопию высокого разрешения (ПЭМВР) проводили на просвечивающем электронном микроскопе ThemisZ (FEI, Голландия, ускоряющее напряжение 200 кВ, разрешение 0.07 нм), оборудованном энергодисперсионным детектором SuperX (FEI, Голландия).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Титков Александр Игоревич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0835-9985>

Герасимов Евгений Юрьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3230-3335>

Мальбахова Инна Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4193-3571>

Воробьев Александр Михайлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4896-3821>

Борисенко Татьяна Андреевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0341-8755>

Логутенко Ольга Алексеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1523-5446>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Института химии твердого тела и механохимии СО РАН (проект № 122032900069-8).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wu W. // *Nanoscale*. 2017. Vol. 9. P. 7342. doi 10.1039/C7NR01604B
2. Huang Q., Zhu Y. // *Adv. Mater. Technol.* 2019. Vol. 4. N 5. P. 1. doi 10.1002/admt.201970029
3. *Nanotechnology for food packaging. Materials, processing technologies, and safety issues* / Eds M. Cerqueira, J. Lagaron, L. Castro, A. Vicente. Amsterdam: Elsevier, 2018. 332 p.
4. Rao V.K., Abhinav K.V., Karthik P.S., Singh S.P. // *RSC Adv.* 2015. Vol. 5. P. 77760. doi 10.1039/c5ra12013f
5. Magdassi S., Grouchko M., Kamyshny A. // *Materials*. 2010. Vol. 3. N 9. P. 4626. doi 10.3390/ma3094626
6. Songping W. // *Microelectronics J.* 2007. Vol. 38. N 1. P. 41. doi 10.1016/j.mejo.2006.09.013
7. Songping W., Li J., Jing N., Zhenou Z., Song L. // *Intermetallics*. 2007. Vol. 15. N 10. P. 1316. doi 10.1016/j.intermet.2007.04.001
8. Sharma M.K., Qi D., Buchner R.D., Scharmach W.J., Papavassiliou V., Swihart M.T. // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2014. Vol. 6. N 16. P. 13542. doi 10.1021/am5026853
9. Seemala B., Cai C.M., Kumar R., Wyman C.E., Christopher Ph. // *ACS Sustain. Chem. Eng.* 2018. Vol. 6. N 2. P. 2152. doi 10.1021/acssuschemeng.7b03572
10. Pastor-Pérez L., Gu S., Sepúlveda-Escribano A., Rein T.R. // *Int. J. Hydrog. Energy*. 2019. Vol. 44. N 8. P. 4011. doi 10.1016/j.ijhydene.2018.12.127
11. Meneses-Brassea B.P., Borrego E.A., Blazer D.S., Sanad M.F., Pourmiri S., Gutierrez D.A., Varela-Ramirez A., Hadjipanayis G.C., El-Gendy A.A. // *Nanomaterials*. 2020. Vol. 10. N 10. P. 1988. doi 10.3390/nano10101988
12. Ban I., Stergar J., Drofenik M., Ferk G., Makovec D. // *J. Magn. Magn. Mater.* 2011. Vol. 323. N 17. P. 2254. doi 10.1016/j.jmmm.2011.04.004
13. Toshima, N., Yonezawa, T. // *New J. Chem.* 1998. Vol. 22. N 11. P. 1179. <https://doi.org/10.1039/A805753B>

