

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

том 60
номер 1
2024



НАУКА
— 1727 —



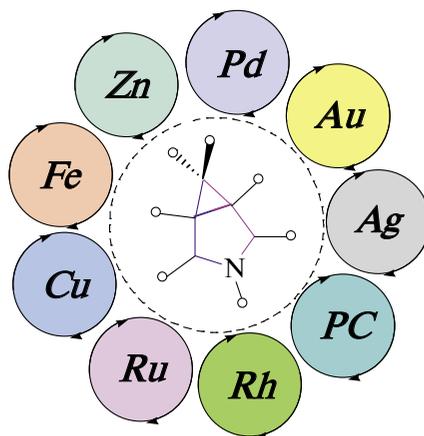
СОДЕРЖАНИЕ

Том 60, номер 1, 2024

Современные каталитические методы получения производных 3-азабицикло[3.1.0]гексана

Барашкова К.А., Латышев Г.В., Котовщиков Ю.Н., Лукашев Н.В., Белецкая И.П.

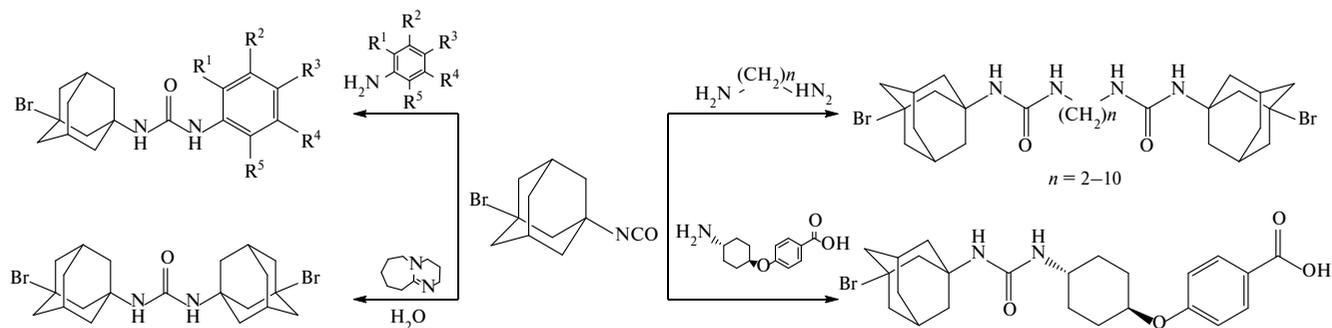
7



Синтез и свойства 1,3-дизамещенных мочевины и их изостерических аналогов, содержащих полициклические фрагменты: XVII. 1-[(3-Бромадамантан-1-ил)]-3-*R*-мочевины и симметричные димочевины

Гладких Б.П., Дьяченко В.С., Данилов Д.В., Матюхина А.К., Бурмистров В.В., Бутов Г.М.

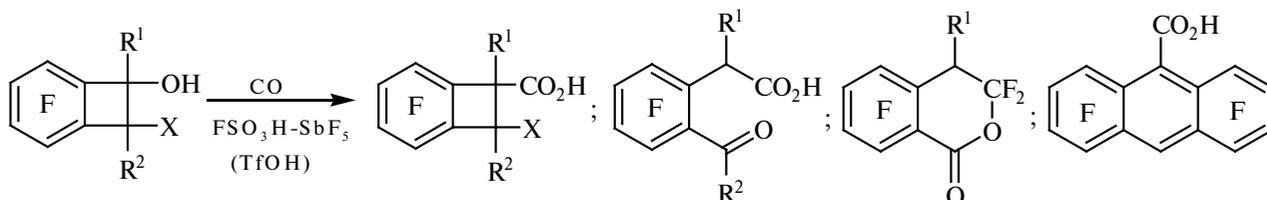
36



Карбонилирование и другие превращения полифторбензоциклобутенолов в суперкислотах

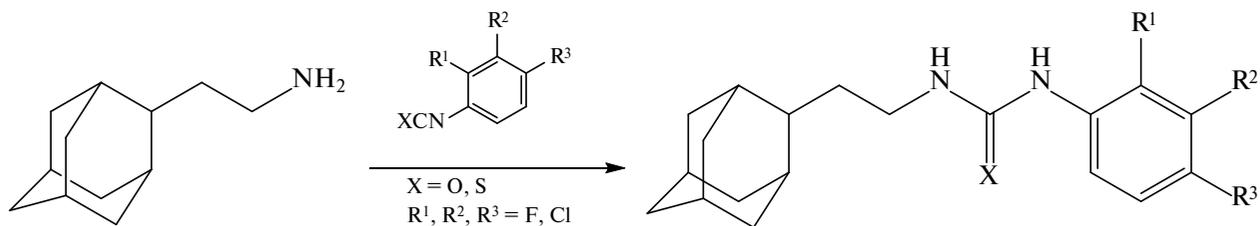
Ван С., Зонов Я.В., Карпов В.М., Меженкова Т.В.

47



Синтез и свойства 1,3-дизамещенных мочевины и их изостерических аналогов, содержащих полициклические фрагменты. XVIII. 1-[2-(Адамантан-2-ил)этил]-3-*R*-мочевины и тиомочевины
 Бурмистров В.В., Заправдина Д.М., Савельев Е.Н., Орлинсон Б.С., Бутов Г.М., Новаков И.А.

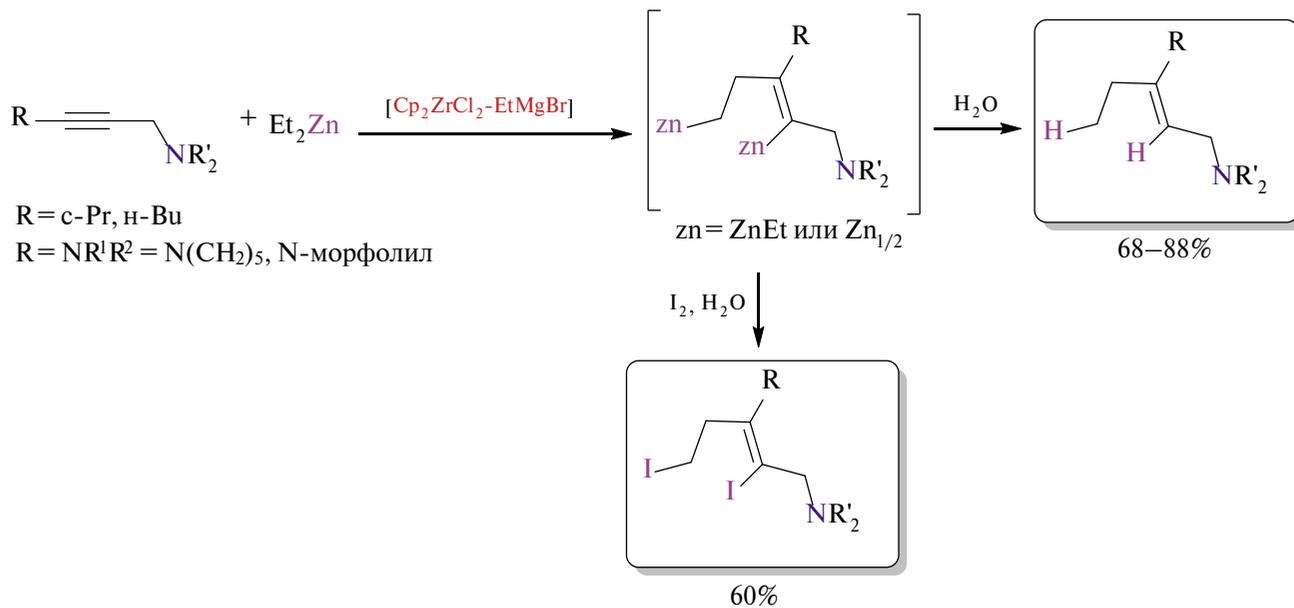
60



Cp_2ZrCl_2 - $EtMgBr$ -Катализируемая реакция 2-цинкоэтилцинкирования 2-алкиниламинов

Габдуллин А.М., Кадикова Р.Н., Рамазанов И.Р.

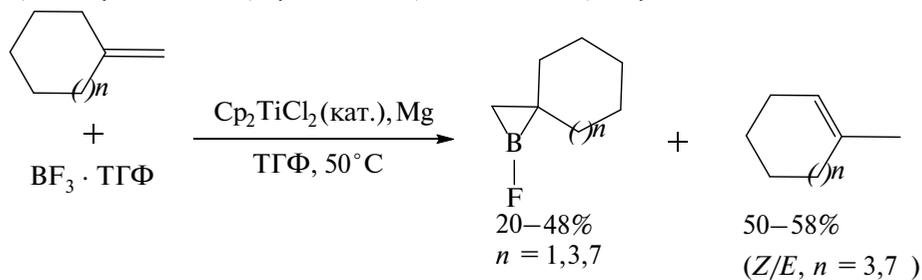
68



Взаимодействие метиленициклоалканов с $BF_3 \cdot TGF$, катализируемое Cp_2TiCl_2

Тулябаева Л.И., Салахутдинов Р.Р., Тулябаев А.Р., Тюмкина Т.В., Абдуллин М.Ф.

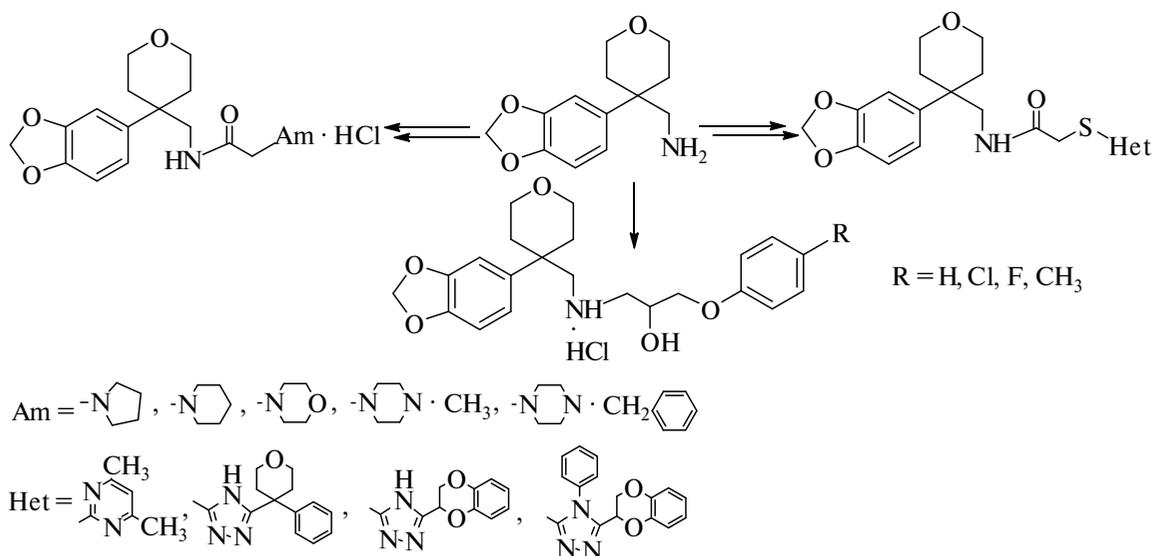
75



Синтез и антиоксидантная активность {4-(бензо[d][1,3]диоксол-6-ил)-тетрагидро-2H-пиран-4-ил}метилзамещенных арилоксипропаноламинов, аминоксидов и сульфаниламидов

Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Мкрян Г.Г., Агекян А.А., Паносян Г.А.,
Буницян Ж.М., Мурадян Р.Е.

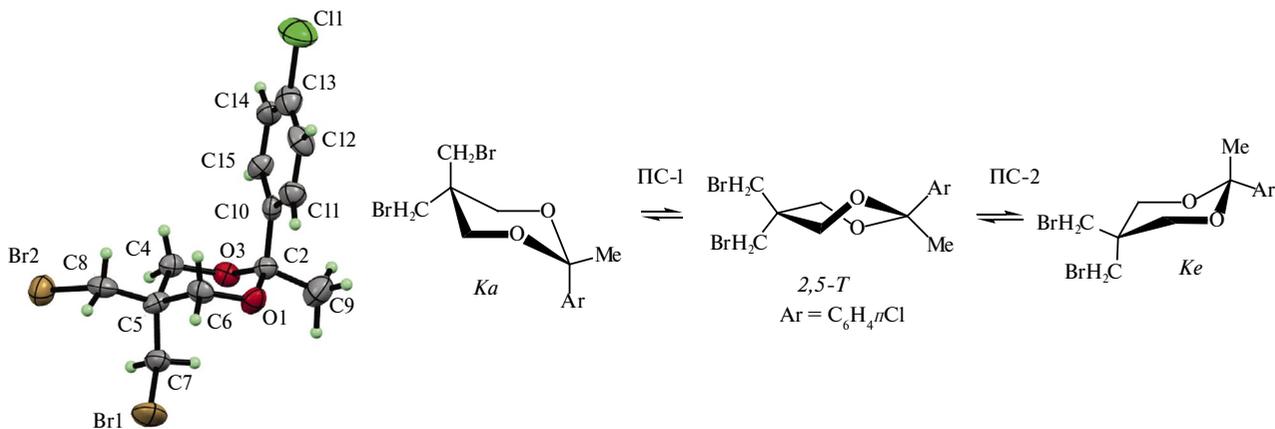
86



Строение и конформационный анализ 5,5-бис(бромметил)-2-метил-2-(4-хлорфенил)-1,3-диоксана

Хажиев Ш.Ю., Хусаинов М.А., Халиков Р.А., Катаев В.А., Тюмкина Т.В., Мещерякова Е.С.,
Халилов Л.М., Кузнецов В.В.

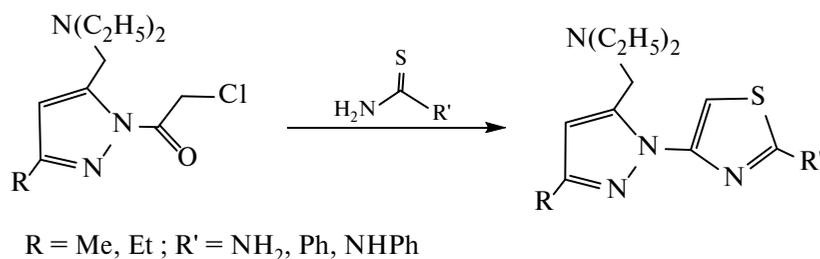
94



Синтез 3-алкил-5-(диэтиламинометил)-1-(1,3-тиазол)пиразолов

Караева А.Р., Шатинова М.И., Мамедов Б.А., Нагиева Ш.Ф., Гаджиева Л.Я.

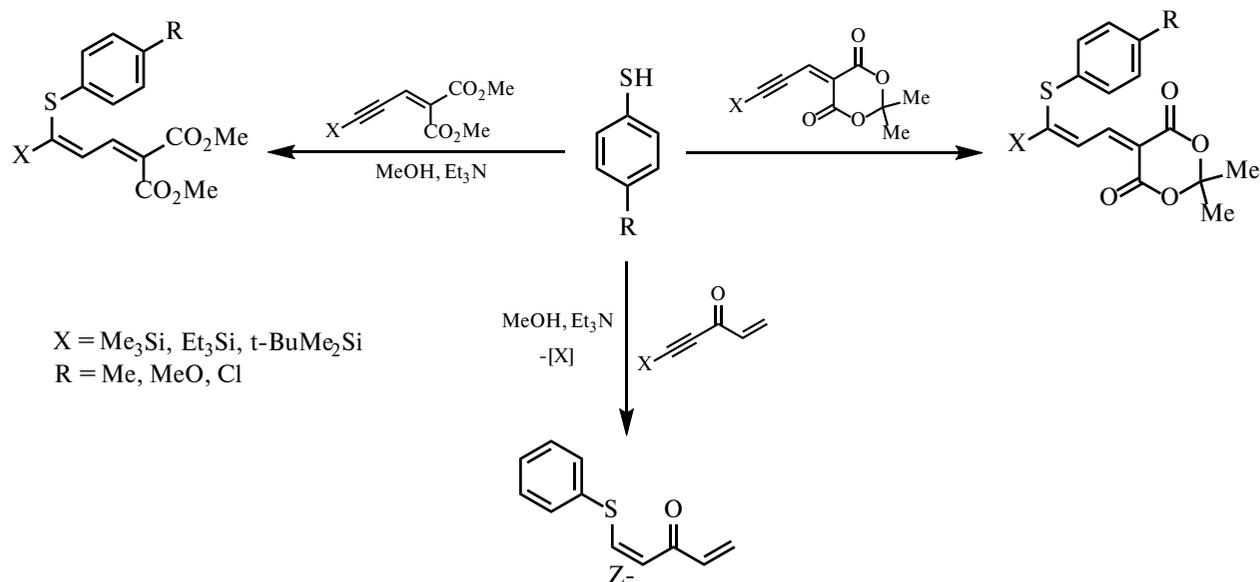
104



Присоединение тиофенолов к кремнийсодержащим енинам и енинонам

Соков С.А., Гордон К.В., Злотский С.С., Голованов А.А.

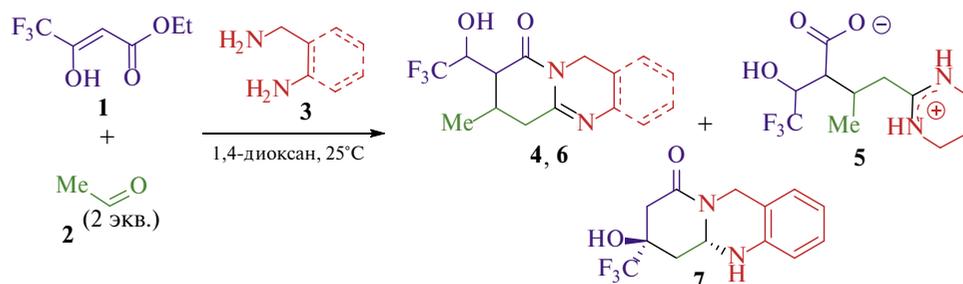
109



Мультикомпонентная циклизация этилтрифторацетата с ацетальдегидом и 1,3-диаминами в гетероаннелированные пиридины

Куц С.О., Горяева М.В., Сурнина Е.А., Бургарт Я.В., Салютин В.И.

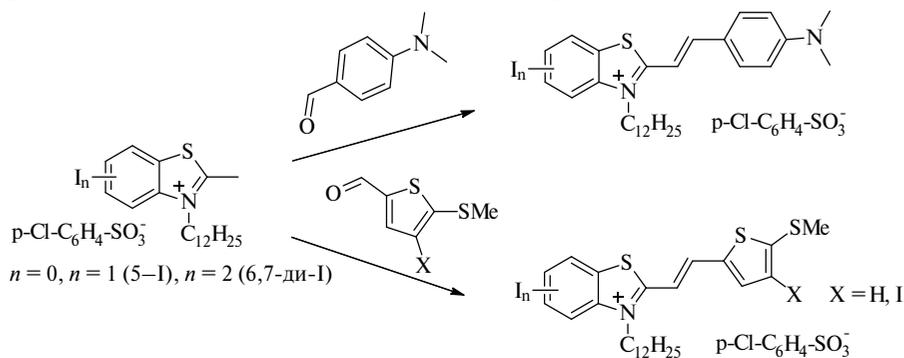
120



Синтез и спектральные свойства йодзамещенных красителей на основе солей бензотиазолия

Малахов И.А., Орлова Н.А., Шелковников В.В., Васильев Е.В., Черносонов А.А.

132



АВТОРЫ ВЫПУСКА

Абдуллин М.Ф.
Агекян А.А.
Арустамян Ж.С.
Барашкова К.А.
Белецкая И.П.
Буниатян Ж.М.
Бургарт Я.В.
Бурмистров В.В.
Бурмистров В.В.
Бутов Г.М.
Бутов Г.М.
Ван С.
Васильев Е.В.
Габдуллин А.М.
Гаджиева Л.Я.
Гладких Б.П.
Голованов А.А.
Гордон К.В.
Горяева М.В.
Данилов Д.В.
Дьяченко В.С.

Заправдина Д.М.
Злотский С.С.
Зонов Я.В.
Кадикова Р.Н.
Караева А.Р.
Карпов В.М.
Катаев В.А.
Котовщиков Ю.Н.
Кузнецов В.В.
Куш С.О.
Латышев Г.В.
Лукашев Н.В.
Малахов И.А.
Мамедов Б.А.
Маркарян Р.Э.
Матюхина А.К.
Меженкова Т.В.
Мещерякова Е.С.
Мкрян Г.Г.
Мурадян Р.Е.
Нагиева Ш.Ф.

Новаков И.А.
Орлинсон Б.С.
Орлова Н.А.
Паносян Г.А.
Рамазанов И.Р.
Савельев Е.Н.
Салахутдинов Р.Р.
Салоутин В.И.
Соков С.А.
Сурнина Е.А.
Тулябаев А.Р.
Тулябаева Л.И.
Тюмкина Т.В.
Тюмкина Т.В.
Хажиев Ш.Ю.
Халиков Р.А.
Халилов Л.М.
Хусаинов М.А.
Черноносос А.А.
Шатинова М.И.
Шелковников В.В.

СОВРЕМЕННЫЕ КАТАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 3-АЗАБИЦИКЛО[3.1.0]ГЕКСАНА

© 2024 г. К. А. Барашкова, Г. В. Латышев, Ю. Н. Котовщиков*,
Н. В. Лукашев, И. П. Белецкая

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

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

Поступила в редакцию 17.04.2023 г.

После доработки 24.04.2023 г.

Принята к публикации 29.04.2023 г.

Обзор обобщает достижения последних лет в синтезе 3-азабицикло[3.1.0]гексанов (3-АБГ) – гетероциклических систем, часто встречающихся в структуре молекул, способных воздействовать на разнообразнейшие биологические мишени и активно используемых в дизайне лекарственных препаратов. Проведены классификация и анализ современных подходов к 3-АБГ, основанных на использовании комплексов переходных металлов, рассмотрены механизмы ключевых процессов. Представленные реакции включают создание 3-АБГ в результате аннелирования трех- или пятичленного циклов, а также многочисленные одностадийные синтезы из ациклических предшественников с помощью тандемных циклизаций.

Ключевые слова: гетероциклические соединения, циклопропаны, пирролидины, бициклические структуры, металлокомплексный катализ

DOI: 10.31857/S0514749224010011, **EDN:** EOGGKV

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

ЦИКЛИЗАЦИИ 1,N-ЕНИНОВ И РОДСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЕ И МЕЖМОЛЕКУЛЯРНОЕ ЦИКЛОПРОПАНИРОВАНИЕ

АННЕЛИРОВАНИЕ К ЦИКЛОПРОПЕНАМ

CН-АКТИВАЦИЯ

ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ЦИКЛОПРОПАНИРОВАНИЕ

ФОТОРЕДОКС-КАТАЛИЗ

ДРУГИЕ ПОДХОДЫ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

Развитие новых рациональных подходов к синтезу биологически активных веществ является одним из наиболее важных направлений современной органической химии. Успехи в этой области в значительной степени

связаны с разработкой доступных и эффективных методов молекулярного дизайна сложных органических молекул. Фрагмент 3-азабицикло[3.1.0]гексана (3-АБГ) довольно часто встречается в структуре различных природных и синтетических биоактивных соединений (схема 1).

Среди веществ природного происхождения можно назвать алкалоид спорыньи циклоклавин [1] и антибиотик индолизомидин [2]. Примечательны также соединения группы дуокармицинов, [3], включающие и синтетические аналоги (например, адозелезин [4]), которые обладают высокой цитотоксичностью и выступают перспективными противоопухолевыми средствами. Известен также фторхинолоновый антибиотик широкого спектра действия trovafloxacin [5].

Достаточно простые по структуре 1-арилзамещенные 3-АБГ являются эффективными ингибиторами обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина. К этой группе относятся анальгетик бицифадин [6], препарат для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности центанафадин [7] и антидепрессант амитифадин [8]. Противовирусным действием обладают ингибиторы протеаз на основе родственных по структуре псевдопептидов, среди которых боцепревир (*Виктрелис*) [9] и нарлапревир (*Арланса*) [10], использующиеся при лечении гепатита С. Нирматрелвир [11] входит в состав лекарства *Паксловид*, одобренного FDA в 2021 г. для терапии пациентов с COVID-19.

Среди исследуемых производных 3-АБГ можно также отметить потенциальный иммуномодулятор — ингибитор Янус-киназы [12]; ингибиторы моноацилглицероллипазы [13] и киназы MAP3K12 [14], которые могут найти применение при лечении неврологических и нейродегенеративных заболеваний; препарат GSK598809 [15], являющийся ингибитором дофаминового рецептора D3 и способствующий преодолению алкогольной и наркотической зависимостей; перспективное средство VI-2545 [16] для лечения идиопатического легочного фиброза — редкого и на данный момент неизлечимого заболевания.

Помимо медицины, соединения на основе 3-АБГ находят применение в сельском хозяйстве. В частности, сукцинимидное производное процимидон (*Сумилекс*) [17] широко используется в качестве фунгицида уже около полувека.

Учитывая весьма богатый спектр физиологической активности производных 3-АБГ, неудивительно, что подходы к синтезу данных структур являются предметом пристального внимания хи-

миков и освещены в двух обзорах [18, 19], последний из которых датируется 2016 г. Помимо этого, подходы к ним довольно часто обсуждаются в обзорных статьях, посвященных синтезу циклопропанов [20]. Анализ как архивной, так и текущей литературы показывает, что основной фокус усилий в этой области направлен на разработку реакций, катализируемых комплексами переходных металлов. Поэтому в данном обзоре мы сосредоточились на последних каталитических методах создания этого каркаса. В обзоре представлены достижения в этой области, начиная с 2017 г. и заканчивая началом 2023 г.

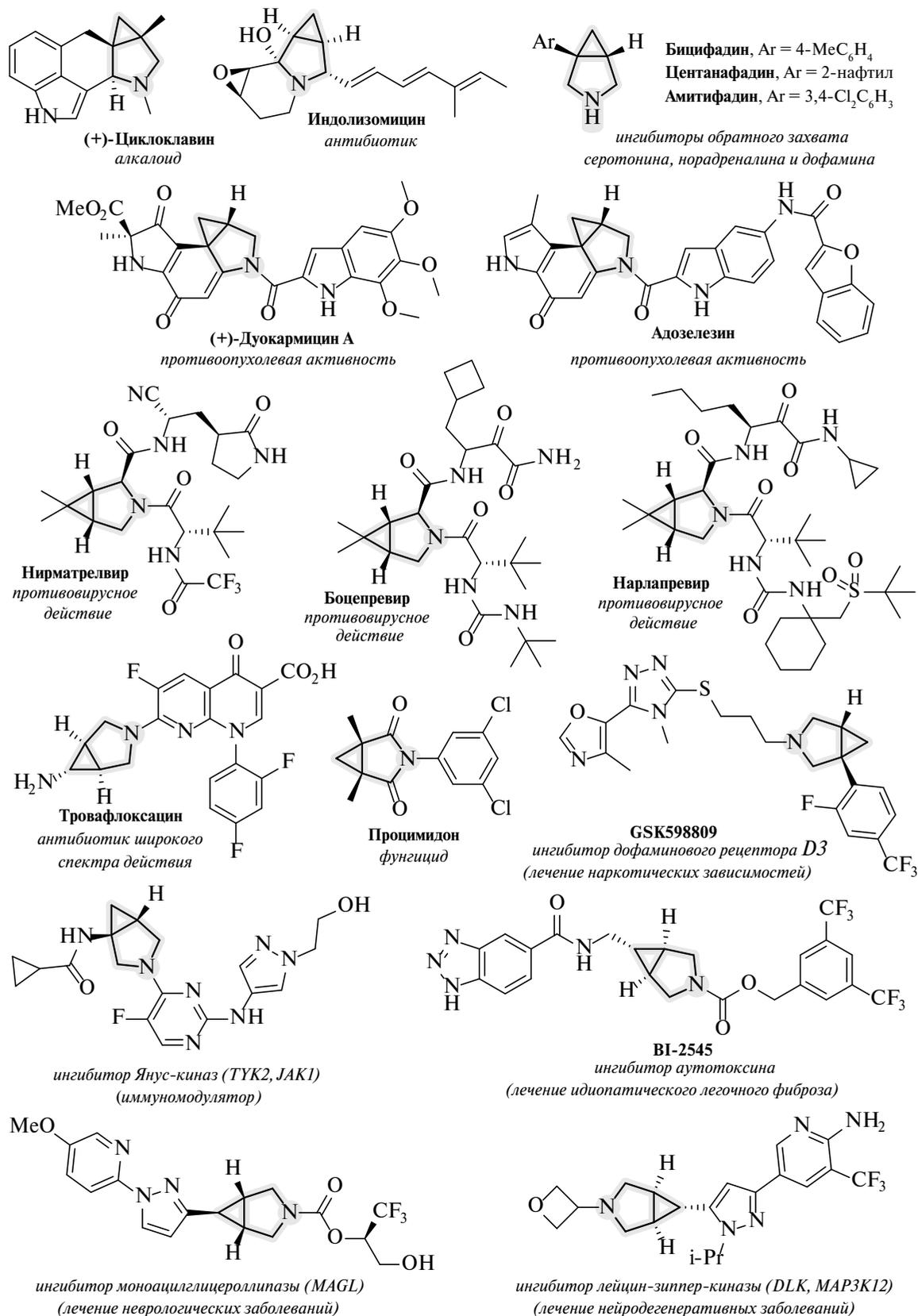
ЦИКЛИЗАЦИИ 1,N-ЕНИНОВ И РОДСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

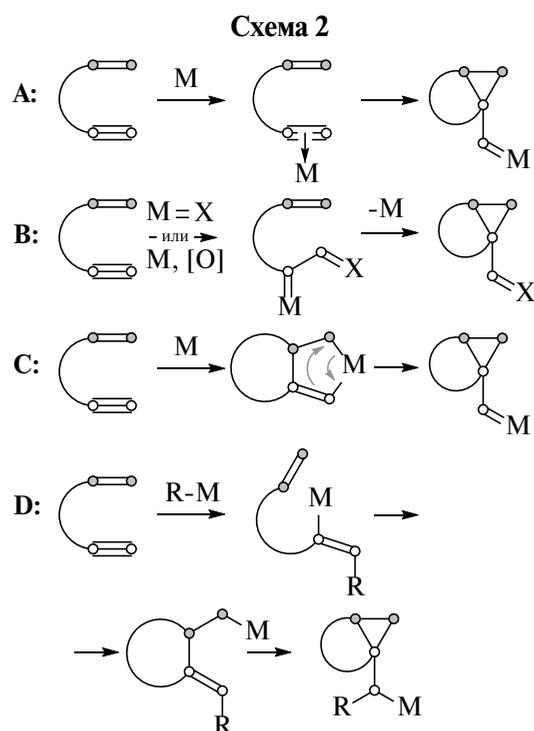
Металл-катализируемая циклизация 1,5- и 1,6-енинов является одним из наиболее популярных методов создания 3-азабицикло[3.1.0]гексанового скелета. Это связано с удобством создания сразу двух циклов в одной реакции, а также с высокой доступностью исходных соединений. Как правило, взаимодействие металлокомплексных катализаторов с енинами протекает через образование металлокарбенов по нескольким основным путям (схема 2, А-С). В первом случае (путь **A**), характерном, например, для катионных комплексов золота, координация π-кислоты по тройной связи приводит к синхронной циклоизомеризации с образованием циклопропилкарбенового комплекса. Во втором случае (путь **B**), этот процесс асинхронный и генерация интермедиата — металлокарбена, содержащего двойную связь, происходит за счет реакций метатезиса или окисления π-комплекса металла с алкином. (2+2+1)-Циклоприсоединение комплекса металла с енином с образованием металациклопентенов (путь **C**) является типичным путем реакции для соединений кобальта, рутения и родия. Наконец, тандемное тройное присоединение по Хеку, не включающее образование металлокарбеновых интермедиатов (путь **D**), характерно для палладия.

Циклопропилкарбеновые комплексы золота являются высокореакционноспособными интермедиатами [21], способными вступать в реакции, характерные как для карбенов, так и карбокатионов. Вследствие сильной делокализации заряда в циклопропилкарбеновом комплексе присоединение

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 60 № 1 2024

Схема 1





нуклеофильных частиц может происходить как с раскрытием циклопропанового цикла, так и без него.

Перехват циклопропилкарбенового комплекса золота, полученного из 1,6-енинов, можно осуществить при взаимодействии с дополнительной двойной связью, присутствующей в субстрате. Примеры подобного превращения в синтезе 3-АБГ были представлены с использованием содержащих терпеноидный фрагмент *N*-пропаргилтозиламинов (схема 3) [22]. В качестве катализатора использовался комплекс золота с трифенилфосфин-содержащим каликс[6]ареном, который, впрочем, не оказывал какого-либо специфического для макроциклического каркаса воздействия на ход реакции.

Диазосоединения также способны перехватывать циклопропилкарбеновые комплексы золота. Эта реакция протекает очень быстро, что позволяет практически полностью подавить нежелательные процессы изомеризации и получить винилзамещенные 3-АБГ (схема 4) [23, 24].

Циклопропилкарбеновые комплексы золота, так же как и другие типы золотых карбенов [25–27], вступают в реакцию внедрения по связи В–Н ад-

дуктов борана с аминами, что позволяет получать 3-АБГ, содержащие борильную группу (схема 5) [28].

Присоединение пиридин-*N*-оксидов к тройным связям, активированным Au(I), является удобным способом генерации α -оксо- золотых карбенов. В данном процессе довольно часто наблюдается переокисление карбена, приводящее к α -дикетону (схема 6). Использование слабонуклеофильных и стерически нагруженных *N*-оксидов препятствует этой побочной реакции [29]. Так, хорошие выходы 3-АБГ были получены при окислительном циклопропанировании 1,5-енинов в присутствии *N*-окиси метилпиколината (схема 7). Реакция протекает даже в том случае, когда двойная связь является частью ароматического кольца, хотя этот процесс осложняется перегруппировкой продукта в норкарадиен.

Циклоизомеризация диинил-инамидов прекрасно проходит и при использовании более доступной *N*-окиси пиридина (схема 8) [30].

Использование в качестве субстратов в этом процессе *N*-бензил- диинил-инамидов, содержащих электронодонорную группу, инициирует каскад реакций, включающий образование 3-АБГ с наруше-

Схема 3

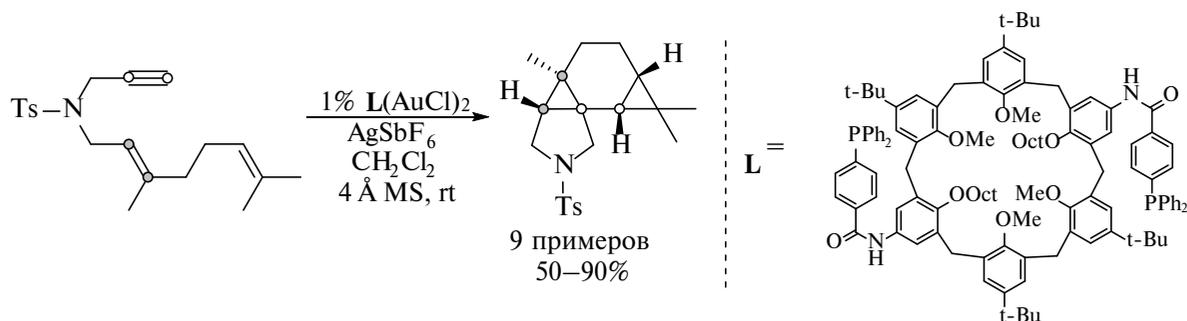


Схема 4

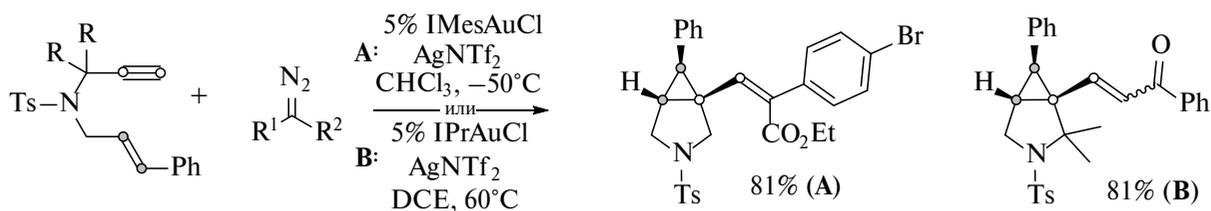


Схема 5

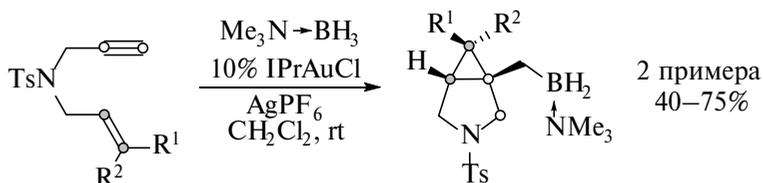


Схема 6

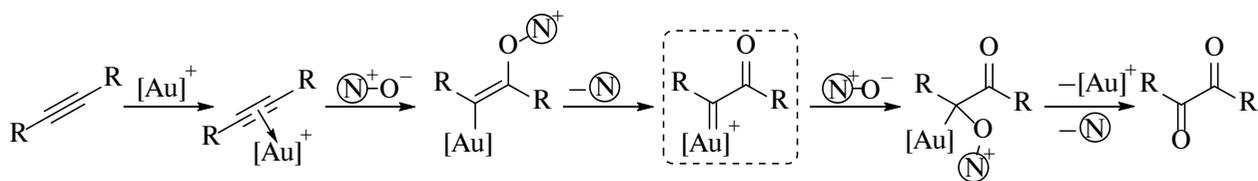
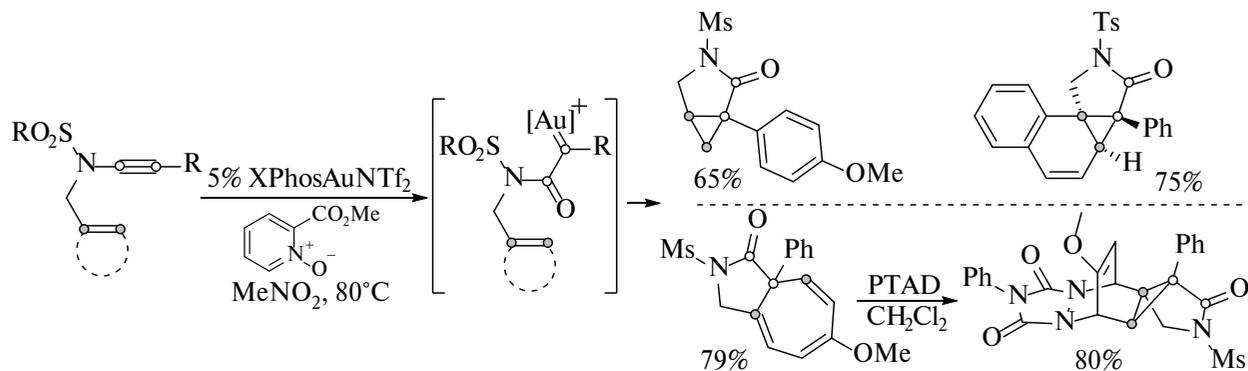


Схема 7



нием ароматичности и последующее электрофильное винилирование эфира енола (схема 9) [31].

В качестве окислителей комплексов алкинов с золотом можно использовать и другие частицы, содержащие уходящую группу, непосредственно связанную с нуклеофильным центром. К примеру, показано, что реакция 1,5-енинов в присутствии антрилинов приводит к 3-АБГ, содержащим амидиновый фрагмент (схема 10) [32]. Процесс катализируется различными соединениями золота(I), но наиболее активным оказался комплекс золота(III)

$\text{NaAuCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, дающий лучший выход продукта и лишь следовые количества замещенного 2-аминоиндола, являющегося продуктом внедрения золотого α -иминокарбена по ароматической связи C–H. Реакция проходит в очень мягких условиях, а выходы продуктов приближаются к количественным (>95%).

Аналогичную реакционную способность в окислении комплексов золота показывают и фуроксаны (схема 11) [33]. Формальный перенос нитрена протекает под действием комплекса $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ при умеренном нагревании.

Схема 8

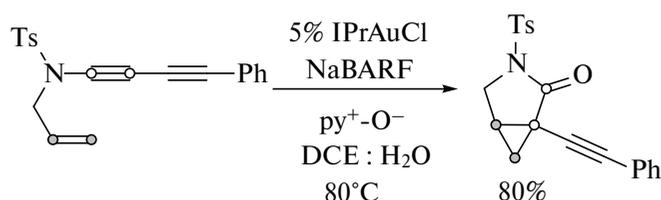


Схема 9

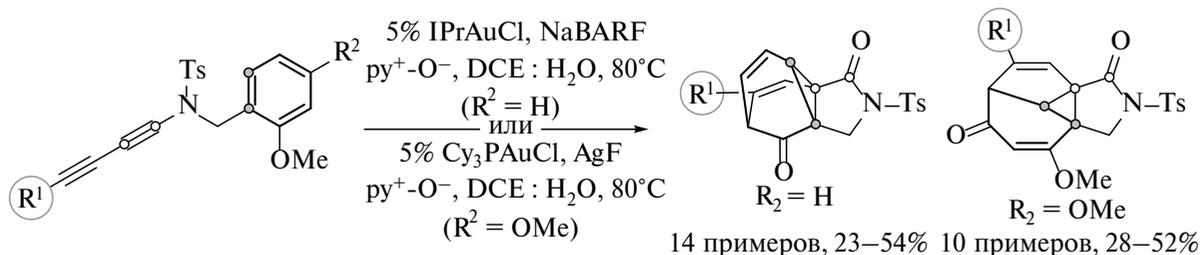


Схема 10

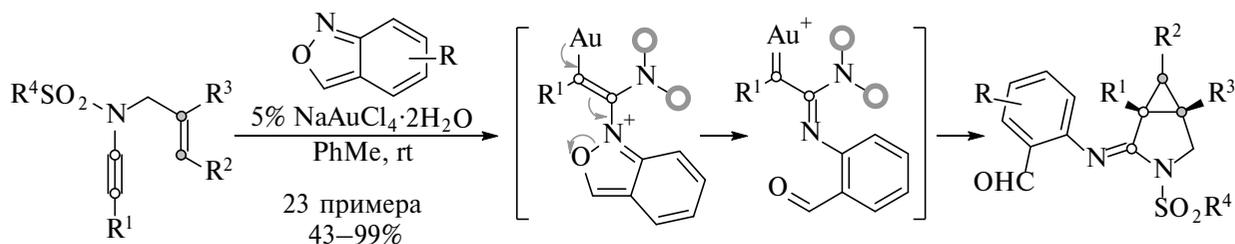
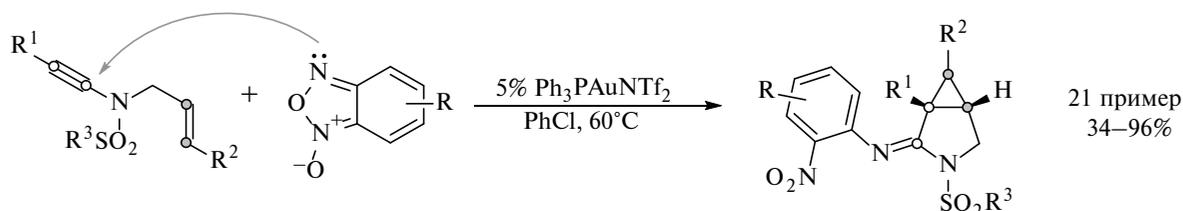


Схема 11



Оба представленных метода переноса нитрена удачно дополняются реакцией 1,5-енинов с сульфилиминами, катализируемой комплексом PicAuCl_2 (схема 12) [34]. Эти реагенты позволяют получать продукты переноса произвольно замещенного арилнитрена.

Образование α -оксометаллокарбенов в реакциях алкинов с переходными металлами характерно не только для золота, но и для других элементов 11-й группы — меди и серебра. Так, нитрат серебра в присутствии окислителя (хлорной кислоты) оказывается более эффективным катализатором окислительного циклопропанирования диенонов, чем комплексы золота, меди и родия (схема 13) [35].

Похожий процесс протекает с содержащими алкеновый фрагмент пропиолимидами, которые при нагревании в присутствии нитрата серебра в DMSO

на воздухе образуют 3-АБГ (схема 14) [36]. Предполагается, что источником кислорода в продукте является не DMSO или вода, а воздух. Из ограничений процесса стоит отметить необходимость наличия заместителя при α -углероде акриламидного фрагмента, а также резкое снижение выхода при наличии в нем же β -заместителя.

Окислительное циклопропанирование инамидов с успехом протекает при катализе катионным комплексом меди (схема 15) [37]. Несмотря на относительно высокие (по сравнению с типичными количествами для комплексов золота) количества катализатора, реакция протекает довольно хорошо с широким кругом субстратов и обладает высокой диастереоселективностью.

Возможности алкин-селективного метатезиса 1,6-енинов на рутениевых катализаторах, ранее

Схема 12

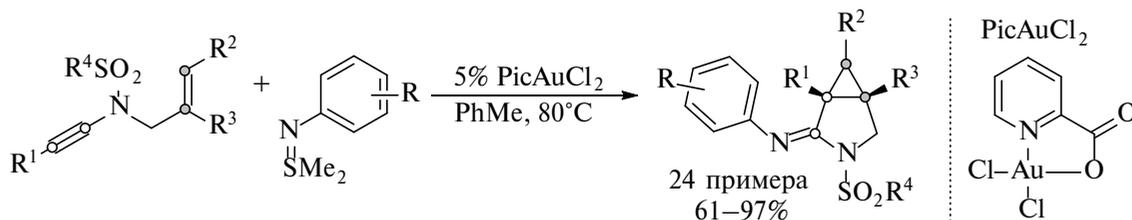


Схема 13

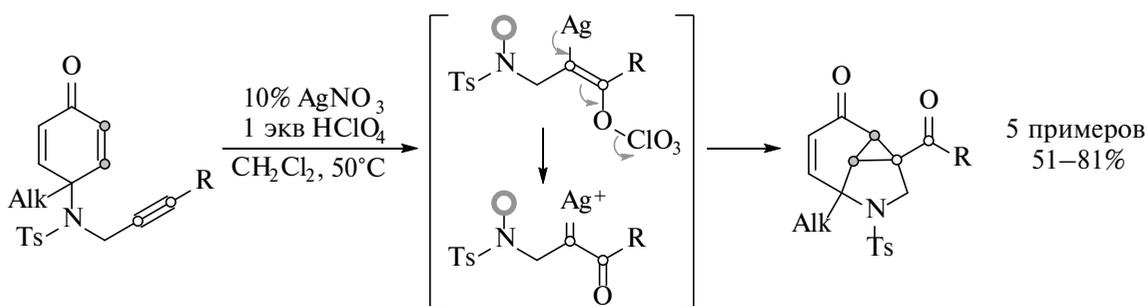
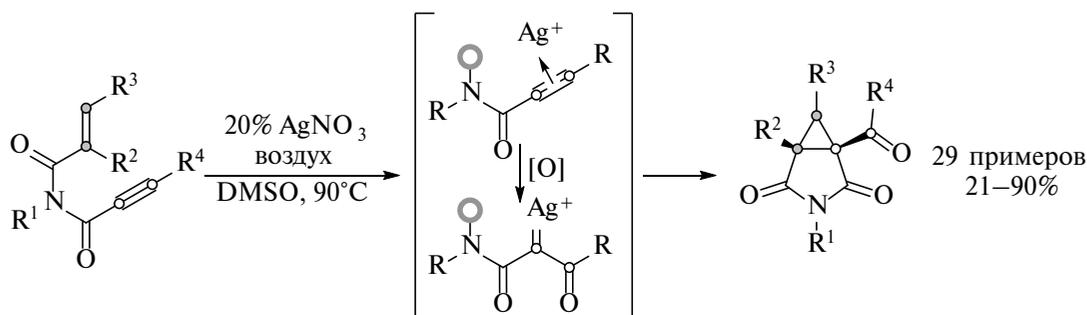


Схема 14



успешно примененного для синтеза 3-АБГ [38, 39], были расширены новой реакцией димеризации-циклоизомеризации 1,6-енинов (схема 16) [40]. Взаимодействие рутениевого комплекса с алкином приводит к образованию винилиденметаллокарбена, вступающего в метатезис с тройной связью другой молекулы субстрата.

Рутениевая каталитическая система ($[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4$), способная стереоселективно гидрировать алкины в *E*-алкены, в некоторых случаях дает с 1,6-енинами продукты циклопропанирования (схема 17) [41–43]. Предположительно, реакция протекает через нечасто встречающийся процесс *гем*-дигидрирования алкина с образованием металлокарбена. Процесс циклопропанирования осложняется внутримолекулярным метатезисом ключевого интермедиата с элиминированием карбенового комплекса рутения, становящимся преобладающим

для 1,2-дизамещенных алкенов. Данный подход к синтезу 3-АБГ на текущий момент ограничивается тремя примерами с енинами, содержащими аллильную и металильную группы.