14. Ferk G., Stergar J., Makovec D., Hamler A., Jaglicic Z., Drofenik M., Ban I. // *J. Alloys Compd.* 2015. Vol. 648. N 5. P. 53. doi 10.1016/j.jallcom.2015.06.067
15. Stergar J., Ferk G., Ban I., Drofenik M., Hamler A., Jagodic M., Makovec D. // *J. Alloys Compd.* 2013. Vol. 576. P. 220. doi 10.1016/j.jallcom.2013.04.130
16. Wen M., Liu Q.Y., Wang Y.F., Zhu Y.Z., Wu Q.S. // *Colloids Surf. (A)*. 2008. Vol. 318. P. 238. doi 10.1016/j.colsurfa.2007.12.041
17. Пугачев В.М., Захаров Ю.А., Васильева О.В., Карпушкина Ю.В., Додонов В.Г. // *Химия в интересах устойчивого развития*. 2015. Т. 23. С. 169. doi 10.15372/KhUR20150211
18. Fiévet F., Ammar-Merah S., Brayner R., Chau F., Giraud M., Mammeri F., Peron J., Piquemal J.-Y., Sicard L., Viau G. // *Chem. Soc. Rev.* 2018. Vol. 47. P. 5187. doi 10.1039/C7CS00777A
19. Parimaladevi R., Parvathi V.P., Lakshmi S.S., Umadev M. // *Mater. Lett.* 2018. Vol. 211. P. 82. doi 10.1016/j.matlet.2017.09.097
20. Bonet F., Grugeon S., Dupont L., Herrera Urbina R., Guery C., Tarascon J.M. // *J. Solid State Chem.* 2003. Vol. 172. P. 111. doi 10.1016/S0022-4596(02)00163-9
21. Niederberger M., Bartl M.H., Stucky G.D. // *J. Am. Chem. Soc.* 2002. Vol. 124, N 46. P. 13642–13643. <https://doi.org/10.1021/ja027115i>
22. Ляхов Н.З., Юхин Ю.М., Тухтаев Р.К., Мищенко К.В., Титков А.И., Логутенко О.А. // *Химия в интересах устойчивого развития*. 2014. Т. 22. № 4. С. 409.
23. Юхин Ю.М., Титков А.И., Логутенко О.А., Мищенко К.В., Ляхов Н.З. // *ЖОХ*. 2017. Т. 87. № 12. С. 2057; Yukhin Yu.M., Titkov A.I., Logutenko O.A., Mishchenko K.V., Lyakhov N.Z. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2017. Vol. 87. N 12. P. 2870. doi 10.1134/S1070363217120180
24. Юхин Ю.М., Логутенко О.А., Титков А.И., Ляхов Н.З. // *Хим. технол.* 2016. Т. 17. № 7. С. 314; Yukhin Yu.M., Logutenko O.A., Titkov A.I., Lyakhov N.Z. // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2017. Vol. 51. N 5. P. 809. doi 10.1134/S0040579517050232
25. Титков А.И., Логутенко О.А., Булина Н.В., Юхин Ю.М., Ляхов Н.З. // *Хим. технол.* 2016. Т. 17. № 5. С. 202; Titkov A.I., Logutenko O.A., Bulina N.V., Yukhin Yu.M., Lyakhov N.Z. // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2017. Vol. 51. N 4. P. 557. doi 10.1134/S004057951704014
26. Titkov A.I., Logutenko O.A., Vorobyov A.M., Gerasimov E.Yu., Shundrina I.K., Bulina N.V., Lyakhov N.Z. // *Colloids Surf. (A)*. 2019. Vol. 577. P. 500. doi 10.1016/j.colsurfa.2019.06.008
27. Tsybulya S.V., Cherepanova S.V., Soloviyova L.P. // *J. Struct. Chem.* 1996. Vol. 37, N 2. 332. <https://doi.org/10.1007/bf02591064>
28. Пирсон У.Б. Кристаллохимия и физика металлов и сплавов. М.: Мир, 1977. Т. 1. 419 с.

Synthesis of Copper-Nickel Bimetallic Nanoparticles by Caprylate Reduction in Benzyl Alcohol

A. I. Titkov^a, E. Yu. Gerasimov^b, A. M. Vorobyov^a, I. A. Malbakhova^a,
T. A. Borisenko^a, and O. A. Logutenko^{a,*}

^a *Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, 630128 Russia*

^b *G. K. Boreskov Institute of Catalysis, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, 630090 Russia*

^{*}*e-mail: ologutenko@solid.nsc.ru*

Received February 7, 2024; revised May 30, 2024; accepted June 19, 2024

Based on the process of joint reduction of copper and nickel caprylates in benzyl alcohol at 185°C, a simple method for the synthesis of bimetallic copper and nickel nanoparticles was developed. The prepared bimetallic nanoparticles may be of interest for creating new compositions of electrically conductive inks and pastes for 2D and 3D printing. The resulting nanoparticles were characterized by X-ray phase analysis, scanning and transmission electron microscopy in combination with energy-dispersive X-ray spectroscopy. The prepared copper and nickel nanoparticles are single- or two-phase bimetallic solid solutions of various compositions. The effect of the phase composition of bimetallic powders on their resistance to oxidation was studied. It was shown that an increase in the nickel content in the composition leads to a decrease in the degree of nanoparticles oxidation. The proposed method is one-step, does not require the use of additional stabilizers and reducing agents, the synthesis is carried out in one-pot and is easily scalable. The method can also be used to obtain other bi- and polymetallic nanoparticles.

Keywords: nickel, copper, bimetallic nanoparticles, carboxylates, benzyl alcohol, reduction