Этот же комплекс рутения катализирует образование борзамещенных 3-АБГ в реакции 1,6-енинов с пинаколбораном (НВРin) (схема 18). Квантовохимическое моделирование этого процесса на 1,*N*-енинах показало, что механизм образования конденсированной системы зависит от размера цикла [44]. Способность рутения образовывать стабильные металациклопентены в случае 1,6-енинов приводит к преобладанию этого направления реакции (схема 19, путь А). Последующая изомеризация комплекса и внедрение металлокарбена по связи В–Н приводит к 3-АБГ. В случае 1,7- и 1,8-енинов такой путь превращения оказывается менее выгодным, чем взаимодействие НВРin с ко-

Схема 15

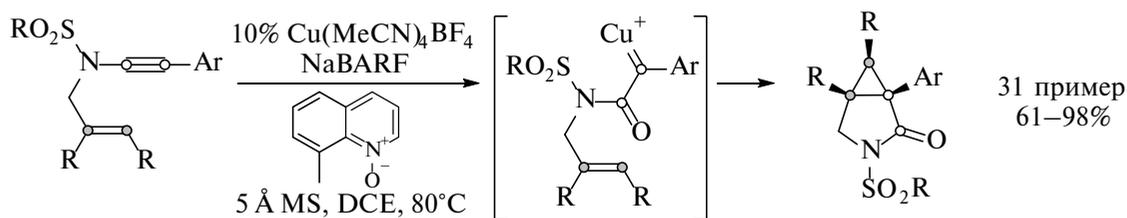


Схема 16

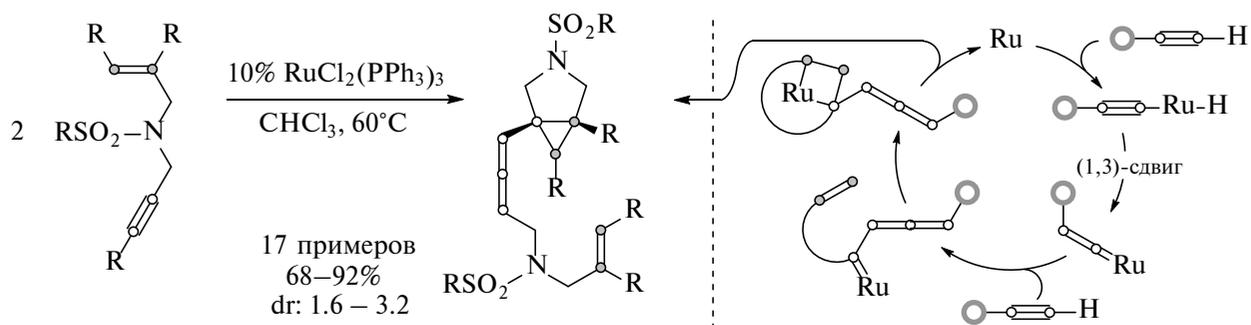
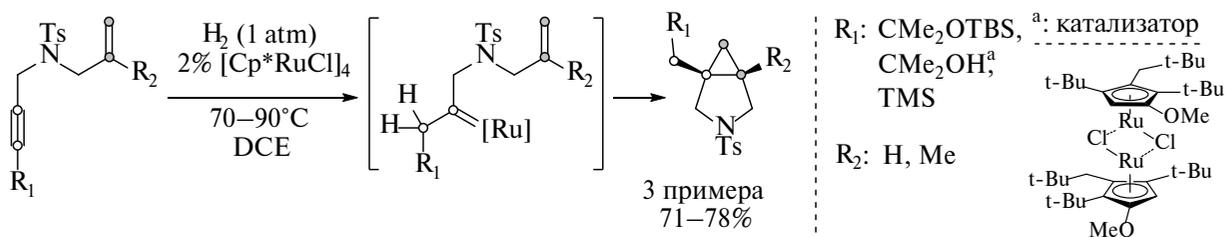


Схема 17



ординированным по тройной связи комплексом, приводящее к вторичному металлокарбену и дальнейшему внутримолекулярному циклопропанированию (схема 19, путь **B**).

Образование металлациклопентенов в качестве интермедиатов было предложено в родий-катализируемой реакции 1,6-енинов, содержащих винилоксирановый фрагмент. Последующее восстановительное элиминирование, протекающее с участием эпоксидного кольца, приводит к продукту формального гетеро-(5+2)-циклоприсоединения (схема 20) [45]. Последующая самопроизвольная перегруппировка Кляйзена завершает образование 3-АБГ. Реакция катализируется карбеновыми и диеновыми комплексами Rh(I), про-

текает быстро в мягких условиях и обеспечивает получение полифункциональных соединений с высокими выходами и диастереоселективностью.

Реакция акцепторно-акцепторных диазосоединений с комплексом родия $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ в присутствии лиганда dpprr приводит к образованию 3-АБГ, содержащих винильную группу (схема 21) [46]. Интересно, что ни другие металлы (Ru, Ni, Pd), ни аналогичные предшественники родиевого катализатора ($[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$) не являются эффективными в этом процессе. С донорно-акцепторными диазосоединениями реакция протекает медленнее, что приводит к заметному снижению выходов. Предполагаемый механизм реакции включает селективный метатезис алкина с родиевым карбе-

Схема 18

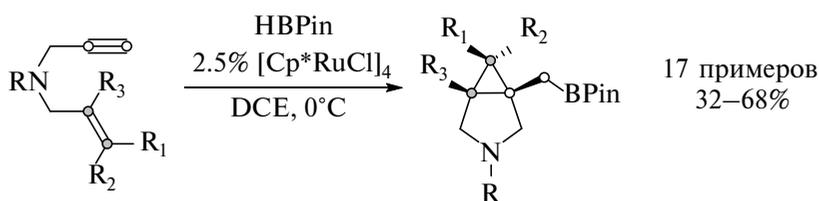


Схема 19

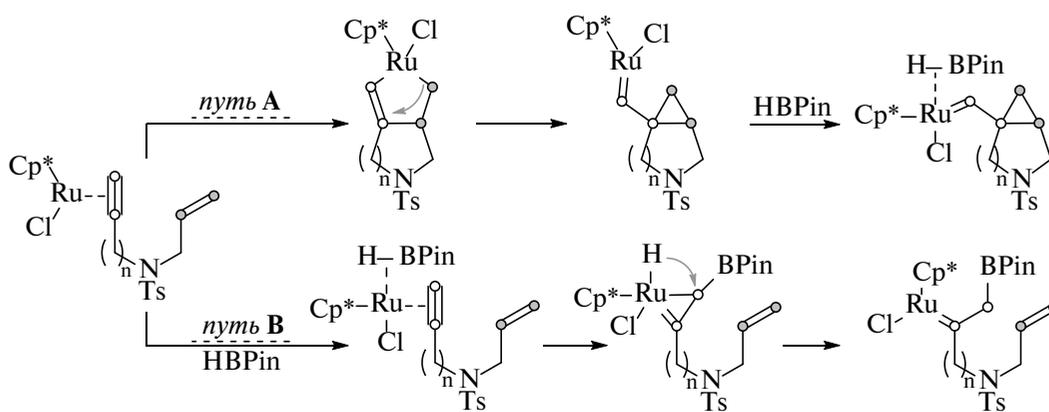
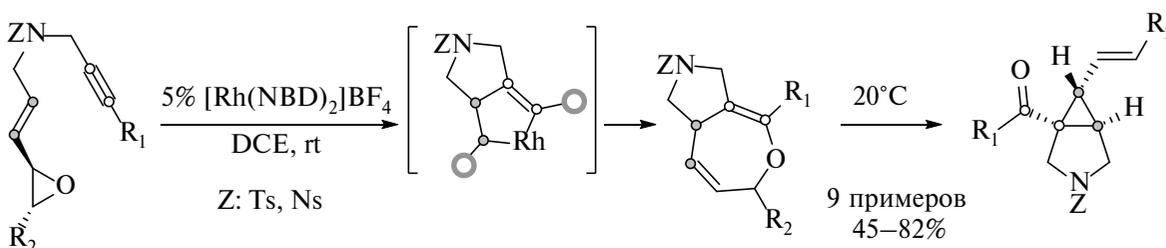


Схема 20



(5+2)-Циклоприсоединение

Перегруппировка Кляйзена

ноидом, образующимся из диазосоединения, и перехват металлокарбена двойной связью.

Внутримолекулярный перехват металациклопентена, образующегося в результате взаимодействия 1,6-енина с родиевым катализатором, циклобутановым фрагментом приводит к раскрытию напряженного цикла (схема 22) [47]. Направление последующего карбородирования удается контролировать выбором фосфинового лиганда. Примечательно, что оба превращения удается провести с высокой диастерео- (обычно $>20:1$) и энантиоселективностью.

Интересный пример дивергентного тандемного аннелирования в присутствии катализатора Co(I) был показан для 1,11-диен-6-инов (схема 23) [48].

При уменьшении стерических требований лиганда ключевые интермедиаты — металациклы — приобретают способность подвергаться β -гидридному элиминированию, что, в случае использования *dppr*, приводит к эквимольной смеси изомерных 3-АБГ с высоким выходом. К сожалению, на текущий момент возможности этого превращения сильно ограничены чрезвычайно сильной чувствительностью к строению субстрата: добавление заместителей в исходные диенины приводит либо к смене основного продукта реакции, либо к полному подавлению процесса.

Аналогичная anomalous реакционная способность каталитической системы Co(I)-*dppr* приводит к региоизомерной смеси 3-АБГ при взаимодей-

Схема 21

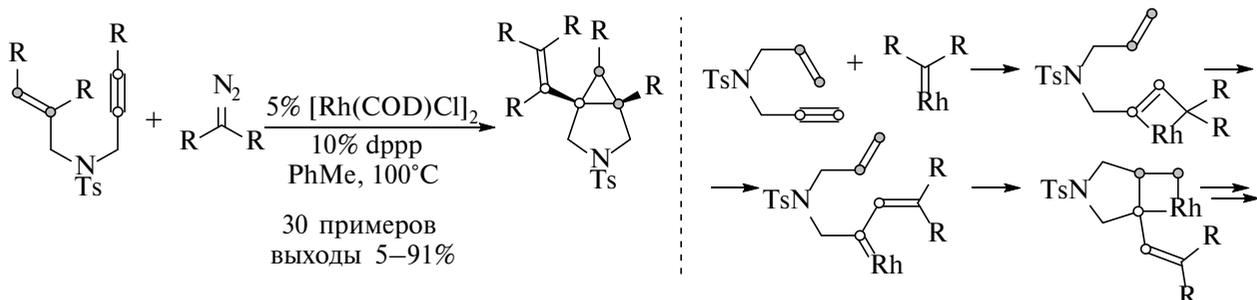
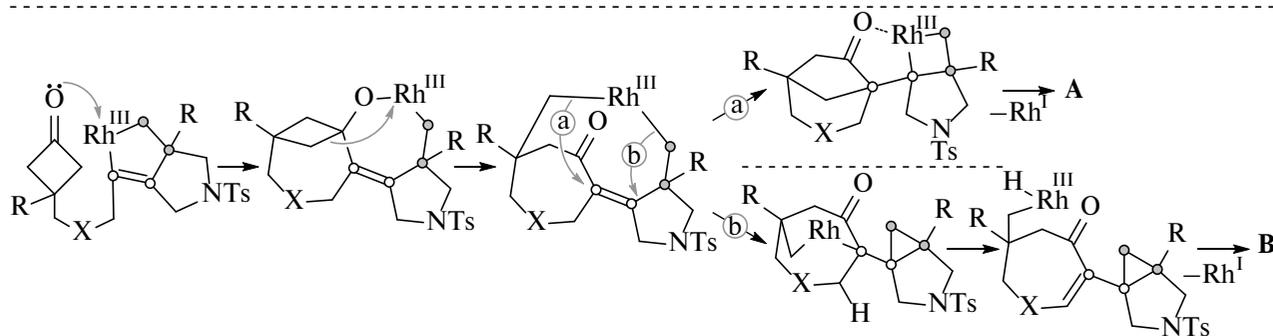
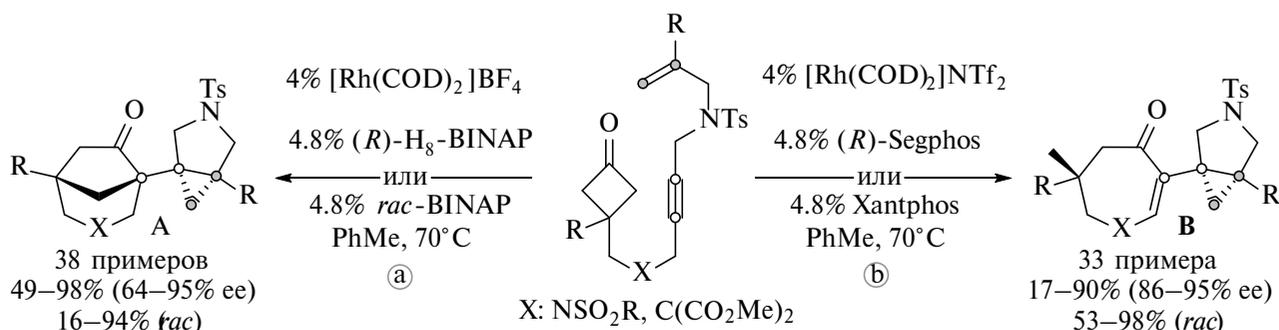


Схема 22



ствии этилена с незамещенным 1,6-енином [49]. В случае субстратов с интернальной тройной связью в качестве основного продукта образуется пирролидин с экзоциклическим 1,3-диеновым фрагментом.

Тандемное присоединение по Хеку комплексов винилпалладия к алкенам может приводить к обра-

зованию циклопропанового кольца. Этот процесс может быть продемонстрирован на примере циклизации 2-галоген-1,6-диенов, окислительное присоединение Pd(0) к которым инициирует каскад присоединения к двойным связям субстрата, завершающийся борированием (схема 24) [50, 51].

Схема 23

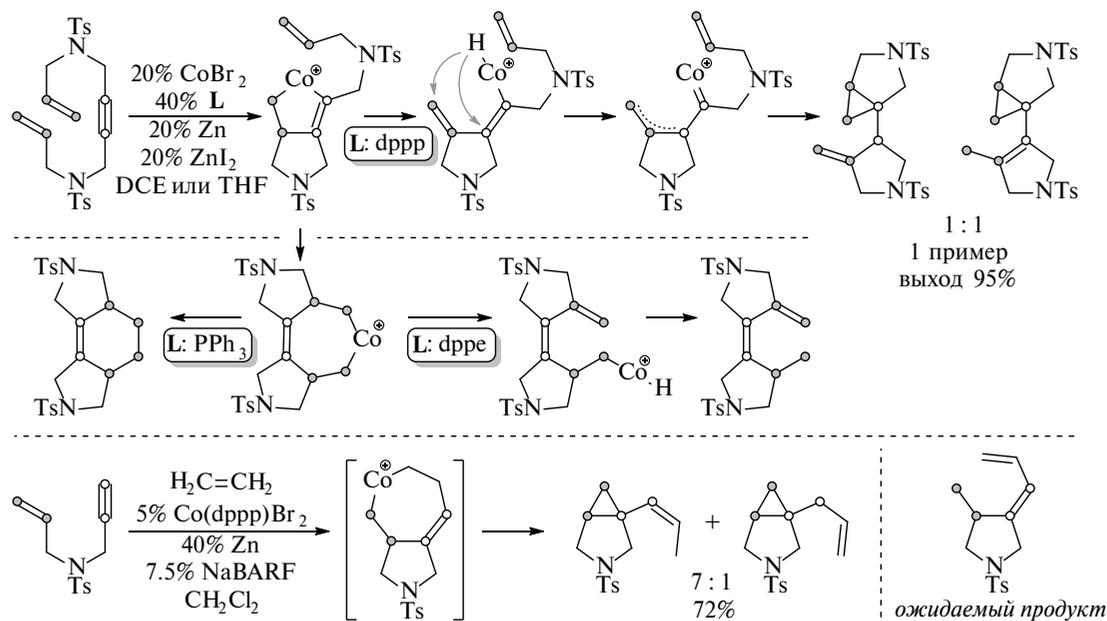
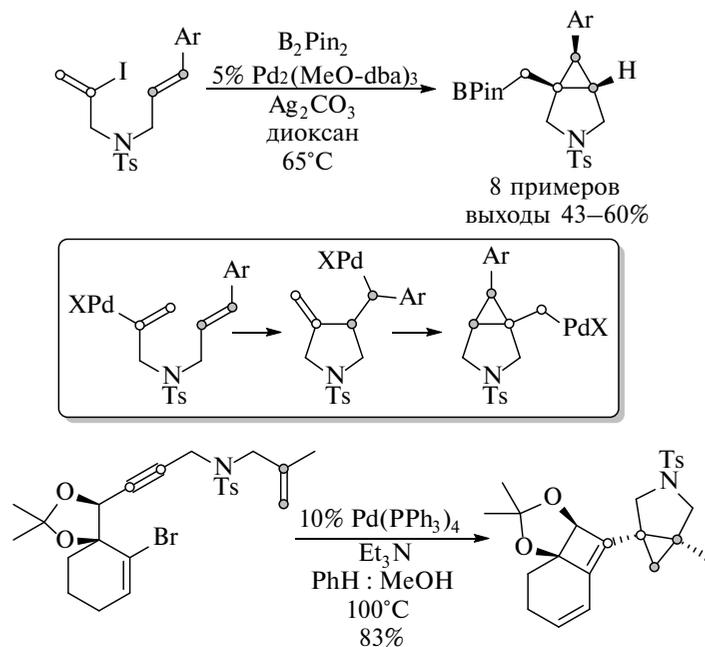


Схема 24



Генерировать ключевой винилпалладиевый комплекс можно и из 1,6-енинов за счет селективного гидропалладирования тройной связи [52]. В тандемный процесс циклопропанирования — борирования вступает широкий круг субстратов, что позволяет получать различные производные 3-АБГ, в том числе каркасного строения (схема 25). Следует, однако, отметить, что выбор донора гидрида палладия существенно влияет на возможность протекания двойного присоединения по Хеку. Так, ранее было показано, что использование менее кислого метанола вместо уксусной кислоты в аналогичных условиях приводит к перехвату циклопентенового комплекса Pd(II) пинаколдибораном [53].

По-видимому, последовательность гидропалладирования — циклизация [54] протекает и при образовании побочного продукта в полном синтезе (\pm)-грасиламина (схема 26) [55]. В этом случае наряду с целевым продуктом внутримолекулярной

Pd-катализируемой еновой реакции Альдера [56] образуются существенные количества 3-АБГ.

Аналогичную последовательность стадий можно продемонстрировать и на каталитическом цикле, включающем Pd(IV) (схема 27). Обработка 1,6-енинов комплексом Pd(II) в присутствии уксусной кислоты и окислителя (PIFA: $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$) приводит к образованию 5-ацилзамещенных 3-АБГ [57]. Реакция протекает с хорошими выходами и энантиоселективностью (60–90% ee) в присутствии хирального бис(изоксазолинового) лиганда для субстратов, содержащих электронодефицитный алкен. Наилучшие выходы достигаются при синтезе исходных соединений *in situ* из соответствующих пропаргилсульфонамидов и аллилкарбонатов. Предполагаемый механизм реакции включает анти-ацетоксипалладирование тройной связи с последующим внедрением Pd(II) по двойной связи. Окисление Pd(II) до Pd(IV) способствует присоединению палладиевого комплекса к электронообогатщенной двойной связи винилацетата.

Схема 25

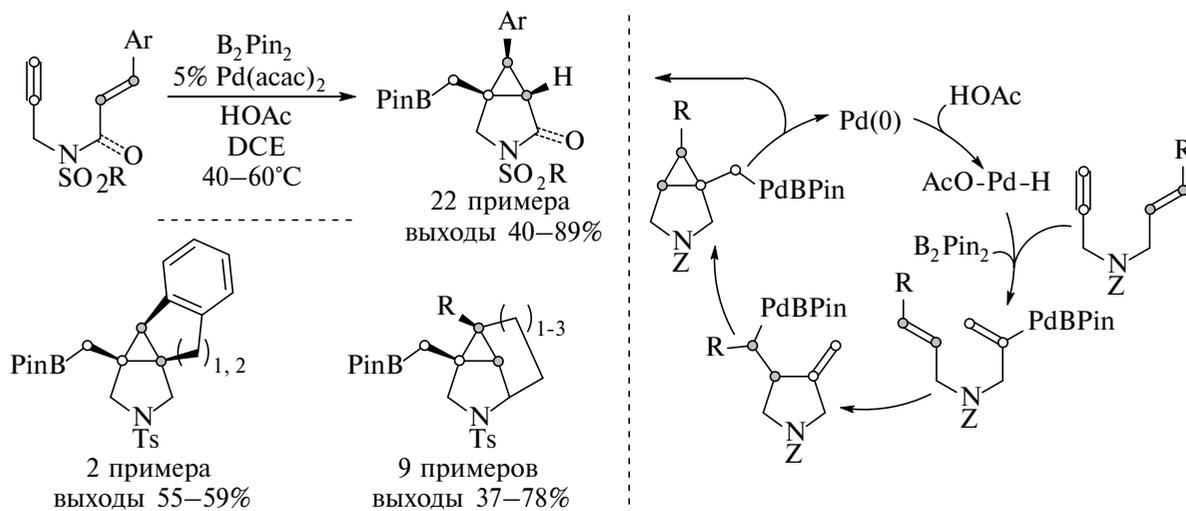
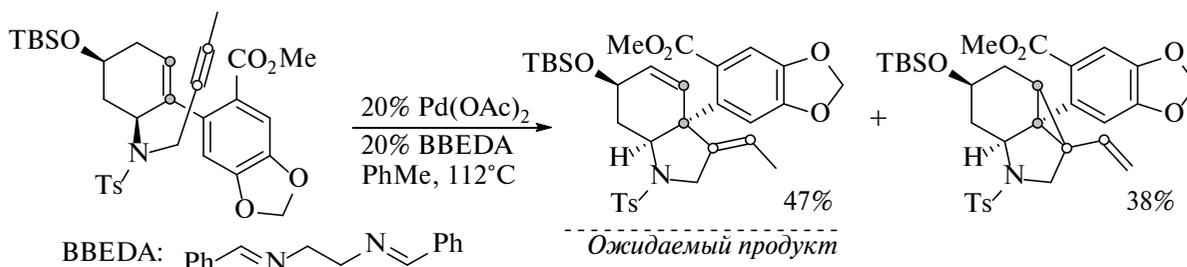


Схема 26



Процесс присоединения алленилпалладия к алкенам, приводящий к производным циклопропанов [58–60], удалось провести с высокой энантиоселективностью (обычно более 90% ee) и очень хорошими выходами при использовании лиганда (*S,S*)-Norphos (схема 28) [61]. Прекурсорами алленилпалладиевых интермедиатов в данном методе выступают ацетаты пропаргильных спиртов, как правило, третичных. В качестве перехватчика палладия для завершения каталитического цикла можно использовать как дифенилсилан (восстановительный вариант), так и различные терминальные алкины.

ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЕ И МЕЖМОЛЕКУЛЯРНОЕ ЦИКЛОПРОПАНИРОВАНИЕ

Реакция каталитического циклопропанирования алкенов, использующая в качестве предшественника металлокарбена диазосоединения и их стабильные синтетические эквиваленты, является одним из базовых методов создания трехчленного цикла. Вовлечение в реакцию переходных металлов позволяет не только перейти к более мягким условиям, но и добиться высокой стереоселективности с помощью хиральных лигандов.

Схема 27

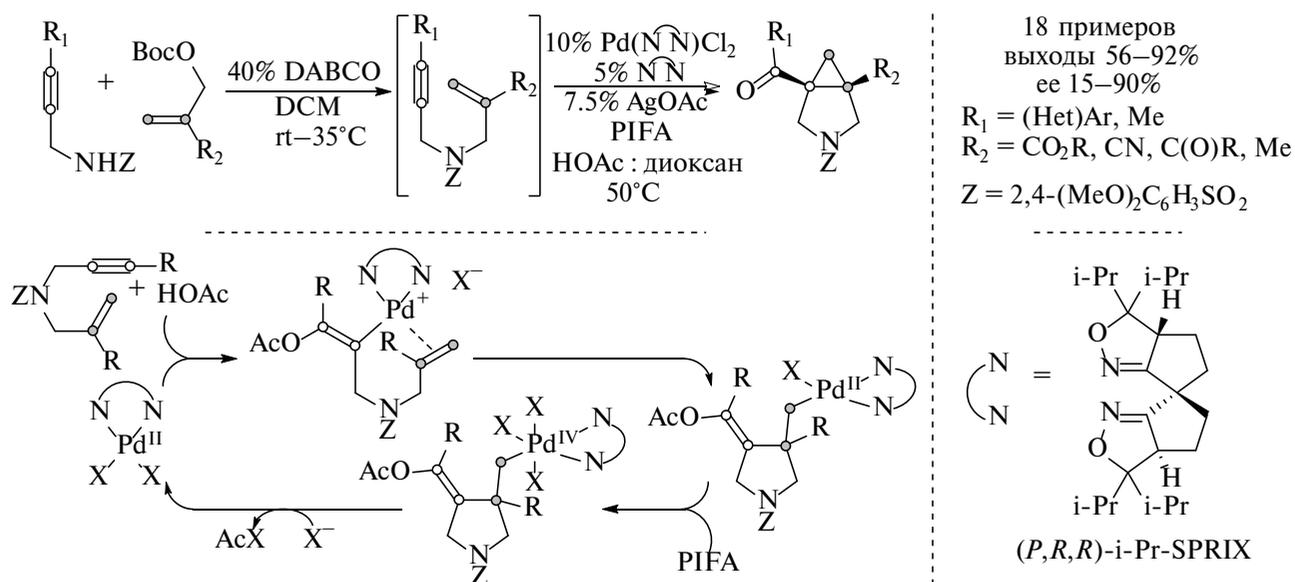
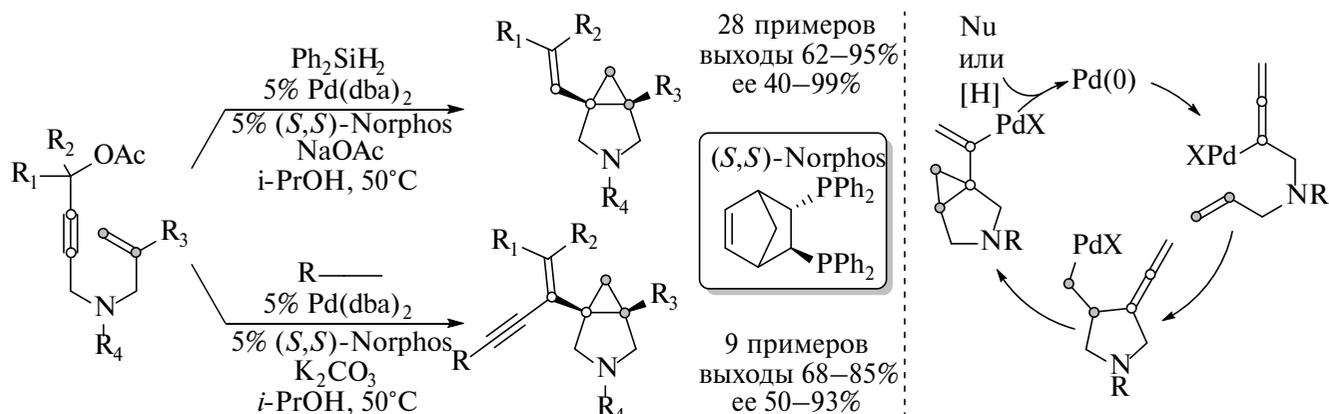


Схема 28



Классическим реагентом для создания циклопропанового фрагмента является diazometан. Несмотря на серьезные проблемы, связанные с его взрывоопасностью и токсичностью, в ряде случаев они компенсируются хорошей воспроизводимостью реакции и возможностью масштабирования. Так, приготовление борзамещенных циклопропанов на декаграммовые количества из diazometана в присутствии каталитических количеств $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ [62] оказывается более удобным, чем двухстадийный подход на основе реакции Симмонса-Смита [63], дополнительно затрудненный сложной очисткой продукта от исходного соединения (схема 29A).

N-Тозилгидразоны являются легкодоступными реагентами, в основной среде легко превращающимися в diazosоединения. *One-pot* реакция палладий-катализируемого циклопропанирования maleимидов *N*-тозилгидразонами позволяет с высокими выходами и диастереоселективностью получать 6,6-дизамещенные 3-АБГ (схема 29B) [64]. Подход показал эффективность при масштабировании и был успешно применен для синтеза цен-

трального фрагмента антагониста μ -опиоидных рецепторов CP-866087.

В отличие от тозилгидразонов и diazoацетатов, с участием diazoамидов известно не так много примеров реакций циклопропанирования [65–69]. Внутримолекулярная реакция непредельных diazoамидов Вайнрейба в условиях рутениевого катализа позволяет разработать подход к бициклическим производным, открытым для дальнейших модификаций (схема 30) [70]. Высокая энантиоселективность циклопропанирования достигается при помощи фенилоксазолинового лиганда, содержащего тетраалкиламмонийную группу [71]. Растворимость этого комплекса в воде открывает возможность проведения реакции асимметрического внутримолекулярного циклопропанирования в двухфазной системе вода- Et_2O . Простота выделения целевого продукта циклопропанирования из органической фазы позволяет повторно использовать катализатор до шести раз с минимальным снижением активности и стереоселективности [72].

Схема 29

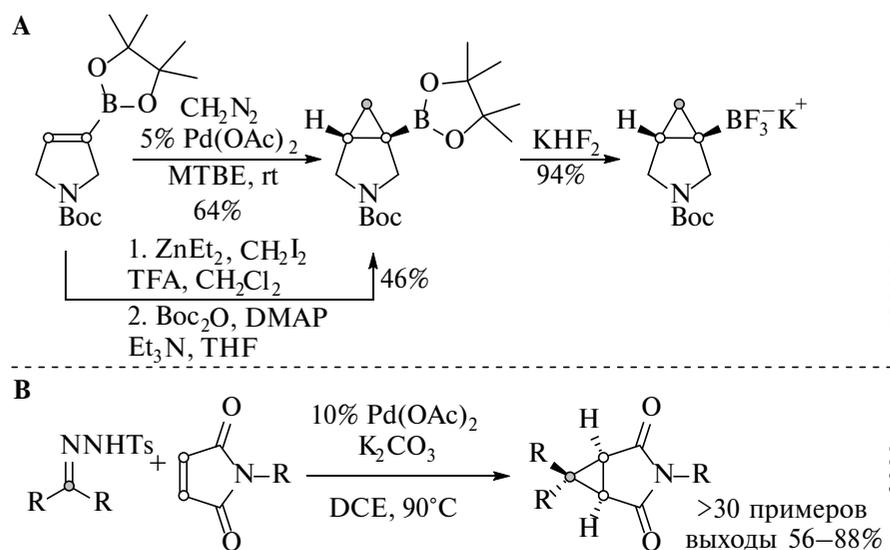
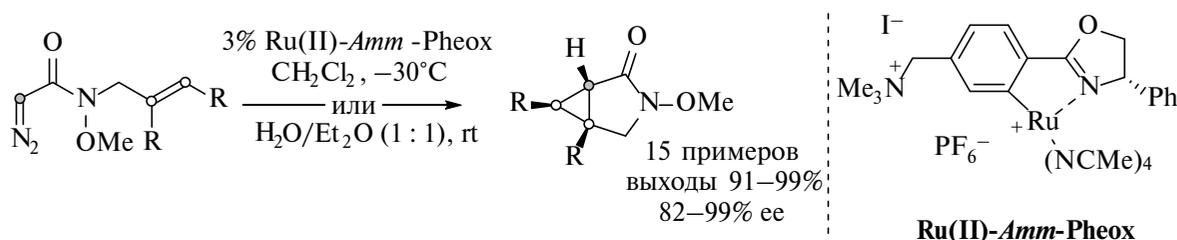


Схема 30



В последнее время большой интерес проявляется к биокатализаторам на основе синтетических миоглобинов и металлоферментов. В частности, данные катализаторы показали эффективность в реакциях межмолекулярного циклопропанирования [73–75]. Недавно была продемонстрирована возможность участия мутантных миоглобиновых карбентрансфераз в стереодивергентных циклизациях аллилдиазоуксусных эфиров, протекающих с высоким выходом и энантиоселективностью [76]. Аналогичная внутримолекулярная циклизация *N*-аллилдиазоацетамидов потребовала дополнительной оптимизации, поскольку как различные природные катализаторы (миоглобин и другие гемопротеины), так и мутантные миоглобины, показали низкую каталитическую активность и энантиоселективность (схема 31) [77]. В результате систематической модификации аминокислотных остатков полости гема был разработан новый мутантный миоглобин Mb-(F43Y, H64V, V68A, I107V), обеспечивающий высокие выходы и прекрасную энантиоселективность (до >99% ee) циклопропанирования при использовании суспензии клеток в мягких условиях. Различные третичные амиды успешно вступают в реакцию без значительного влияния на выходы и стереоселективность процесса. В реакцию с низким выходом, но высокой энантиоселективностью могут вступать и вторич-

ные амиды, которые часто являются проблематичными субстратами из-за отравления катализатора за счет прочной координации амида с металлом и конкуренции внедрения карбена по связи N–H.

Внутримолекулярная реакция Бюхнера может быть использована для асимметрического синтеза циклогептатриенов и их валентных таутомеров — норкарадиенов — в условиях родиевого катализа (схема 32) [78]. Объемные заместители в *meta*-положении, такие как сложноэфирная или фенильная группы, приводят к единственному норкарадиеновому региоизомеру с хорошим выходом и высокой энантиоселективностью. Продукт отвечает присоединению карбена с более замещенной стороны из двух доступных положений бензолного кольца.

Пример аналогичной внутримолекулярной дезароматизации показан на диазоацетамидном производном β-нафтола в условиях катализа комплексами родия (схема 33) [79]. В то время как родиевый и медный карбеноиды имеют преимущественно ковалентный характер и приводят в значительной степени к продуктам циклопропанирования, аналогичный комплекс с серебром более электрофильный и имеет повышенную тенденцию к *inco*-атаке ароматического кольца.

Схема 31

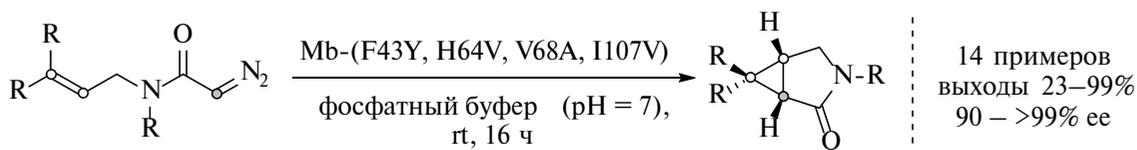
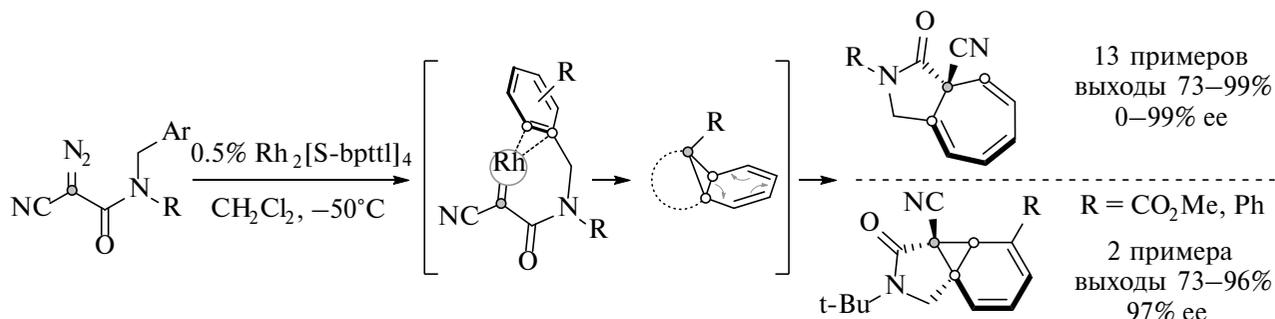


Схема 32



Процесс раскрытия 1-сульфонил-1,2,3-триазолов с выделением азота, катализируемый комплексами родия, в последние годы привлекает все больший интерес, поскольку является мощным инструментом в синтезе различных карбо- и гетероциклов. Отдельное внимание было уделено каскадным циклизациям, приводящим к замещенным индолам и бензофуранам. Циклогексадиенон-содержащие *N*-сульфонил-1,2,3-триазолы при взаимодействии с карбоксилатами Rh(II) образуют высокореакционноспособные α -иминокарбеноиды, претерпевающие внутримолекулярное циклопропанирование. Последующий гидролиз имина приводит к формил-замещенным каркасным системам на основе 3-АБГ [80, 81] (схема 34). Следует отметить, что соответствующие трициклические производные 3-оксабицикло[3.1.0]гексана в условиях реакции претерпевают фрагментацию, приводящую в конечном итоге к производным бензофурана.

Наряду с диазосоединениями и их предшественниками, в качестве циклопропанирующих агентов можно использовать *gem*-дигалогениды в присутствии цинка (реакция Симмонса–Смита). Однако эффективность этого процесса сильно падает для реакций диметилциклопропанирования, которые протекают быстро и с высокими выходами только с субстратами, содержащими направляющие группы [82, 83]. Кобальтовые катализаторы позволяют решить эту проблему. Так, реакция 2,2-дихлорпропана с защищенным пирролином (схема 35) в присутствии металлического цинка, $ZnBr_2$ и дииминного комплекса кобальта приводит к 3-АБГ с высоким выходом [84]. Метод применим и к другим циклическим и ациклическим алкенам, а также диенам, в случае которых селективно затрагивается лишь терминальная двойная связь.

Схема 33

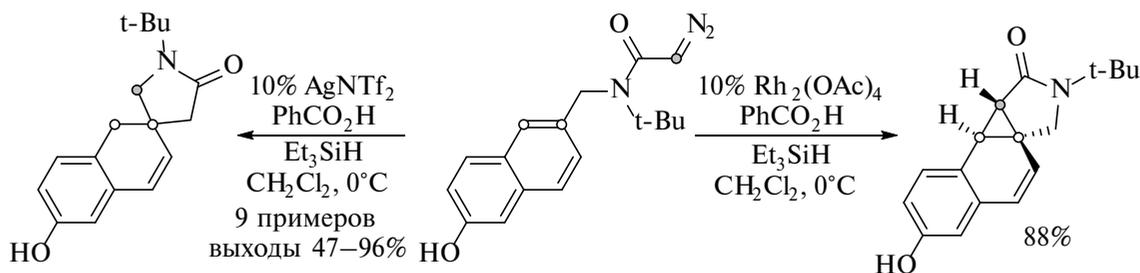


Схема 34

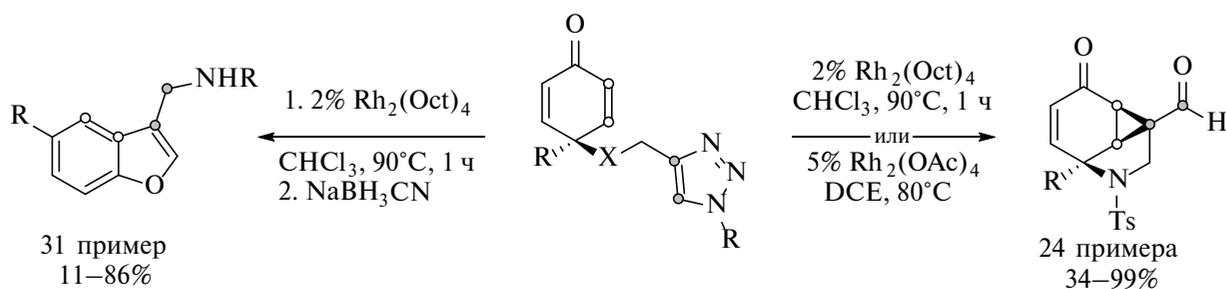
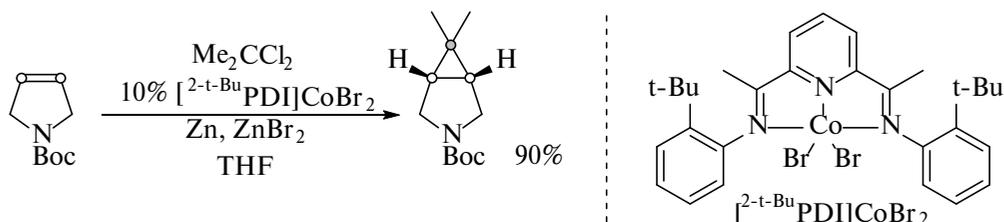


Схема 35



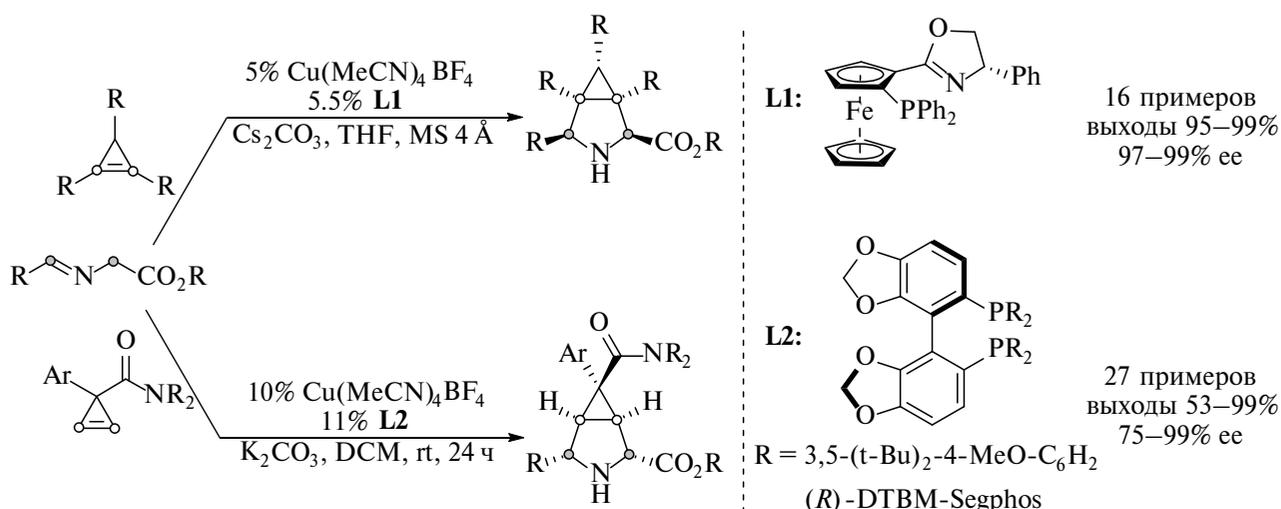
АННЕЛИРОВАНИЕ К ЦИКЛОПРОПЕНАМ

Циклопропены являются сильнонапряженными и, как следствие, очень активными соединениями, склонными к присоединению 1,3-диполей, электрофилов и нуклеофилов по двойной связи. В синтезе 3-АБГ широкое применение нашли реакции (3+2)-циклоприсоединения с азометинидами [85–89], которые протекают довольно легко. Существенной проблемой этого подхода является необходимость контроля над конфигурацией пяти образующихся стереоцентров. В то же время катализ этого процесса комплексами переходных металлов позволяет проводить их с большей диастереоселективностью, а также в асимметричном варианте. Так, медь-катализируемое (3+2)-циклоприсоединение замещенных циклопропенов с азометин-идами открывает подход к оптически активным производным 3-АБГ (схема 36). Было показано, что использование хиральных лигандов фосфинооксазолинового [90] или дифосфинового [91] типа позволяет контролировать стереоселективность процесса. Реакция циклоприсоединения оказывается совместима практически со всеми функциональными группами. Хорошие выходы и энантиоселективность достигаются даже для стерически затрудненного трифенилциклопропена.

Близость свойств тройной связи и крайне напряженной двойной связи в циклопропене позволяют использовать его как источник металло-

карбенов при реакции с комплексами переходных металлов. Наличие в молекуле субстрата двойной связи в подходящем положении позволяет использовать такие соединения для синтеза 3-АБГ. Раскрытие трехчленного цикла может происходить с различной региоселективностью в зависимости от природы переходного металла. Так, комплексы золота атакуют 1-замещенные циклопропены с образованием терминального металлокарбена, что формально можно объяснить большей стабильностью третичного карбокатиона (схема 37) [92]. В случае же комплексов рутения дополнительная координация двойной связи в аддукте катализатора с циклопропеном приводит к региоселективному внедрению рутения по ближней более замещенной связи. Последующее раскрытие металлациклобутена приводит к более замещенному металлокарбену. На основе этих региодивергентных процессов был разработан подход к синтезу как производных метиленбицикло[4.1.0]гептанов (катализ AuCl), так и 3-АБГ (катализ $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}$). В зависимости от длины линкера рутениевый катализ также позволяет получать конденсированные с циклопропаном пяти-, шести- и семичленные бициклические производные с выходами от умеренных до высоких. Ограничением реакции является наличие двух заместителей у дистального положения двойной связи, приводящее исключительно к продуктам димеризации металлокарбена, а также введение двух групп в положение 3 циклопропенового кольца.

Схема 36



СН-АКТИВАЦИЯ

Функционализация неактивированных связей C(sp³)-H и C(sp²)-H является довольно сложной, но успешно решаемой в настоящее время задачей [93–95]. Наиболее часто для этого применяются палладиевые катализаторы, способные проводить такие превращения за счет внутримолекулярного циклометаллирования. Большинство подобных реакций внедрения основаны на использовании Pd(0) и электрофильных агентов, в качестве которых выступают арилгалогениды и арилтрифлаты [96, 97], более редко встречаются примеры использования винилгалогенидов, винилтрифлатов, хлорацетамидов и карбоамидхлоридов [98, 99]. Окислительное присоединение Pd(0) к (псевдо)галогениду генерирует активный комплекс Pd(II), выступающий металлирующим агентом. При этом

в роли «встроенного» основания, удаляющего реагирующий протон, как правило, выступает карбоксилатный лиганд на Pd(II) (схема 38).

Внутримолекулярная СН-активация циклопропанового фрагмента с участием имидоилхлорида в присутствии комплекса Pd с хиральным диамидофосфитом открывает доступ к бициклическим кетиминам с высокой хемо- и энантиоселективностью. Получаемые соединения легко реагируют с широким спектром нуклеофилов, обеспечивая подход к важным строительным блокам, содержащим фторированные радикалы (схема 39) [100]. Интересно отметить, что хемоселективностью СН-активации для арилзамещенных субстратов можно управлять, выбирая подходящий лиганд.

Межмолекулярная СН-активация требует наличия в субстрате направляющих групп, способ-

Схема 37

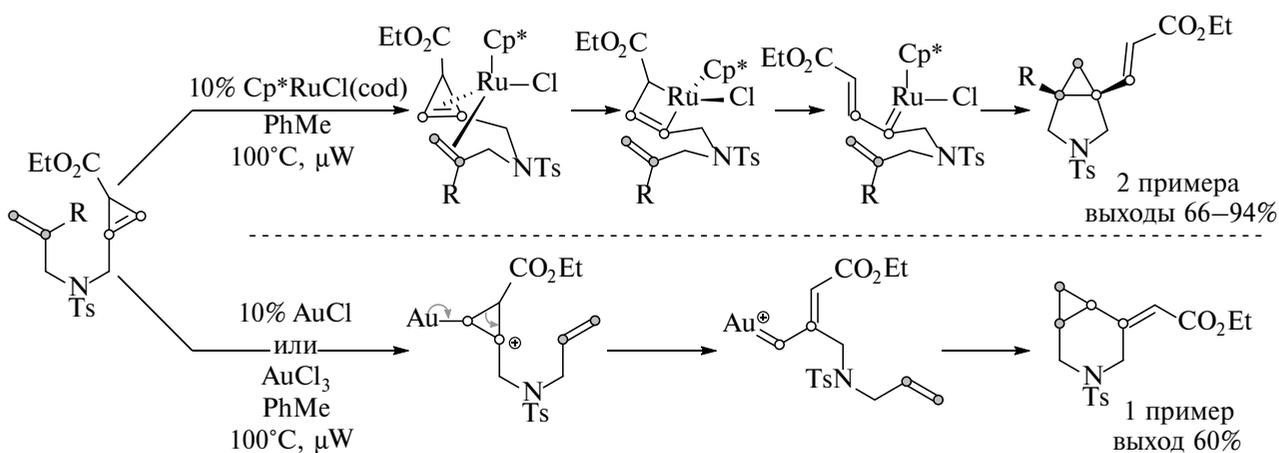
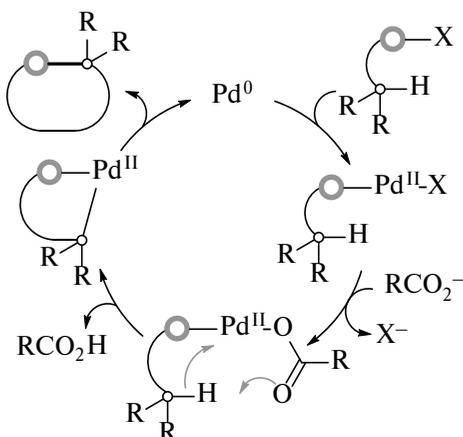


Схема 38



ных координироваться с переходным металлом. Как правило, в их число входят различные азотсодержащие гетероциклы, содержащие донорный атом азота (хинолины, пиридины, 1,2,3-триазолы и т.д.), имины, оксимы и амиды. Так, в присутствии $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ и хирального амидно-сульфоксидного лиганда можно энантиоселективно арилировать *N*-пентафторфениламид циклопропанкарбоновой кислоты (схема 40) [101]. Также впервые была показана возможность прямого алкинилирования циклопропанов при использовании в качестве электрофилов 1-алкинилиодидов. При этом реакция с 1-алкинилбромидом неожиданно приводит продукту присоединения амида к тройной связи алкинилциклопропана с образованием 3-АБГ.

Использование незащищенной алифатической аминогруппы субстрата в качестве направляющей группы в Pd-катализируемом внедрении по связи C–N является проблематичным. Это обусловлено легким образованием малореакционноспособных и прочных бис(аминных) комплексов Pd(II), а так-

же склонностью аминов к окислительной деструкции (с превращением в имины за счет β -гидридного элиминирования) в условиях реакции. Тем не менее в некоторых случаях реакцию удастся провести, например, для замещенных морфолинонов [102] (схема 41). Однако при использовании циклопропильной группы вместо этильной выход 3-АБГ оказывается низким.

Несмотря на вышесказанное, C–H активация в циклопропане, содержащем первичную аминогруппу, успешно реализована при использовании бидентатного амидно-тиоэфирного лиганда, способствующего формированию активных комплексов типа амин-Pd(L²L)CO₂R, причем в асимметрическом варианте (схема 42) [103]. Энантиоселективная активация циклопропановых связей C–H возможна как в реакции с арилоидидами, предположительно протекающей через каталитический цикл Pd(II)-Pd(IV), так и в идущем через цикл Pd(II)-Pd(0) окислительном циклокарбонилировании, приводящем к 3-АБГ.

Схема 39

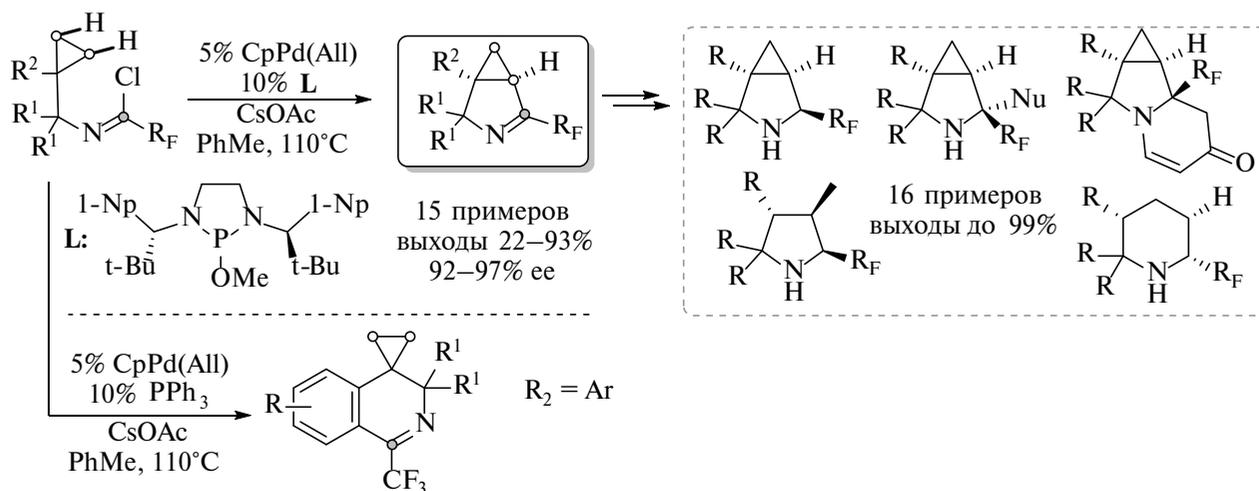
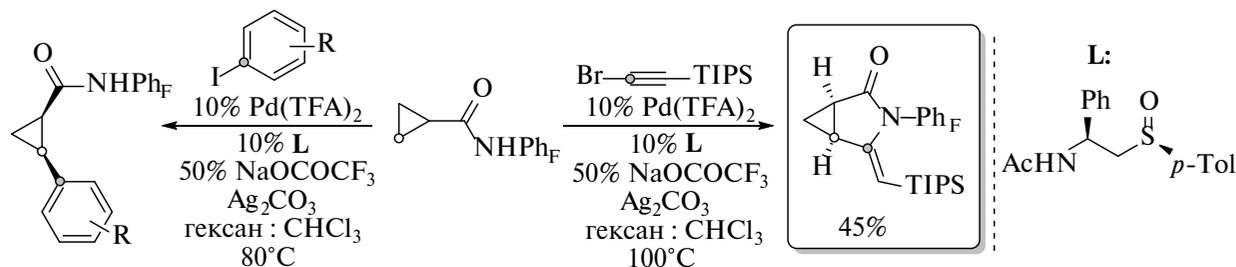


Схема 40



Возможность внутримолекулярного аминкарбонилирования была также показана на амидах циклопропанкарбоновых кислот, содержащих направляющую 8-аминоинолиновую группу, при катализе соединениями кобальта (схема 43) [104–106]. Реакция проходит в довольно жестких условиях в присутствии бензоата натрия и карбоната серебра.

Несмотря на большое разнообразие известных подходов к СН-активации, внутримолекулярное сочетание двух С–Н в *гем*-диалкильных группах долгое время не было реализовано. Недавно этот вариант был впервые использован для синтеза циклопропанов. Реакция основана на склонности соединений *орто*-этилзамещенных производных арилпалладия подвергаться 1,4-миграции [107] с образованием σ -алкилпалладиевого комплекса

(схема 44). Последующая повторная СН-активация и восстановительное элиминирование приводят к производным циклопропана [108]. Использование в качестве основания пивалата является ключевым фактором, способствующим созданию циклопропанового кольца; альтернативные основания приводят к подавлению 1,4-миграции и образованию бензоциклобутенов. Было показано, что этот подход может быть применен и для синтеза 3-АБГ при использовании в качестве исходных соединений 3- и 2-(*o*-бромфенил)пирролидонов.

ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ЦИКЛОПРОПАНИРОВАНИЕ

Формальное двухэлектронное окисление карбанионов в присутствии алкенов является

Схема 41

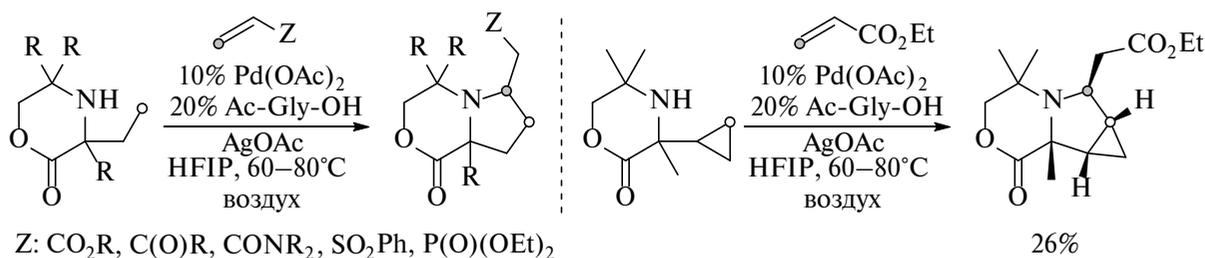


Схема 42

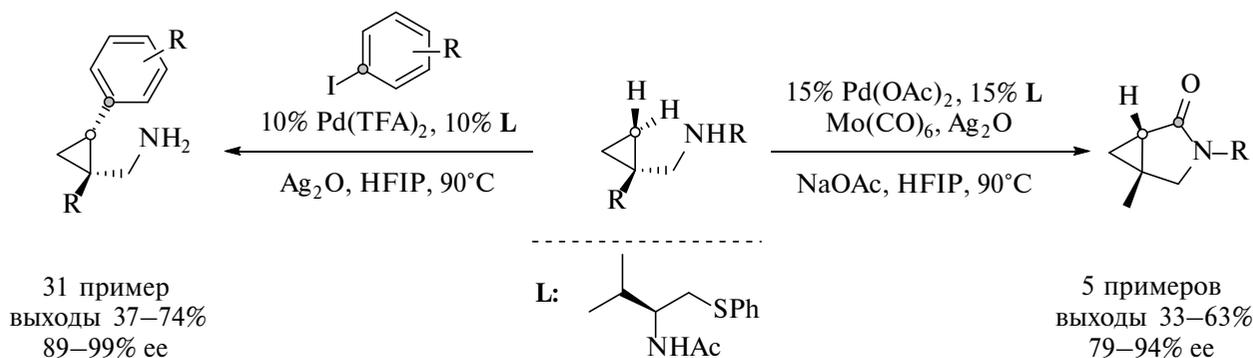
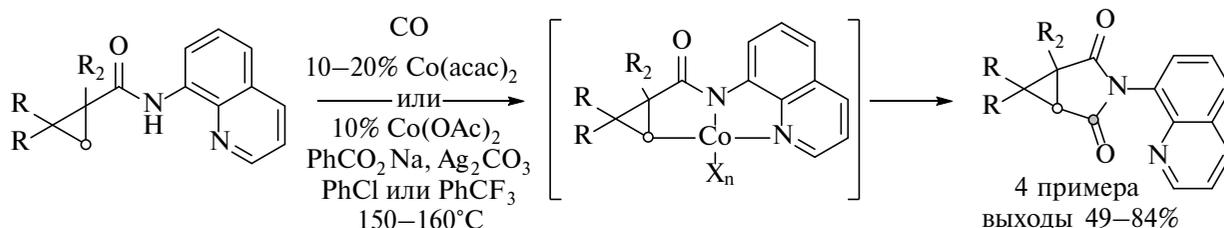


Схема 43



довольно распространенным подходом к синтезу циклопропанов. Для получения циклопропан-конденсированных бициклических амидинов был предложен подход, сочетающий каталитическое окислительное циклопропанирование и медь-катализируемое диполярное циклоприсоединение [109] (схема 45). Реакция электроноакцепторных азидов и алкинов в присутствии каталитических количеств CuCN генерирует кетенимин, присоединяющий аллиламины с образованием амидинов, содержащих алкеновый и CN -кислотный фрагменты. Окисление карбаниона при действии CuBr_2 инициирует радикальную циклизацию, приводящую после депротонирования, повторного окисления промежуточного купрата и восстановительного элиминирования ($\text{Cu(III)} \rightarrow \text{Cu(I)}$), к биологически активным и фармацевтически важным каркасам 3-азабицикло[n.1.0]алканов в мягких условиях.

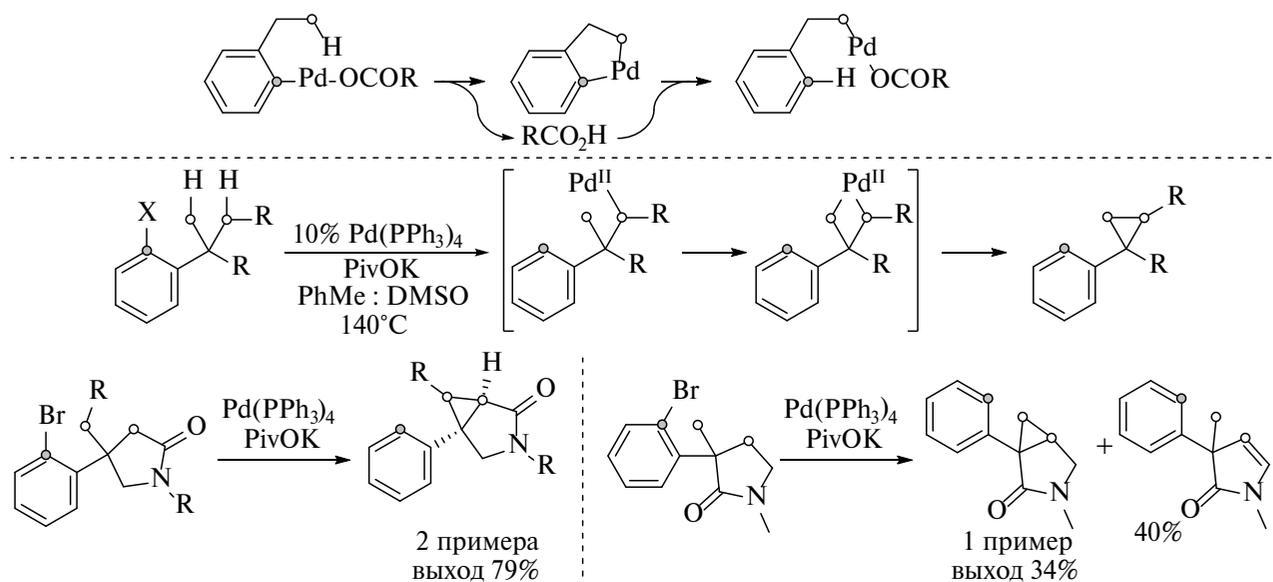
Аналогичный каскад превращений был продемонстрирован при введении в реакцию вместо кетениминов электроноакцепторных алленов [110] в присутствии избытка Cu(I) и кислорода воздуха. В результате образуются 3-АБГ, содержащие енаминовый фрагмент с экзо-циклической двойной связью.

Стехиометрическое количество переходного металла в данных процессах можно уменьшить

до каталитического при использовании в качестве окислителя персульфата калия (схема 46). Эффективность метода может быть дополнительно улучшена за счет добавления иода в качестве активатора. Реакцию можно осуществлять при катализе CuBr_2 [111], а также Ag_2O [112]. Метод также позволяет получать трициклические производные, содержащие скелет 3-АБГ с хорошими выходами.

Круг субстратов реакции окислительного циклопропанирования может быть расширен и на другие CN -кислотные соединения. Так, N,O -, N,S - и N,N -ацетали кетенов вступают в циклизацию при комнатной температуре при действии избытка CuBr_2 в DMF (схема 47) [113]. К сожалению, эту реакцию не удается сделать каталитической при использовании в качестве соокислителя PhIO_2 [114]. В то же время циклизацию сульфонов, содержащих сложноэфирные и амидные функции, удается провести в каталитическом варианте в системе CuBr_2 /ди-*трет*-бутилпероксид без добавления основания [115]. По мнению авторов, подтвержденному расчетами методом функционала плотности, медный катализатор не принимает участия в радикальной 5-экзо-триг циклизации, а способствует лишь замыканию циклопропана за счет восстановительного элиминирования из интермедиата Cu(III) .

Схема 44



ФОТОРЕДОКС-КАТАЛИЗ

Катализируемые видимым светом процессы в последнее время привлекают пристальное внимание исследователей. Поглощение света фотокатализатором вызывает его возбуждение с последующим одноэлектронным окислением/восстановлением (ET) субстрата или переносом

на него энергии (eT) [116, 117]. Несмотря на прогресс в создании и применении органических фотокатализаторов [118], в том числе для синтеза 3-АБГ [119], комплексы иридия и рутения являются одними из самых популярных и универсальных фотокатализаторов.

Схема 45

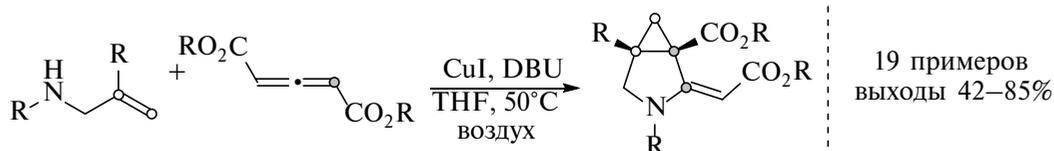
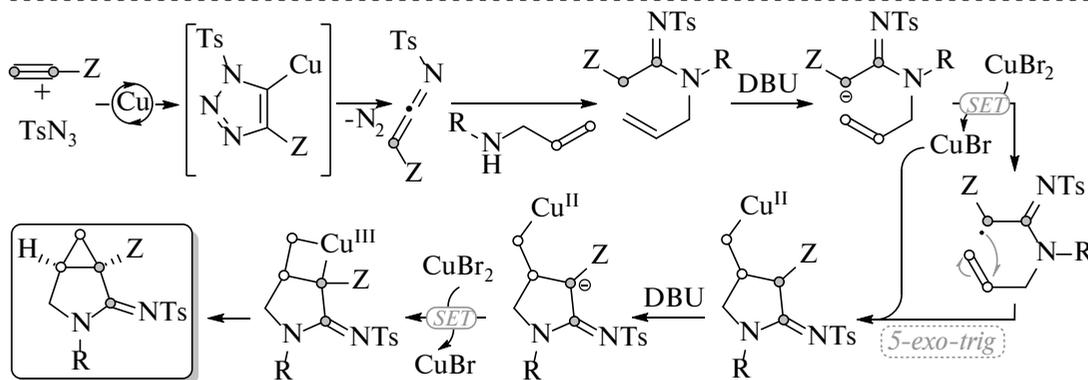
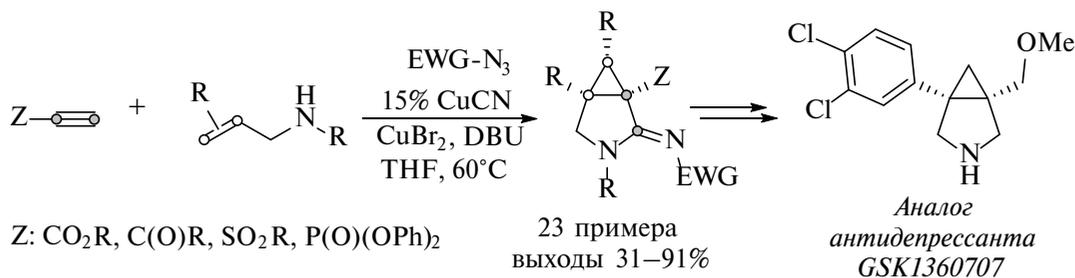
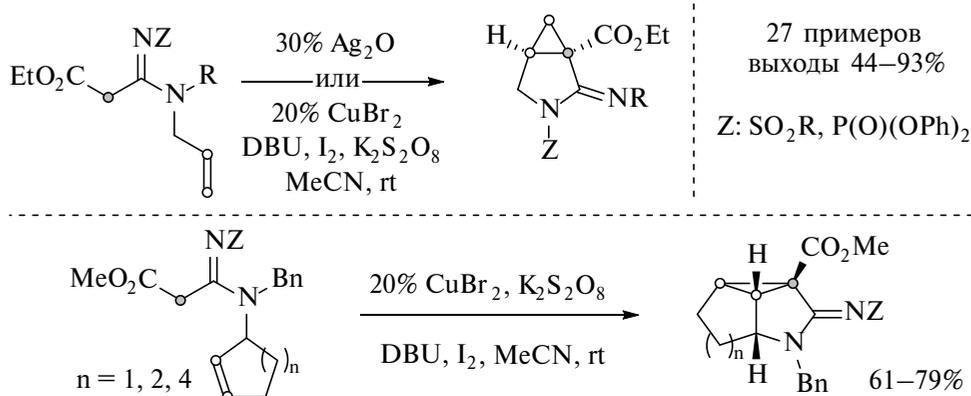


Схема 46



Облучение диенинов белым светом в присутствии комплекса иридия $[\text{Ir}\{\text{dFCF}_3\text{ppy}\}_2(\text{Bubpy})]\text{PF}_6$ инициирует каскад циклизаций, приводящих к производным 3-АБГ в виде смеси 2 диастереомеров (схема 48) [120]. Предполагаемый механизм, подтвержденный расчетами методом функционала плотности, включает необычную двойную активацию субстрата катализатором, сначала за счет переноса энергии, а затем одноэлектронное окисление. После каскада радикальных циклизаций, скорее всего, происходит перенос цепи за счет одноэлектронного окисления субстрата образующимся катион-радикалом.

2-Бромзамещенные β -кетоамиды и кетоэфиры, содержащие двойную связь, под действием фотокатализатора $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$ превращаются в бициклические циклопропаны (схема 49) [121]. Реакция протекает в присутствии слабого основания 2,6-лутидина и бромид лития в мягких условиях.

Предполагаемый авторами механизм превращения включает одноэлектронное восстановление субстрата, радикальную циклизацию и последующую атаку катиона, образующегося при окислении радикала комплексом $\text{Ru}(\text{III})$, на двойную связь енольной формы β -кетоамида(эфира).

ДРУГИЕ ПОДХОДЫ

Интересный пример циклопропанирования наблюдался при нагревании диоида, полученного радикальной циклизацией енина, в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и основания. Несмотря на то, что реакции Сузуки и Соногаширы проходят гладко и не затрагивают алкилиодид, в данном случае образуется циклопропан с умеренным выходом (схема 50) [122]. Механизм данного превращения на данный момент не ясен.

Диастерео- и энантиоселективный подход к 3-АБГ был предложен на основе последова-

Схема 47

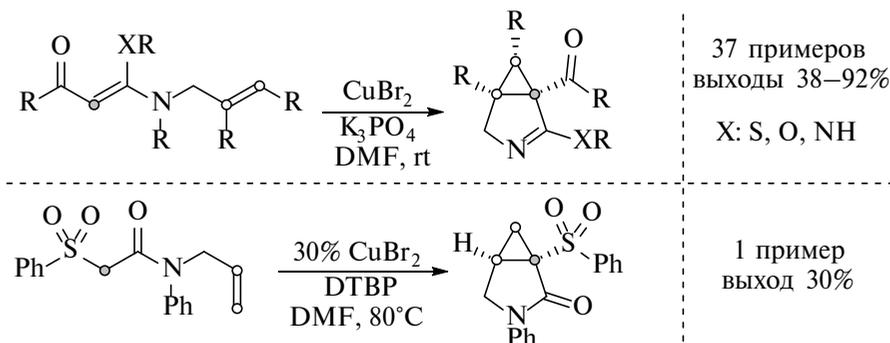
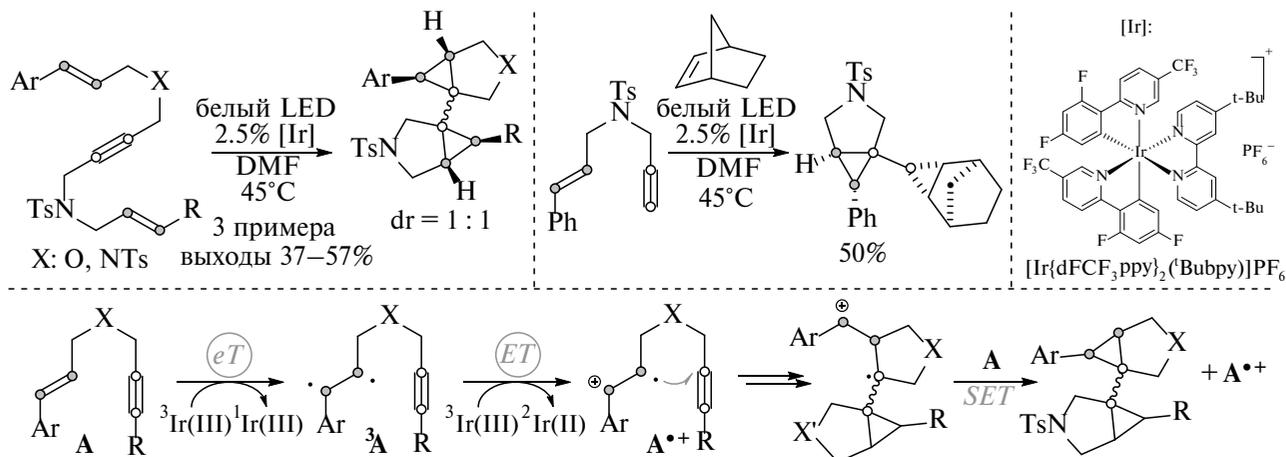


Схема 48



тельных реакций родий-катализируемого циклопропанирования акролеина [123] и иридий-катализируемого восстановительного аминирования (схема 51) [124]. Обе реакции совместимы с широким кругом субстратов, содержащих двойные связи, бензильные, (гетеро)арильные и циклопропильные группы, а также ароматические и алифатические атомы хлора, свободные амины и карбоновые кислоты. Относительная ориентация заместителя в циклопентановом кольце и циклопропанового фрагмента объясняется переносом гидрогена с катализатора на стерически более доступную сторону субстрата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные синтетические подходы, основанные на достижениях в области металлокомплексного катализа, предоставляют уникальные

возможности для эффективного конструирования бицикло[3.1.0]гексанов, а также их 3-аза-аналогов, весьма востребованных в медицинской химии. Данные методы активно развиваются в последние годы с привлечением все более широкого круга катализаторов, среди которых соединения Pd, Cu, Ag, Au, Ru, Rh, Co, Ir. Помимо классических реакций циклопропанирования и 1,3-диполярного циклоприсоединения, одними из наиболее интенсивно изучаемых являются тандемные циклизации, позволяющие создать целевой бициклический каркас в одну стадию из ациклического прекурсора. Большинство предложенных методов характеризуются высокой хемо-, регио- и стереоселективностью, при этом использование хиральных катализаторов позволяет достичь, как правило, хорошего, а в ряде случаев превосходного уровня энантиоконтроля. Дальнейшее развитие данной

Схема 49

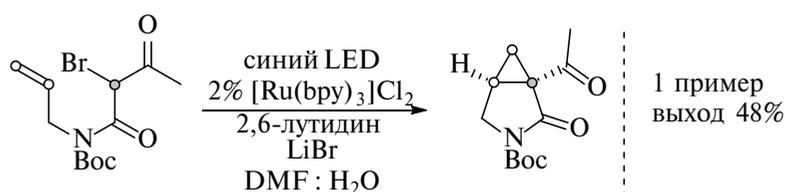


Схема 50

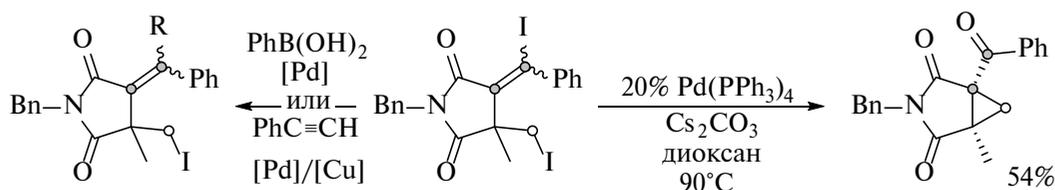
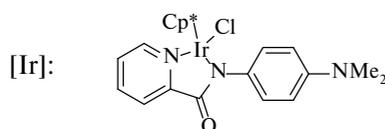
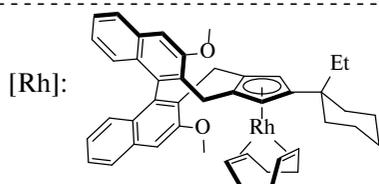
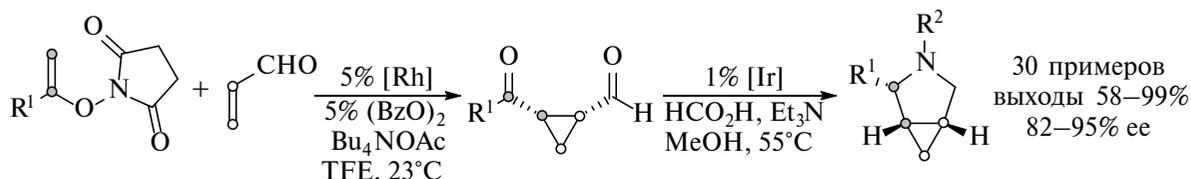


Схема 51



области вполне вероятно будет связано с поиском более дешёвых катализаторов, а также изучением возможности их повторного использования. Другим перспективным направлением, несомненно, выступает фотокатализ, применение которого для синтеза 3-АБГ пока пребывает лишь на начальной стадии.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 21-73-00161).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Stauffacher D., Niklaus P., Tschertter H., Weber H.P., Hofmann A. *Tetrahedron*. **1969**, 25, 5879–5887. doi 10.1016/S0040-4020(01)83095-7
2. Gomi S., Ikeda D., Nakamura H., Naganawa H., Yamashita F., Hotta K., Kondo S., Okami Y., Umezawa H., Iitaka Y. *J. Antibiot.* **1984**, 37, 1491–1494. doi 10.7164/antibiotics.37.1491
3. Takahashi I., Takahashi K.-I., Ichimura M., Morimoto M., Asano K., Kawamoto I., Tomita F., Nakano H. *J. Antibiot.* **1988**, 41, 1915–1917. doi 10.7164/antibiotics.41.1915
4. Li L.H., Kelly R.C., Warpehoski M.A., McGovren J.P., Gebhard I., DeKoning T.F. *Invest. New Drugs*. **1991**, 9, 137–148. doi 10.1007/BF00175081
5. Gootz T.D., Zaniewski R., Haskell S., Schmieder B., Tankovic J., Girard D., Courvalin P., Polzer R.J. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, 40, 2691–2697. doi 10.1128/AAC.40.12.2691
6. Epstein J.W., Brabander H.J., Fanshawe W.J., Hofmann C.M., McKenzie T.C., Safir S.R., Osterberg A.C., Cosulich D.B., Lovell F.M. *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 481–490. doi 10.1021/jm00137a002
7. Bymaster F.P., Golembiowska K., Kowalska M., Choi Y.K., Tarazi F.I. *Synapse*. **2012**, 66, 522–532. doi 10.1002/syn.21538
8. Skolnick P., Popik P., Janowsky A., Beer B., Lipka A.S. *Eur. J. Pharmacol.* **2003**, 461, 99–104. doi 10.1016/S0014-2999(03)01310-4
9. Venkatraman S., Bogen S.L., Arasappan A., Bennett F., Chen K., Jao E., Liu Y.-T., Lovey R., Hendrata S., Huang Y., Pan W., Parekh T., Pinto P., Popov V., Pike R., Ruan S., Santhanam B., Vibulbhan B., Wu W., Yang W., Kong J., Liang X., Wong J., Liu R., Butkiewicz N., Chase R., Hart A., Agrawal S., Ingravallo P., Pichardo J., Kong R., Baroudy B., Malcolm B., Guo Z., Prongay A., Madison V., Broske L., Cui X., Cheng K.-C., Hsieh Y., Brisson J.-M., Prelusky D., Korfmacher W., White R., Bogdanowich-Knipp S., Pavlovsky A., Bradley P., Sak-sena A.K., Ganguly A., Piwinski J., Girijavallabhan V., Njoroge F.G. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 6074–6086. doi 10.1021/jm060325b
10. Reesink H., Bergmann J., De Bruijne J., Weegink C., Van Lier J., Van Vliet A., Keung A., Li J., O'Mara E., Treitel M., Hughes E., Janssen H., De Knecht R. *J. Hepatol.* **2009**, 50, S35–S36. doi 10.1016/S0168-8278(09)60088-X
11. Hashemian S.M.R., Sheida A., Taghizadieh M., Memar M.Y., Hamblin M.R., Bannazadeh Baghi H., Sadri Nahand J., Asemi Z., Mirzaei H. *Biomed. Pharmacother.* **2023**, 162, 114367. doi 10.1016/j.biopha.2023.114367
12. Fensome A., Ambler C.M., Arnold E., Banker M.E., Clark J.D., Dowty M.E., Efremov I.V., Flick A., Gerstenberger B.S., Gifford R.S., Gopalsamy A., Hegen M., Jus-sif J., Limburg D.C., Lin T.H., Pierce B.S., Sharma R., Trujillo J.I., Vajdos F.F., Vincent F., Wan Z.-K., Xing L., Yang X., Yang X. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, 28, 115481. doi 10.1016/j.bmc.2020.115481
13. Zhang L., Butler C.R., Maresca K.P., Takano A., Nag S., Jia Z., Arakawa R., Piro J.R., Samad T., Smith D.L., Nason D.M., O'Neil S., McAllister L., Schildknecht K., Trapa P., McCarthy T.J., Villalobos A., Halldin C. *J. Med. Chem.* **2019**, 62, 8532–8543. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b00847
14. Patel S., Meilandt W.J., Erickson R.I., Chen J., Deshmukh G., Estrada A.A., Fuji R.N., Gibbons P., Gustafson A., Harris S.F., Imperio J., Liu W., Liu X., Liu Y., Lyssikatos J.P., Ma C., Yin J., Lewcock J.W., Siu M. *J. Med. Chem.* **2017**, 60, 8083–8102. doi 10.1021/acs.jmedchem.7b00843
15. Micheli F., Arista L., Bonanomi G., Blaney F.E., Braggio S., Capelli A.M., Checchia A., Damiani F., Di-Fabio R., Fontana S., Gentile G., Griffante C., Hamprecht D., Marchioro C., Mugnaini M., Piner J., Ratti E., Tedesco G., Tarsi L., Terreni S., Worby A., Ashby C.R., Heidbreder C. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 374–391. doi 10.1021/jm901319p
16. Kuttruff C.A., Ferrara M., Bretschneider T., Hoerer S., Handschuh S., Nosse B., Romig H., Nicklin P.,

- Roth G.J. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 1252–1257. doi 10.1021/acsmchemlett.7b00312
17. Zhang S., Li L., Meng G., Zhang X., Hou L., Hua X., Wang M. *Sustainability.* **2021**, *13*, 6712. doi 10.3390/su13126712
18. Krow G.R., Cannon K.C. *Org. Prep. Proced. Int.* **2000**, *32*, 103–122. doi 10.1080/00304940009356278
19. Ershov O.V., Bardasov I.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 447–449. doi 10.1007/s10593-016-1910-y
20. Allouche E.M.D., Charette A.B. *Synthesis.* **2019**, *51*, 3947–3963. doi 10.1055/s-0037-1611915
21. Dorel R., Echavarren A.M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7321–7332. doi 10.1021/acs.joc.5b01106
22. Giovanardi G., Balestri D., Secchi A., Cera G. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 6464–6472. doi 10.1039/D2OB01074G
23. Kale B.S., Lee H., Liu R. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 402–409. doi 10.1002/adsc.201600980
24. Wang Y.-J., Li X.-X., Chen Z. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 7694–7703. doi 10.1021/acs.joc.0c00146
25. Yang J.-M., Zhao Y.-T., Li Z.-Q., Gu X.-S., Zhu S.-F., Zhou Q.-L. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 7351–7355. doi 10.1021/acscatal.8b02052
26. Yang J.-M., Li Z.-Q., Li M.-L., He Q., Zhu S.-F., Zhou Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3784–3789. doi 10.1021/jacs.6b13168
27. Zeineddine A., Rekhroukh F., Sosa Carrizo E.D., Mallet-Ladeira S., Miqueu K., Amgoune A., Bourissou D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 1306–1310. doi 10.1002/anie.201711647
28. Wang G., Wang Y., Li Z., Li H., Yu M., Pang M., Zhao X. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 9425–9430. doi 10.1021/acs.orglett.2c03812
29. Sánchez-Cantalejo F., Priest J.D., Davies P.W. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 17215–17219. doi 10.1002/chem.201804378
30. Liu J., Zhu L., Wan W., Huang X. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3279–3285. doi 10.1021/acs.orglett.0c01086
31. Xia J., Liu J., Yu Y., Zhang J., Huang X. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 4298–4303. doi 10.1021/acs.orglett.2c01807
32. Song L., Tian X., Rudolph M., Rominger F., Hashmi A.S.K. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 9007–9010. doi 10.1039/C9CC04027G
33. Shcherbakov N.V., Dar'in D.V., Kukushkin V.Yu., Dubovtsev A.Yu. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 12964–12972. doi 10.1021/acs.joc.1c01654
34. Tian X., Song L., Rudolph M., Rominger F., Oeser T., Hashmi A.S.K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3589–3593. doi 10.1002/anie.201812002
35. Munakala A., Gollapelli K.K., Nanubolu J.B., Chegondi R. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7019–7024. doi 10.1021/acs.orglett.0c02555
36. Chen X., Luo Z., Chen Y., Zhang Y. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 9200–9204. doi 10.1021/acs.orglett.2c03619
37. Shen W.-B., Tang X.-T., Zhang T.-T., Lv D.-C., Zhao D., Su T.-F., Meng L. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1285–1290. doi 10.1021/acs.orglett.0c04268
38. Monnier F., Castillo D., Dérien S., Toupet L., Dixneuf P.H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5474–5477. doi 10.1002/anie.200352477
39. Monnier F., Vovard-Le Bray C., Castillo D., Aubert V., Dérien S., Dixneuf P.H., Toupet L., Ienco A., Mealli C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6037–6049. doi 10.1021/ja0700146
40. Gao M., Gao Q., Hao X., Wu Y., Zhang Q., Liu G., Liu R. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1139–1143. doi 10.1021/acs.orglett.9b04662
41. Guthertz A., Leutzsch M., Wolf L.M., Gupta P., Rummelt S.M., Goddard R., Farès C., Thiel W., Fürstner A. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3156–3169. doi 10.1021/jacs.8b00665
42. Peil S., Bistoni G., Goddard R., Fürstner A. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 18541–18553. doi 10.1021/jacs.0c07808
43. Peil S., Guthertz A., Biberger T., Fürstner A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8851–8856. doi 10.1002/anie.201904256
44. Tan Y., Li S., Song L., Zhang X., Wu Y., Sun J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202204319. doi 10.1002/anie.202204319
45. Feng J.-J., Zhang J. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1533–1542. doi 10.1021/acscatal.6b03399
46. Huang J., Hu X., Chen F., Gui J., Zeng W. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 7042–7054. doi 10.1039/C9OB01028A
47. Hou S.-H., Yu X., Zhang R., Wagner C., Dong G. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 22159–22169. doi 10.1021/jacs.2c09814
48. Suleymanov A.A., Vasilyev D.V., Novikov V.V., Nelyubina Y.V., Perekalin D.S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 639–643. doi 10.3762/bjoc.13.62

49. Herbort J.H., Lalisce R.F., Hadad C.M., Rajan Babu T.V. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 9605–9617. doi 10.1021/acscatal.1c02530
50. Liu W., Tong X. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9396–9400. doi 10.1021/acs.orglett.9b03621
51. Ghosh N., Maieranu C., Suffert J., Blond G. *Synlett* **2017**, *28*, 451–455. doi 10.1055/s-0036-1588658
52. Sun D., Zhou B., Liu L., Chen X., Hou H., Han Y., Yan C., Shi Y., Zhu S. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 4677–4681. doi 10.1021/acs.orglett.3c01551
53. Marco-Martínez J., López-Carrillo V., Buñuel E., Simancas R., Cárdenas D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1874–1875. doi 10.1021/ja0685598
54. Mekareeya A., Walker P.R., Couce-Rios A., Campbell C.D., Steven A., Paton R.S., Anderson E.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 10104–10114. doi 10.1021/jacs.7b05436
55. Gao N., Banwell M.G., Willis A.C. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 162–165. doi 10.1021/acs.orglett.6b03465
56. Trost B.M., Lautens M., Chan C., Jebaratnam D.J., Mueller T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 636–644. doi 10.1021/ja00002a036
57. Chaki B.M., Takenaka K., Zhu L., Tsujihara T., Takizawa S., Sasai H. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1537–1547. doi 10.1002/adsc.202000044
58. Grigg R., Rasul R., Redpath J., Wilson D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4609–4612. doi 10.1016/0040-4039(96)00889-1
59. Oppolzer W., Pimm A., Stammen B., Hume W.E. *Helv. Chim. Acta.* **1997**, *80*, 623–639. doi 10.1002/hlca.19970800302
60. Böhmer J., Grigg R., Marchbank J.D. *Chem. Commun.* **2002**, 768–769. doi 10.1039/b110890e
61. Huang X., Nguyen M.H., Pu M., Zhang L., Chi Y.R., Wu Y.-D., Zhou J.S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 10814–10818. doi 10.1002/anie.202000859
62. Kleban I., Krokhmaliuk Y., Reut S., Shuvakin S., Pendyukh V.V., Khyzhan O.I., Yarmoliuk D.S., Tymtsunik A.V., Rassukana Y.V., Grygorenko O.O. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 6551–6560. doi 10.1002/ejoc.202000977
63. Harris M.R., Li Q., Lian Y., Xiao J., Londregan A.T. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2450–2453. doi 10.1021/acs.orglett.7b01097
64. Chen P., Zhu C., Zhu R., Lin Z., Wu W., Jiang H. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 1228–1235. doi 10.1039/C6OB02137A
65. Doyle M.P., Loh K.-L., DeVries K.M., Chinn M.S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 833–836. doi 10.1016/S0040-4039(01)81001-7
66. Haddad N., Galili N. *Tetrahedron: Asymmetry.* **1997**, *8*, 3367–3370. doi 10.1016/S0957-4166(97)00463-1
67. Gross Z., Galili N., Simkhovich L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1571–1574. doi 10.1016/S0040-4039(98)02647-1
68. Muthusamy S., Gunanathan C. *Synlett.* **2003**, 1599–1602. doi 10.1055/s-2003-40996
69. Ueda J., Harada S., Kanda A., Nakayama H., Nemoto T. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 10934–10950. doi 10.1021/acs.joc.0c01580
70. Mandour H.S.A., Chanthamath S., Shibatomi K., Iwasa S. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1742–1746. doi 10.1002/adsc.201601345
71. Chanthamath S., Mandour H.S.A., Tong T.M.T., Shibatomi K., Iwasa S. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 7814–7817. doi 10.1039/C6CC02498J
72. Mandour H.S.A., Nakagawa Y., Tone M., Inoue H., Otog N., Fujisawa I., Chanthamath S., Iwasa S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 357–363. doi 10.3762/bjoc.15.31
73. Matsuo T., Miyake T., Hirota S. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 151226. doi 10.1016/j.tetlet.2019.151226
74. Zetsche L.E., Narayan A.R.H. *Nat. Rev. Chem.* **2020**, *4*, 334–346. doi 10.1038/s41570-020-0191-2
75. Van Stappen C., Deng Y., Liu Y., Heidari H., Wang J. X., Zhou Y., Ledray A.P., Lu Y. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 11974–12045. doi 10.1021/acs.chemrev.2c00106
76. Chandgude A.L., Ren X., Fasan R. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9145–9150. doi 10.1021/jacs.9b02700
77. Ren X., Chandgude A.L., Fasan R. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 2308–2313. doi 10.1021/acscatal.9b05383
78. Darses B., Maldivi P., Philouze C., Dauban P., Poisson J.-F. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 300–304. doi 10.1021/acs.orglett.0c03774
79. Homma H., Harada S., Ito T., Kanda A., Nemoto T. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8132–8138. doi 10.1021/acs.orglett.0c03110
80. Sontakke G.S., Pal K., Volla C.M.R. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12198–12208. doi 10.1021/acs.joc.9b01924
81. Zhu C.-Z., Wei Y., Shi M. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2884–2891. doi 10.1039/C9QO00714H

82. Stahl K., Hertzsch W., Musso H. *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 1474–1484.
doi 10.1002/jlac.198519850718
83. Charette A.B., Wilb N. *Synlett.* **2002**, 176–178.
doi 10.1055/s-2002-19345
84. Werth J., Uyeda C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13902–13906.
doi 10.1002/anie.201807542
85. Huo H., Gong Y. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 3847–3869.
doi 10.1039/D1OB02450G
86. Molchanov A.P., Efremova M.M., Kuznetsov M.A. *Russ. Chem. Bull.* **2022**, *71*, 620–650.
doi 10.1007/s11172-022-3460-z
87. Filatov A.S., Knyazev N.A., Molchanov A.P., Panikovsky T.L., Kostikov R.R., Larina A.G., Boitsov V.M., Stepanov A.V. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 959–975.
doi 10.1021/acs.joc.6b02505
88. Filatov A.S., Wang S., Khoroshilova O.V., Lozovskiy S.V., Larina A.G., Boitsov V.M., Stepanov A.V. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 7017–7036.
doi 10.1021/acs.joc.9b00753
89. Shmakov S.V., Latypova D.K., Shmakova T.V., Rubinshtein A.A., Chukin M.V., Zhuravskii S.G., Knyazev N.A., Stepanov A.V., Galagudza M.M., Boitsov V.M. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 10759.
doi 10.3390/ijms231810759
90. Deng H., Yang W.-L., Tian F., Tang W., Deng W.-P. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4121–4125.
doi 10.1021/acs.orglett.8b01686
91. Yuan Y., Zheng Z.-J., Ye F., Ma J.-H., Xu Z., Bai X.-F., Li L., Xu L.-W. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2759–2764.
doi 10.1039/C8QO00761F
92. López-Rodríguez A., Domínguez G., Pérez-Castells J. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 924–933.
doi 10.1021/acs.joc.8b02849
93. Rogge T., Kaplaneris N., Chatani N., Kim J., Chang S., Punji B., Schafer L.L., Musaev D.G., Wencel-Delord J., Roberts C.A., Sarpong R., Wilson Z.E., Brimble M.A., Johansson M.J., Ackermann L. *Nat. Rev. Methods Primers.* **2021**, *1*, 43.
doi 10.1038/s43586-021-00041-2
94. He J., Wasa M., Chan K.S.L., Shao Q., Yu J.-Q. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8754–8786.
doi 10.1021/acs.chemrev.6b00622
95. Gandeepan P., Müller T., Zell D., Cera G., Warratz S., Ackermann L. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2192–2452.
doi 10.1021/acs.chemrev.8b00507
96. Nakanishi M., Katayev D., Besnard C., Kündig E.P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7438–7441.
doi 10.1002/anie.201102639
97. Saget T., Cramer N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12842–12845.
doi 10.1002/anie.201207959
98. Pedroni J., Cramer N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11826–11829.
doi 10.1002/anie.201505916
99. Dailler D., Rocaboy R., Baudoin O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 7218–7222.
doi 10.1002/anie.201703109
100. Pedroni J., Cramer N. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12398–12401.
doi 10.1021/jacs.7b07024
101. Jerhaoui S., Djukic J.-P., Wencel-Delord J., Colobert F. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 2532–2542.
doi 10.1021/acscatal.8b04946
102. He C., Gaunt M.J. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 3586–3592.
doi 10.1039/C7SC00468K
103. Zhuang Z., Yu J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 12015–12019.
doi 10.1021/jacs.0c04801
104. Barsu N., Bolli S.K., Sundararaju B. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 2431–2435.
doi 10.1039/C6SC05026C
105. Williamson P., Galván A., Gaunt M.J. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 2588–2591.
doi 10.1039/C6SC05581H
106. Barsu N., Kalsi D., Sundararaju B. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 5963–5969.
doi 10.1039/C8CY02060D
107. Ma S., Gu Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7512–7517.
doi 10.1002/anie.200501298
108. Clemenceau A., Thesmar P., Gicquel M., Le Flohic A., Baudoin O. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 15355–15361.
doi 10.1021/jacs.0c05887
109. Veeranna K.D., Das K.K., Baskaran S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 16197–16201.
doi 10.1002/anie.201708138
110. Xu H., Han T., Luo X., Deng W.-P. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 666–670.
doi 10.1002/cjoc.202000405
111. Veeranna K.D., Das K.K., Baskaran S. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 4054–4059.
doi 10.1039/D1OB00416F
112. Veeranna K.D., Das K.K., Baskaran S. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 7647–7650.
doi 10.1039/C9CC03647D
113. Huang F., Wu P., Yu Z. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 4373–4385.
doi 10.1021/acs.joc.0c00093

114. Toh K.K., Biswas A., Wang Y.-F., Tan Y.Y., Chiba S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6011–6020. doi 10.1021/ja500382c
115. Wang Y., Shen S., He C., Zhou Y., Zhang K., Rao B., Han T., Su Y., Duan X.-H., Liu L. *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 6663–6668. doi 10.1039/D3SC01752D
116. Twilton J., Le C., Zhang P., Shaw M.H., Evans R.W., MacMillan D.W.C. *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 0052. doi 10.1038/s41570-017-0052
117. Chan A.Y., Perry I.B., Bissonnette N.B., Buksh B.F., Edwards G.A., Frye L.I., Garry O.L., Lavagnino M.N., Li B.X., Liang Y., Mao E., Millet A., Oakley J.V., Reed N.L., Sakai H.A., Seath C.P., MacMillan D.W.C. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 1485–1542. doi 10.1021/acs.chemrev.1c00383
118. Romero N.A., Nicewicz D.A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075–10166. doi 10.1021/acs.chemrev.6b00057
119. Deng Y., Zhang J., Bankhead B., Markham J.P., Zeller M. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 5254–5257. doi 10.1039/D1CC02016A
120. Lanzi M., Santacroce V., Balestri D., Marchiò L., Bigi F., Maggi R., Malacria M., Maestri G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6703–6707. doi 10.1002/anie.201902837
121. Ide K., Furuta M., Tokuyama H. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 9172–9176. doi 10.1039/D1OB01733K
122. Lu Y., Chen C., Zhu H., Luo Z., Zhang Y. *Green Chem.* **2022**, *24*, 8021–8028. doi 10.1039/D2GC02058K
123. Piou T., Rovis T. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11292–11295. doi 10.1021/ja506579t
124. Lahtigui O., Forster D., Duchemin C., Cramer N. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 6209–6215. doi 10.1021/acscatal.2c01827

Recent Catalytic Routes to 3-Azabicyclo[3.1.0]hexane Derivatives

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

*Chemistry Department, M. V. Lomonosov Moscow State University,
Leninskiye Gory 1/3, Moscow, 119991 Russia
e-mail: kotovshchikov@org.chem.msu.ru

Received April 17, 2023; revised April 24, 2023; accepted April 29, 2023

The review summarizes recent achievements in the synthesis of 3-azabicyclo[3.1.0]hexanes (3-ABH). These heterocyclic systems are ubiquitous in the structure of molecules that can act on a variety of biological targets and are actively used in drug design. Classification and analysis of the modern approaches to 3-ABHs based on the use of transition metal complexes are carried out, and the mechanisms of the key processes are considered. The presented reactions include the assembly of 3-ABH by annulation of three- or five-membered rings as well as numerous one-step syntheses from acyclic precursors *via* tandem cyclizations.

Keywords: heterocyclic compounds, cyclopropanes, pyrrolidines, bicyclic structures, metal complex catalysis

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН И ИХ ИЗОСТЕРИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ФРАГМЕНТЫ. XVII¹. 1-[(3-БРОМАДАМАНТАН-1-ИЛ)]-3-*R*-МОЧЕВИНЫ И СИММЕТРИЧНЫЕ ДИМОЧЕВИНЫ

© 2024 г. Б. П. Гладких^а, В. С. Дьяченко^а, Д. В. Данилов^а, А. К. Матюхина^б, В. В. Бурмистров^а, Г. М. Бутов^{а, в, *}

^а ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» ВолгГТУ, Россия, 400005 Волгоград, просп. Ленина, 28

^б ФГБУН Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 31

^в ФГБОУ ВО «Волжский политехнический институт» (филиал) ВолгГТУ, Россия, 404121 Волжский, ул. Энгельса, 42а

*e-mail: butov@post.volpi.ru

Поступила в редакцию 14.06.2022 г.

После доработки 25.06.2022 г.

Принята к публикации 26.06.2022 г.

Реакцией (3-бромадамантан-1-ил)изоцианата с алифатическими диаминами, фторсодержащими анилинами и *транс*-4-амино(циклогексилокси)бензойной кислотой синтезирована серия 1,3-дизамещенных мочевины и димочевины с выходами 36–85%. Гидролизом (3-бромадамантан-1-ил)изоцианата в присутствии каталитических количеств DBU была получена симметричная 1,3-бис(3-бромадамантан-1-ил)мочевина с выходом 60%. Полученные 1,3-дизамещенные мочевины и димочевины являются перспективными ингибиторами растворимой эпоксидгидролазы человека hsEH.

Ключевые слова: адамантан, изоцианат, бром, бромадамантан, растворимая эпоксидгидролаза, hsEH

DOI: 10.31857/S0514749224010028, **EDN:** ENSEPE

ВВЕДЕНИЕ

1,3-Дизамещенные мочевины, содержащие адамантильный радикал, проявляют широкий спектр биологической активности. Соединения, содержащиеся в узловых положениях адамантана атомы галогенов, могут иметь не только повышенную метаболическую и термическую устойчивость, но и проявлять активность разных видов. Так, например, 3-бромадамантильный фрагмент стал привилегированной структурой для получения ингибиторов M2 протонных каналов [2] как потен-

циальных противовирусных средств, обладающих выраженной активностью в отношении вирусов гриппа типа H3N2 и H1N1 (рис. 1, а). Соединение (рис. 1, б), содержащее 3-бромадамантильный фрагмент, проявило высокую антагонистическую активность в отношении рецептора P2X₇R [3] и может являться потенциальным средством не только для лечения воспалительных процессов, но и для профилактики нейродегенеративных заболеваний.

Исследования в области дофаминергических нейронов, их гибели и повреждений, свидетель-

¹ Сообщение XIV см. [1]

ствуют о необходимости разработки новых лекарственных препаратов, применяющихся для терапии болезни Паркинсона. Связывание избыточного количества железа, из-за которого, вполне вероятно, происходит гибель нейронов в головном мозге, за счет соединений, способных образовывать конъюгаты, может стать ключом к лечению этого опасного заболевания. Соединение (рис. 1, *в*), содержащее 3-бромадамантильный радикал, снижает окислительный стресс при болезни Паркинсона [4].

1,3-Дизамещенные мочевины, содержащие адамантильный радикал, проявляют ингибирующую активность в отношении растворимой эпоксидгидролазы человека (hsEH) [5]. Ингибирование данного фермента (sEH) имеет терапевтический эффект при лечении ряда социально значимых заболеваний сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, а также в профилактике сахарного диабета [6–8]. Однако стоит отметить, что наличие атомов галогенов в узловых положениях адамантана, по-видимому, может не только усилить ингибирование hsEH, но и привести к появлению новых видов активности.

Ранее нами установлено, что 1,3-бис(3-хлорадамantan-1-ил)мочевина и (4-(3-((3-хлорадамantan-1-ил)уреидо)циклогексил)окси)бензойная кислота являются более активными ингибиторами hsEH, чем их аналоги, не содержащие атома хлора в узловом положении адамантана [9]. Данные соединения имеют также более высокую водорастворимость.

Наличие атомов галогенов в молекуле адамантана может повлиять и на метаболическую устойчивость синтезированных соединений, так как не позволяет семействам ферментов цитохромов P450 гидроксилировать узловое положение адамантильного радикала.

В связи с этим представляют интерес синтез и исследование биологической активности 1,3-дизамещенных мочевины, содержащих фрагмент адамантана с атомом брома в узловом положении, а также выявление влияния природы атома галогена (F, Cl, Br) на физико-химические свойства родственных соединений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3-Бромадамантилизотиоцианат (**2**) получали *one pot* методом действием на 3-бромадамантилкарбоновую кислоту (**1**) эквимолярным количеством дифенилфосфорилида (ДФФА) и триэтиламина в среде толуола (схема 1).

Реакционную смесь выдерживали 2 ч при температуре кипения растворителя. Толуол упаривали, а продукт (**2**) извлекали из реакционной массы экстракцией безводным диэтиловым эфиром. Выход составил 87%.

В литературе представлены данные [10] о получении 3-бромадамантилизотиоцианата (**2**) из 3-бромадамантилкарбоновой кислоты (**1**) в результате взаимодействия с тионилхлоридом и последующей обработкой азидом натрия при температуре кипения растворителя с выходом 78%.

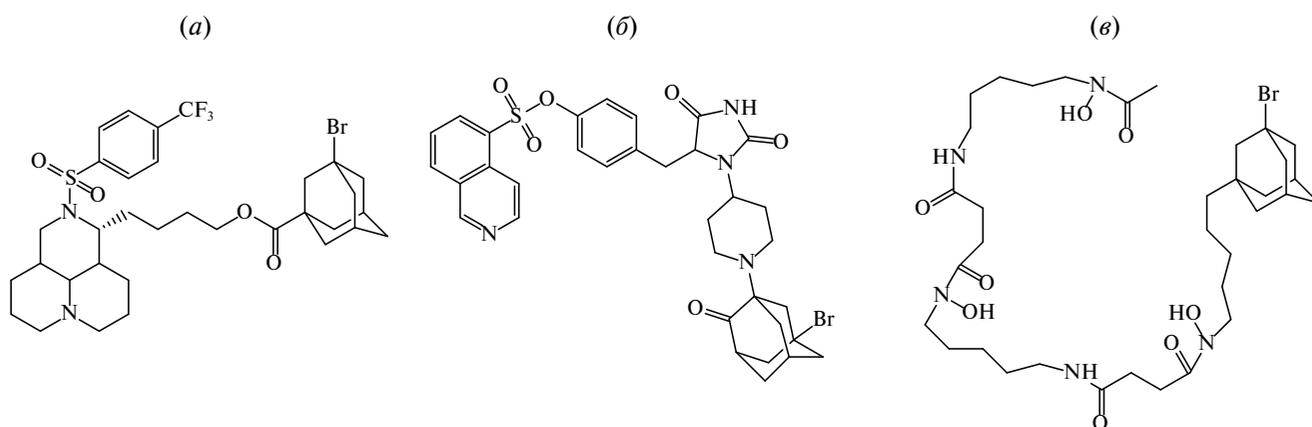


Рис. 1. Соединения, содержащие 3-бромадамантильный фрагмент, обладающие биологической активностью

Преимуществом предложенного нами метода синтеза 3-бромадамантилизоцианата (**2**) является его одностадийность, возможность избежать использования высокотоксичного азидата натрия и образования нестабильного ацилазида.

Для синтеза 1,3-дизамещенных димочевин **4a–i** из изоцианата (**2**) были выбраны алифатические диамины **3a–i**, а также *транс*-4-амино(циклогексилокси)бензойная кислота **3j**, структура которой обеспечивает повышенную ингибирующую активность мочевины в отношении hсЕН [11, 12]. Также по разработанной нами ранее методике была получена симметричная 1,3-дизамещенная мочевина **4k** гидролизом (3-бромадамантан-1-ил)

изоцианата (**2**) в присутствии 1,8-дизабицикло[5.4.0]-ундец-7-ена (DBU) (схема 2) [13].

Синтез дизамещенных димочевин **4a–i** и мочевины **4j** осуществляли в среде безводного диэтилового эфира в течение 12 ч при комнатной температуре в присутствии эквимолярного количества триэтиламина. Симметричную 1,3-дизамещенную мочевину **4k** получали в среде влажного ТГФ в течение 6 ч при комнатной температуре в присутствии каталитических количеств DBU. После перемешивания эфир упаривали. К остатку прибавляли 0.1 н. HCl и перемешивали в течение 30 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили в вакууме.

Схема 1

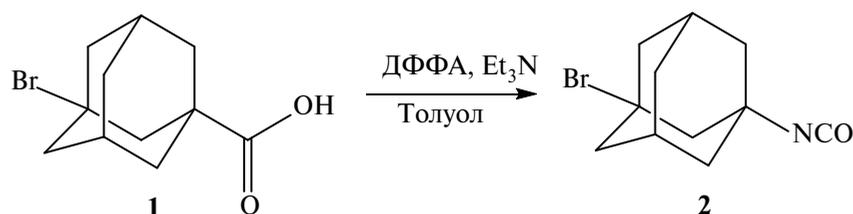
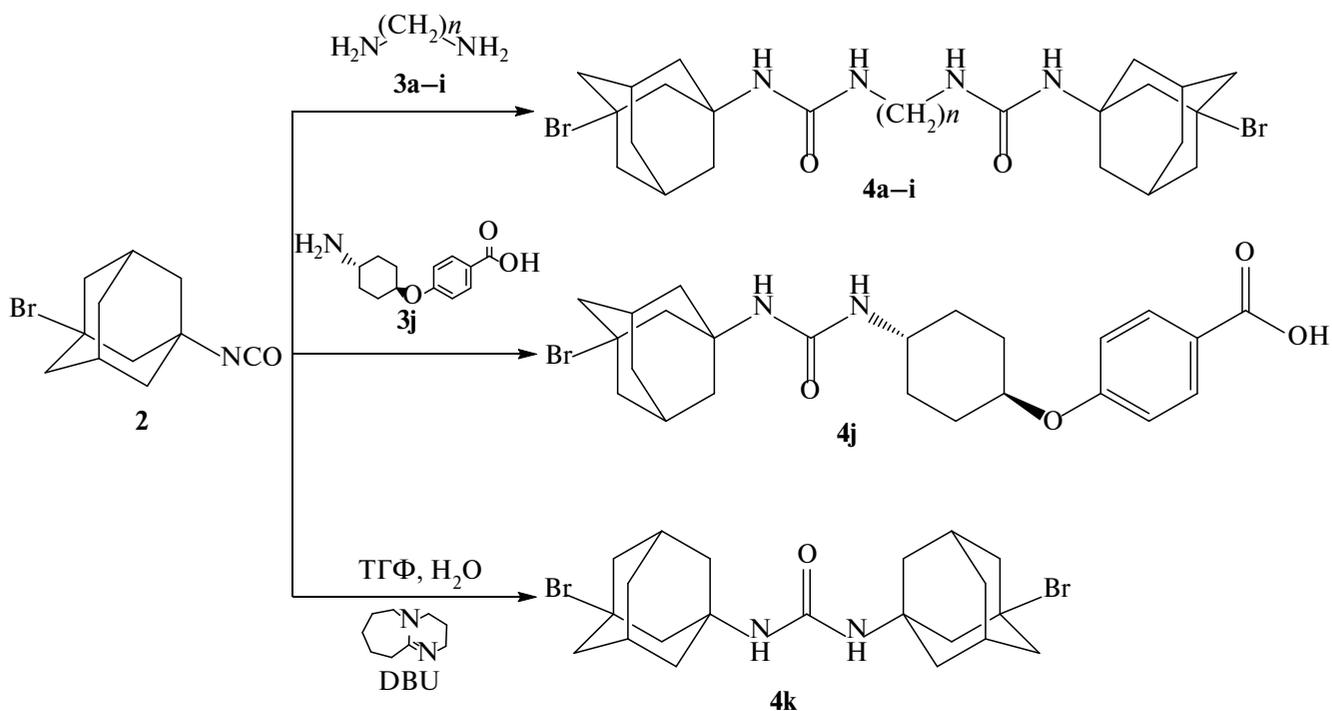


Схема 2



$n = 2$ (**4a**, 46%); $n = 3$ (**4b**, 39%); $n = 4$ (**4c**, 36%); $n = 5$ (**4d**, 38%); $n = 6$ (**4e**, 45%); $n = 7$ (**4f**, 50%);
 $n = 8$ (**4g**, 53%); $n = 9$ (**4h**, 52%); $n = 10$ (**4i**, 60%); $n = 0$, **4j**, 54%; $n = 0$, **4k**, 60%.

На основе (3-бромадамантан-1-ил)изоцианата (**2**) были впервые получены мочевины, содержащие в качестве липофильной группы 3-бромадамантильный фрагмент, а в качестве вторичного фармакофора — фторфенилзамещенные фрагменты. Для этого изоцианат **2** был вовлечен в реакцию с фторсодержащими анили-

нами **3l–q** (схема 3) с образованием 1,3-дизамещенных мочевины **4l–q**.

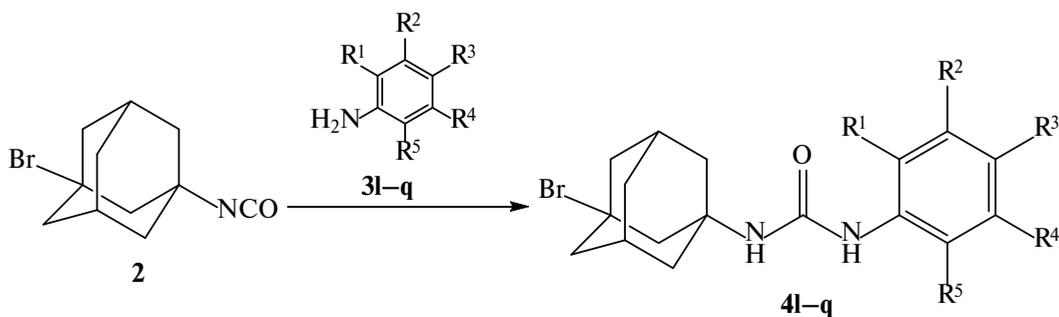
Физико-химические свойства синтезированных соединений представлены в табл. 1.

1,3-Дизамещенные мочевины **4l–q** выделяли добавлением 0.1 н. HCl при перемешивании в те-

Таблица 1. Физико-химические характеристики синтезированных соединений **4a–q**

Индекс/n		Mr	Т.пл., °С	log <i>P</i>
4a	2	570	199	5.51
4b	3	584	166	5.79
4c	4	598	182	6.06
4d	5	614	140	6.56
4e	6	628	167	7.07
4f	7	642	110	7.57
4g	8	656	150	8.07
4h	9	670	125	8.46
4i	10	684	158	8.74
4j		491	200	5.42
4k		486	218	6.08
4l		367	150	4.73
4m		367	135	4.75
4n		367	175	4.78
4o		385	165	4.87
4p		385	165	4.84
4q		385	146	4.87

Схема 3



$R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H, R^1 = F$ (**4l**, 85%); $R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = H, R^2 = F$ (**4m**, 54%); $R^1 = R^2 = R^4 = R^5 = H, R^3 = F$ (**4n**, 85%); $R^2 = R^4 = R^5 = H, R^1 = R^3 = F$ (**4o**, 77%); $R^2 = R^3 = R^4 = H, R^1 = R^5 = F$ (**4p**, 46%); $R^1 = R^4 = R^5 = H, R^2 = R^3 = F$ (**4q**, 81%).

чение 30 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили в вакууме.

Строение симметричной 1,3-бис(3-бромадамантан-1-ил)мочевины **4k** подтверждали методом рентгеноструктурного анализа (РСА) (рис. 2).

Соединение **4k** кристаллизуется в орторомбической сингонии (группа $Pna2_1$). В элементарной ячейке присутствуют 3 независимых молекулы 1,3-бис(3-бромадамантан-1-ил)мочевины. Из невалентных взаимодействий можно выделить водородные связи между атомами кислорода и азота ($H1 \cdots O2$ 2.034 Å, $N1 \cdots O2$ 2.848 Å, 153.358°; $H2 \cdots O2$ 2.152 Å, $N2 \cdots O2$ 2.941 Å, 148.897°; $H3 \cdots O32.145$ Å, $N3 \cdots O32.955$ Å, 152.832°; $H4 \cdots O32.090$ Å, $N4 \cdots O32.889$ Å, 150.674°; $H5 \cdots O1$ 2.180 Å, $N5 \cdots O2$ 2.931 Å, 142.978°; $H6 \cdots O1$ 2.118 Å, $N6 \cdots O2$ 2.891 Å, 146.191°). В кристалле молекулы образуют Н-связанные цепи, экранированные друг от друга фрагментами бромадамантана (табл. 2).

В спектрах ЯМР 1H соединений **4a–i** химический сдвиг протонов 1NH находится в области 5.68–5.80 м.д. и, по сравнению со спектрами аналогичных мочевины, содержащих в узловом положении адамантана атом фтора ($\delta = 7.55–7.75$ м.д.), располагается в более сильном поле [14]. Это связано с меньшим акцепторным эффектом атома брома, по сравнению с атомом фтора.

В спектре ЯМР 1H соединения **4j** присутствует 2 характерных сигнала протонов NH мочевиной группы. Сигнал 7.85 м.д. соответствует протону 3NH -группы, связанной с *транс*-4-амино(ци-

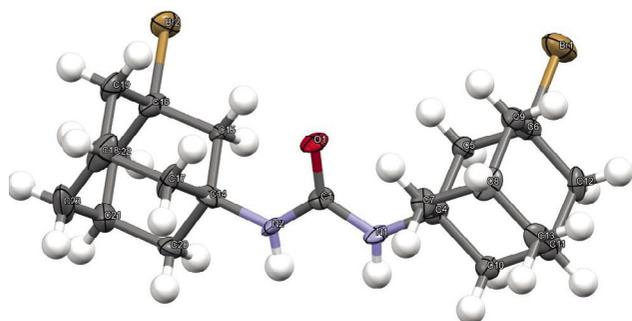


Рис. 2. Диаграмма ORTEP, показывающая эллипсоиды анизотропного смещения неводородных атомов с вероятностью 50% для соединения **4k** согласно данным РСА монокристалла, собранного при 100 К

клогексилокси) бензойной кислотой, связанной с адамантильным фрагментом, а сигнал 5.78 м.д. — протону 1NH -группы, связанной с адамантильным фрагментом, связанной с *транс*-4-амино(циклогексилокси) бензойной кислотой. По сравнению с аналогичной мочевиной, содержащей фтора-

Таблица 2. Кристаллографические данные, параметры эксперимента и уточнения структуры соединения **4k**

Брутто-формула	$C_{21}H_{30}Br_2N_2O$
Молекулярная масса	486.29
Температура, К	100
Кристаллическая система	Орторомбическая
Space group	$Pna2_1$
a , Å	27.2921(15)
b , Å	21.1981(18)
c , Å	11.1306(11)
α, β, γ , °	90
V , Å ³	6439.5(9)
Z	4
Плотность, мг·м ⁻³	1.505
μ , мм ⁻¹	3.789
$F(000)$	2976
Размер кристалла, мм	0.03 × 0.01 × 0.01
Излучение $MoK\alpha$ (λ , Å)	0.71073
$\theta_{min}/\theta_{max}$, °	1.49/26.44
Количество измеренных отражений	56399
Количество независимых отражений	12821
Количество отражений с $I > 2\sigma(I)$	7127
Количество уточняемых параметров	704
R_{int}	0.1738
Goof	1.026
Flack	0.040(14)
R_1/wR_2 ($I > 2\sigma(I)$)	0.0895/0.1557
R_1/wR_2 (all data)	0.1663/0.1851
Остаточная электронная плотность (min/max) ($e \text{ \AA}^{-3}$)	−0.743/0.906

Crystallographic Data Centre (CIF files CCDC no. 2162241; deposit@ccdc.cam.ac.uk or http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

дамантильный фрагмент [14], сигнал протона ^3NH -группы соединения **4j** сместился в более сильное поле с 8.36 м.д. до 7.85 м.д., а сигнал протона ^1NH -группы находится практически в той же области (7.71 м.д. для фторированного аналога). В спектре ЯМР ^1H соединения **4k** присутствует один характерный сигнал протонов $^{1,3}\text{NH}$ мочевиной группы — 5.65 м.д.

Расчитанный коэффициент липофильности $\log P$ для всех синтезированных 1,3-дизамещенных мочевины **4a–q** находится в пределах 4.73–8.74. Аналогичные соединения, полученные на основе (3-фторадамантан-1-ил)изоцианата (4.29–8.19) [14], имеют меньшие значения коэффициента $\log P$.

Температура плавления мочевины **4a–i** находится в пределах 110–199°C, причем при увеличении метиленового мостика n между уреидными группами, температура плавления снижается. Исключением является димочевина **4f** ($n = 7$) с температурой плавления 110°C. Замена атома фтора на атом брома в адамантильном радикале приводит к уменьшению температуры плавления полученных димочевин примерно на ~40°C.

Температура плавления соединения **4j** составляет порядка 200°C, что ниже температуры плавления аналогичной мочевины, содержащей

фторадамантильный фрагмент [14], приблизительно на ~20°C, и ниже температуры плавления мочевины, содержащей хлорадамантильный фрагмент, на ~40°C [9]. Синтезированное соединение в этом ряду с самой высокой температурой плавления — это симметричная мочевина **6k** (218°C).

На рис. 3 представлена зависимость температуры плавления галогенсодержащих димочевин **4a–i** от количества метиленовых групп.

Бромадамантилдимочевины имеют более низкие температуры плавления, чем их аналоги, содержащие в узловом положении адамантана атом фтора. Однако наблюдается и аномальное падение температуры плавления фторадамантильной димочевины, содержащей 5 метиленовых мостиков между уреидными группами (112°C), которая ниже, чем температура плавления бромадамантилдимочевины **4d** (140°C).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные триэтиламин (BioUltra $\geq 99.5\%$, CAS 121-44-8), 1,2-диаминоэтан ($\geq 99\%$, CAS 107-15-3), 1,3-диаминопропан ($\geq 99\%$, CAS 109-76-2), 1,4-диаминобутан (99%, CAS 110-60-1), 1,5-диаминопентан ($\geq 97\%$, CAS 462-94-2), 1,6-диаминогексан (98%, CAS 124-09-4), 1,7-диаминогептан (98%, CAS 646-19-5), 1,8-диаминооктан (98%, CAS 373-44-4),

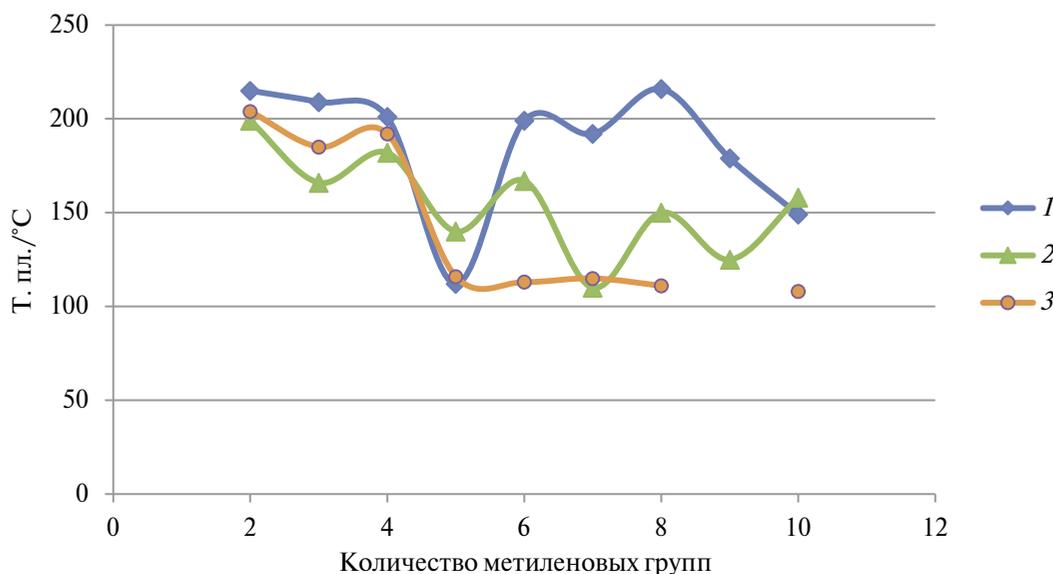


Рис. 3. Зависимость температуры плавления галогенсодержащих димочевин **4a–i** от количества метиленовых групп n : 1 – F-Ad-(димочевины) [14]; 2 – Br-Ad-(димочевины); 3 – Cl-Ad-(димочевины) [9]

1,9-диаминононан (98%, CAS 646-24-2), 1,10-диаминодекан (97%, CAS 646-25-3) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (98%) производства фирмы «Sigma-Aldrich» использовали без очистки. 2-Фторанилин (99%, CAS 348-54-9), 3-фторанилин (98%, CAS 372-19-0), 4-фторанилин (99%, CAS 371-40-4), 2,4-дифторанилин (99%, CAS 367-25-9), 2,6-дифторанилин (98%, CAS 5509-65-9), 3,4-дифторанилин (98%, CAS 3861-11-1-4) производства фирмы AlfaAesar использовали без очистки. 3-Бром-1-адамантилкарбоновая кислота была получена по методике [15].

Коэффициент липофильности ($\log P$) рассчитан с помощью программы Molinspiration (<http://www.molinspiration.com>) © MolinspirationCheminformatics.

Строение полученных соединений подтверждали методами ЯМР ^1H спектроскопии и хроматомасс-спектрометрии, состав — элементным анализом. Масс-спектры регистрировали на хроматомасс-спектрометре «Agilent GC7820A/MSD5975» (Agilent Technologies, США) и «Advionexpression» (Advion Inc., США) в режиме fullscan (ESI). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на BrukerAvance 600 (Bruker Corporation, США) в растворителе ДМСО- d_6 ; химические сдвиги ^1H приведены относительно SiMe_4 . Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400» (Perkin-Elmer, США). Температуры плавления определены на приборе OptiMelt MPA100 (Stanford Research Systems, США).

Экспериментальный набор отражений получен на дифрактометре BrukerAPEXII, оснащенный двухкоординатным CCD детектором, с использованием излучения молибденового анода ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) и графитового монохроматора. Поглощение учтено эмпирически с помощью программы SADABS [15]. Структура была решена при помощи программ SHELXS и SHELXT [16, 17]. Все неводородные атомы локализованы в разностных синтезах электронной плотности и уточнены по F^2_{hkl} в анизотропном приближении при помощи комплексов программ XL и OLEX 2 [18]. Атомы водорода найдены геометрически и уточнены в изотропном приближении с ограничениями, примененными к длинам связей C-H

и N-H и эквивалентным параметрам смещения ($U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$; $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{N})$).

(3-Бромадамантан-1-ил)изоцианат (2). К смеси 5.0 г (0.019 моль) 3-бром-1-адамантилкарбоновой кислоты (**1**) и 1.95 г (0.019 моль) триэтиламина в 40 мл безводного толуола прикапывали в течение 30 мин 5.32 г (0.019 моль) ДФФА при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали до кипения и выдерживали 2 ч до полного прекращения выделения азота. Тoluол упаривали, продукт из реакционной массы извлекали безводным диэтиловым эфиром. Выход 4.6 г (93%), бесцветная жидкость, т.пл. 35–36°C. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 256 (1%, $[\text{M}]^+$), 215 (1%, $[\text{BrAd}]^+$), 176 (90%, $[\text{AdNCO}]^+$), 137 (80%, $[\text{Ad}]^+$). Найдено, %: C 51.62; H 5.53; N 5.42. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{FNO}$. Вычислено, %: C 51.58; H 5.51; N 5.47. M 256.14. Характеристики полученного изоцианата совпадают с приведенными в литературе [10].

1,1'-(Этан-1,2-диил)бис(3-(3-бромадамантан-1-ил)мочевина) (4a). К 200 мг (0.78 ммоль) (3-бромадамантан-1-ил)изоцианата (**2**) в 5 мл диэтилового эфира прибавляли 23 мг (0.39 ммоль) 1,2-диаминоэтана (**3a**). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 12 ч. После добавления 5 мл 1 н. HCl смесь перемешивали в течение 1 ч. Выпавший белый осадок отфильтровывали и промывали водой. Продукт очищали перекристаллизацией из этанола. Выход 101 мг (46%), т.пл. 199°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.09 с (4H, Ad), 1.59 с (4H, Ad), 1.73 с (8H, Ad), 1.97 с (4H, Ad), 2.21 с (8H, Ad), 2.95 с (4H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$), 5.75 уш.с (4H, 4NH). Найдено, %: C 50.39; H 6.36; N 9.74. $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 50.36; H 6.34; N 9.79. M 570.12.

1,1'-(Пропан-1,3-диил)бис(3-(3-бромадамантан-1-ил)мочевина) (4b). Получена аналогично соединению **4a** из 200 мг соединения **2** и 29 мг 1,3-диаминопропана (**3b**). Выход 90 мг (39%), т.пл. 166°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.39 т (2H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$, J 6.7 Гц), 1.61 д (8H, Ad, J 19.2 Гц), 1.71 д (4H, Ad, J 11.8 Гц), 1.83 д (4H, Ad, J 18.0 Гц), 1.97 д (8H, Ad, J 12.0 Гц), 2.14 с (4H, Ad), 2.93с (4H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$), 5.71с (2H, 2NH-Ad), 5.79 с (2H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$). Найдено, %: C 51.25; H 6.55; N 9.49. $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 51.21; H 6.53; N 9.55. M 584.14

1,1'- (Бутан-1,4-диил)бис(3-(3-бромадамантан-1-ил)мочевина) (4c). Получена аналогично соединению **4a** из 200 мг соединения **2** и 34 мг 1,4-диаминобутана (**3c**). Выход 84 мг (36%), т.пл. 182°С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.30 с (4H, Ad), 1.58 с (8H, Ad), 1.44 д (4H, Ad, J 3.0 Гц), 1.68 т (4H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH, J 10.4 Гц), 1.96 д (4H, Ad, J 12.1 Гц), 2.14 с (8H, Ad), 2.76 с (4H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH), 5.71 с (4H, 4NH). Найдено, %: С 52.06; Н 6.73; N 9.28. C₂₆H₄₀Br₂N₄O₂. Вычислено, %: С 52.01; Н 6.72; N 9.33. M 598.15.

1,1'- (Пентан-1,5-диил)бис(3-(3-бромадамантан-1-ил)мочевина) (4d). Получена аналогично соединению **4a** из 204 мг соединения **2** и 40 мг 1,5-диаминопентана (**3d**). Выход 90 мг (38%), т.пл. 140°С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.19–1.34 м (6H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH), 1.35 д (4H, Ad, J 7.1 Гц), 1.50–1.76 м (8H, Ad), 1.96 д (4H, Ad, J 11.9 Гц), 2.10–2.29 м (12H, Ad), 2.92 т (4H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH, J 6.8 Гц), 5.69 уш.с (4H, 4NH). Найдено, %: С 52.82; Н 6.90; N 9.07. C₂₇H₄₂Br₂N₄O₂. Вычислено, %: С 52.78; Н 6.89; N 9.12. M 614.27.

1,1'- (Гексан-1,6-диил)бис(3-(3-бромадамантан-1-ил)мочевина) (4e). Получена аналогично соединению **4a** из 200 мг соединения **2** и 45 мг 1,6-диаминогексана (**3e**). Выход 110 мг (45%), т.пл. 167°С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.18–1.36м (4H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH), 1.58 с (4H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH), 1.70 д (4H, Ad, J 11.7 Гц), 1.96 д (8H, Ad, J 12.0 Гц), 2.21 с (8H, Ad), 2.53с (4H, Ad), 2.76 с (4H, Ad), 2.93 кв (4H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH, J 6.2 Гц), 5.70 д (4H, 4NH, J 8.6 Гц). Найдено, %: С 53.54; Н 7.08; N 8.86. C₂₈H₄₄Br₂N₄O₂. Вычислено, %: С 53.51; Н 7.06; N 8.91. M 628.49.

1,1'- (Гептан-1,7-диил)бис(3-(3-бромадамантан-1-ил)мочевина) (4f). Получена аналогично соединению **4a** из 200 мг соединения **2** и 51 мг 1,7-диаминогептана (**3f**). Выход 126 мг (50%), т.пл. 110°С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.26 т.кв (6H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH, J 15.0, 8.5 Гц), 1.47–1.62м (4H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH), 1.64–1.88 м (8H, Ad), 1.96 д (8H, Ad, J 11.9 Гц), 2.09–2.29 м (4H, Ad), 2.53 с (4H, Ad), 2.74 кв (4H, Ad, J 6.9 Гц), 2.91 д (4H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-

NH, J 8.5 Гц), 5.71–5.75 м (4H, 4NH). Найдено, %: С 54.24; Н 7.26; N 8.66. C₂₉H₄₆Br₂N₄O₂. Вычислено, %: С 54.21; Н 7.22; N 8.72. M 642.52.

1,1'- (Октан-1,8-диил)бис(3-(3-бромадамантан-1-ил)мочевина) (4g). Получена аналогично соединению **4a** из 200 мг соединения **2** и 56 мг 1,8-диаминооктана (**3g**). Выход 134 мг (53%), т.пл. 150°С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.25 с (8H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH), 1.31 д.д (4H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH, J 7.6 Гц), 1.50–1.66 м (4H, Ad), 1.68 с (4H, Ad), 1.71 с (4H, Ad), 1.96 д (8H, Ad, J 12.0 Гц), 2.09–2.29м (4H, Ad), 2.76 кв (4H, Ad, J 6.9 Гц), 2.91д (4H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH, J 6.8 Гц), 5.73 уш.с (4H, 4NH). Найдено, %: С 54.92; Н 7.39; N 8.47. C₃₀H₄₈Br₂N₄O₂. Вычислено, %: С 54.88; Н 7.37; N 8.53. M 656.55.

1,1'- (Нонан-1,9-диил)бис(3-(3-бромадамантан-1-ил)мочевина) (4h). Получена аналогично соединению **4a** из 200 мг соединения **2** и 62 мг 1,9-диаминононана (**3h**). Выход 138 мг (52%), т.пл. 125°С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.32 с (6H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.49–1.67 м (4H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH), 1.69 д (4H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH, J 12.0 Гц), 1.76–1.88 м (4H, Ad), 1.96 д (8H, Ad, J 12.0 Гц), 2.14 с (4H, Ad), 2.21с (8H, Ad), 2.75 кв (4H, Ad, J 7.1 Гц), 2.92 кв (4H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH, J 6.1 Гц), 5.70–5.80 м (4H, 4NH). Найдено, %: С 55.55; Н 7.53; N 8.33. C₃₁H₅₀Br₂N₄O₂. Вычислено, %: С 55.53; Н 7.52; N 8.36. M 670.58.

1,1'- (Декан-1,10-диил)бис(3-(3-бромадамантан-1-ил)мочевина) (4i). Получена аналогично соединению **4a** из 200 мг соединения **2** и 67 мг 1,10-диаминодекана (**3i**). Выход 160 мг (60%), т.пл. 158°С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.25с (8H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.34 д (4H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH, J 8.0 Гц), 1.53 с (4H, Ad), 1.58 с (8H, Ad), 1.69 д (4H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH, J 11.9 Гц), 1.96 д (4H, Ad, J 12.0 Гц), 2.15 д (8H, Ad, J 6.9 Гц), 2.21 с (4H, Ad), 2.92 кв (4H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-

$\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—NH}$, J 5.9 Гц), 5.68 д (4Н, 4NH, J 11.4 Гц). Найдено, %: С 56.18; Н 7.68; N 8.12. $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 56.14; Н 7.66; N 8.18. M 684.60.

4-((4-(3-(3-Бромадамантан-1-ил)уреидо)циклогексил)окси)бензойная кислота (4j). Получена аналогично соединению **4a** из 200 мг соединения **2** и 183 мг *транс*-4-(циклогексил)окси)бензойной кислоты (**3j**). Выход 207 мг (54%), т.пл. 200°С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.78 с (4Н, 2 CH_2 циклогекс.), 1.51 д.д (2Н, Ad, J 25.2, 13.6 Гц), 1.67 д (4Н, Ad, J 11.6 Гц), 1.89–2.08 м (4Н, 2 CH_2 циклогекс.), 2.17 д (8Н, Ad, J 21.7 Гц), 3.01–3.12 м (1Н, СН циклогекс.), 5.78 с (1Н, NH-циклогекс.), 6.97–7.10 м (2Н, 2СН, аром.), 7.85 с (1Н, NH-Ad), 7.82–7.92 м (2Н, 2СН, аром.), 12.60 уш.с (1Н, COOH). Найдено, %: С 58.71; Н 6.37; N 5.35. $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{BrN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 58.66; Н 6.36; N 5.70. M 491.43.

1,3-бис(3-Бромадамантан-1-ил)мочевина (4k). К 200 мг (0.78 ммоль) (3-бромадамантан-1-ил)изоцианата (**2**) в 5 мл влажного ТГФ прибавляли 20 мкл DBU (**3k**). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем прибавляли 5 мл 1 н. HCl, смесь перемешивали в течение 1 ч. Выпавший белый осадок отфильтровывали и промывали водой. Продукт очищали перекристаллизацией из этанола. Выход 114 мг (60%), т.пл. 218°С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.49–1.73 м (8Н, Ad), 1.96 д (8Н, Ad, J 12.0 Гц), 2.17 д (12Н, Ad, J 20.4 Гц), 5.65 с (2Н, NH). Найдено, %: С 51.89; Н 6.23; N 5.71. $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 51.87; Н 6.22; N 5.76. M 486.28.

1-(3-Бромадамантан-1-ил)-3-(2-фторфенил)мочевина (4l). Получена аналогично соединению **4a** из 200 мг соединения **2** и 87 мг 2-фторанилина (**3l**). Выход 244 мг (85%), т.пл. 150°С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.59–1.66 м (4Н, Ad), 1.79 д (4Н, Ad, J 11.8 Гц), 2.05 д (2Н, Ad, J 11.9 Гц), 2.19 с (2Н, Ad), 2.25 д (2Н, Ad, J 2.9 Гц), 6.66 с (1Н, NH-Ad), 6.91 кв (1Н, Ph, J 7.5, 7.1 Гц), 7.06 т (1Н, Ph, J 7.7 Гц), 7.11–7.22 м (1Н, Ph), 8.06–8.20 м (1Н, NH, 1Н, 6(Н)-Ph). Найдено, %: С 55.63; Н 5.51; N 7.58. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrFN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 55.60; Н 5.49; N 7.63. M 367.26 ю

1-(3-Бромадамантан-1-ил)-3-(3-фторфенил)мочевина (4m). Получена аналогично соединению **4a** из 200 мг соединения **2** и 87 мг 3-фторанилина

(**3m**). Выход 156 мг (54%), т.пл. 135°С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.54–1.63 м (4Н, Ad), 1.79 д (4Н, Ad, J 11.8 Гц), 2.02 д (2Н, Ad, J 11.7 Гц), 2.13–2.26 м (2Н, Ad), 2.60 с (2Н, Ad), 6.24 с (1Н, NH-Ad), 6.97–7.13 м (2Н, Ph), 7.13–7.35 м (2Н, Ph), 8.26 с (1Н, NH-Ph). Найдено, %: С 55.62; Н 5.51; N 7.59. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrFN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 55.60; Н 5.49; N 7.63. M 367.26.

1-(3-Бромадамантан-1-ил)-3-(4-фторфенил)мочевина (4n). Получена аналогично соединению **4a** из 200 мг соединения **2** и 87 мг 4-фторанилина (**3n**). Выход 243 мг (85%), т.пл. 175°С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.57–1.65 м (4Н, Ad), 1.78 д (4Н, Ad, J 11.7 Гц), 2.04 д (2Н, Ad, J 11.9 Гц), 2.15–2.28 м (2Н, Ad), 2.61 с (2Н, Ad), 6.07 с (1Н, NH-Ad), 6.97–7.13 м (2Н, Ph), 7.35 д.д.т (2Н, Ph, J 8.9, 6.2, 3.1 Гц), 8.31 с (1Н, NH-Ph). Найдено, %: С 55.62; Н 5.52; N 7.59. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrFN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 55.60; Н 5.49; N 7.63. M 367.26.

1-(3-Бромадамантан-1-ил)-3-(2,4-дифторфенил)мочевина (4o). Получена аналогично соединению **4a** из 200 мг соединения **2** и 100 мг 2,4-дифторанилина (**3o**). Выход 230 мг (77%), т.пл. 165°С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.62 д (2Н, Ad, J 2.9 Гц), 1.78 д (2Н, Ad, J 11.8 Гц), 2.04 д (2Н, Ad, J 11.8 Гц), 2.21 д.д (8Н, Ad, J 20.4, 3.0 Гц), 6.59 с (1Н, NH-Ad), 6.89–7.04 м (1Н, Ph), 7.23 д.д.д (1Н, Ph, J 11.7, 8.9, 2.9 Гц), 8.00–8.15 м (1Н, NH-Ph, 1Н, 6Н-Ph). Найдено, %: С 53.04; Н 4.98; N 7.22. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrF}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 53.00; Н 4.97; N 7.27. M 385.25.

1-(3-Бромадамантан-1-ил)-3-(2,6-дифторфенил)мочевина (4p). Получена аналогично соединению **4a** из 200 мг соединения **2** и 100 мг 2,6-дифторанилина (**3p**). Выход 137 мг (46%), т.пл. 165°С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.53–1.73 м (4Н, Ad), 1.78 д (4Н, Ad, J 10.2 Гц), 1.99 д.д (4Н, Ad, J 20.0, 11.7 Гц), 2.20 д (2Н, Ad, J 17.8 Гц), 6.35 с (1Н, NH-Ad), 7.00–7.31 м (3Н, Ph), 7.71 с (1Н, NH-Ph). Найдено, %: С 53.03; Н 4.98; N 7.23. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrF}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 53.00; Н 4.97; N 7.27. M 385.25.

1-(3-Бромадамантан-1-ил)-3-(3,4-дифторфенил)мочевина (4q). Получена аналогично соединению **4a** из 200 мг соединения **2** и 100 мг 3,4-дифторанилина (**3q**). Выход 241 мг (81%), т.пл. 146°С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.53–1.72 м (4Н, Ad), 1.79 д (4Н, Ad, J 11.2 Гц), 2.03 д (2Н, Ad, J 11.9 Гц), 2.10–2.32 м (4Н, Ad), 6.24 с (1Н, NH-Ad), 6.89–7.01 м (1Н, Ph), 7.12–7.44 м (1Н, Ph), 7.61 д.д.д (1Н,

Ph, *J* 13.8, 7.5, 2.6 Гц), 8.66 с (1H, NH–Ph). Найдено, %: С 53.02; Н 4.99; N 7.23. C₁₇H₁₉BrF₂N₂O. Вычислено, %: С 53.00; Н 4.97; N 7.27. *M* 385.25.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые получена серия 1,3-дизамещенных мочевины, содержащих бромзамещенный адамантовый фрагмент в качестве липофильной группы. Температура плавления синтезированных соединений находится ниже уровня температуры плавления их аналогов, содержащих атом фтора, на ~40°С. Полученные соединения будут исследованы в качестве ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы человека sEH.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 21-73-20123.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Борис Павлович Гладких, ORCID ID:0000-0001-6271-0479

Владимир Сергеевич Дьяченко, ORCID ID: 000-0002-6209-7106

Дмитрий Владимирович Данилов, ORCID ID: 0000-0001-8734-2617

Анна Константиновна Матюхина, ORCID ID: 0000-0002-2831-6838

Владимир Владимирович Бурмистров, ORCID ID: 0000-0002-8547-9166

Геннадий Михайлович Бутов, ORCID ID: 0000-0002-0839-4513

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Данилов Д.В., Дьяченко В.С., Бурмистров В.В., Бутов Г.М. *ЖОрХ*, **2022**, 58 (11), 1135–1144. [Danilov D.V., D'yachenko V.S., Burmistrov V.V., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, 58 (11), 1561-1568.] doi. 10.31857/S0514749222110015
2. Niu Tianyu, Zhao Xiaoqiang, Jiang Jing, Yan Haiyan, Li Yinghong, Tang Sheng, Li Yuhuan, Song Danqing *Molecules*. **2019**, 24 (5), 921. doi 10.3390/molecules24050921
3. Park Jin-Hee, Lee Ga-Eun, Lee So-Deok, Hien Tran Thi, Kim Sujin, Yang Jin Won, Cho Joong-Heui, Kang Keon-Wook, Kim Yong-Chul. *J. Med.Chem.* **2015**, 58 (5), 2114–2134. doi 10.1021/jm2012326
4. Telfer T.J., Liddell J.R., Duncan C., White A.R., Codd R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27 (8), 1698 – 1704. doi 10.1016/j.bmcl.2017.03.001
5. Hwang S.H., Wecksler A.T., Zhang G., Morisseau C., Nguyen L.V., Fu S.H., Hammock B.D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 3732–3737. doi 10.1016/j.bmcl.2013.05.011
6. Wagner K.M., McReynolds C.B., Schmidt W.K., Hammock B.D. *Pharmacol. Ther.* **2017**, 180, 62–76. doi 10.1016/j.pharmthera.2017.06.006
7. Inceoglu B., Jinks S.L., Ulu A., Hegedus C.M., Georgi K., Schmelzer K.R., Wagner K., Jones P.D., Morisseau C., Hammock B.D. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2008**, 105, 18901–18906. doi 10.1073/pnas.0809765105
8. Fleming I., Rueben A., Popp R., Fisslthaler B., Schrodt S., Sander A., Haendeler J., Falck J.R., Morisseau C., Hammock B.D., Busse R. *Arterioscler. ThrombVasc. Biol.* **2007**, 27, 2612–2618. doi 10.1161/ATVBAHA.107.152074
9. Burmistrov V.V., Morisseau C., Harris T.R., Butov G.M., Hammock B.D. *Bioorg. Chem.* **2018**, 76, 510–527. doi 10.1016/j.bioorg.2017.12.024
10. Moiseev I.K., Doroshenko R.I., Mratkuzina T.A., Novikov S.S., *USSR Chem. Bull.* **1973**, 22, 51–54. doi 10.1007/bf00854113
11. Burmistrov V., Morisseau C., Lee K.S.S., Shihadih D.S., Harris T.R., Butov G.M., Hammock B.D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, 24, 2193. doi 10.1016/j.bmcl.2014.03.016
12. Hwang S.H., Wecksler A.T., Zhang G., Morisseau C., Nguyen L.V., Fu S.H., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 3732. doi 10.1016/j.bmcl.2013.05.011
13. Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Дьяченко В.С., *ЖОрХ*, **2017**, 53, 965–968. [Butov G.M., Burmistrov V.V., D'yachenko V.S., *Russ. J. Org. Chem.*, **2017**, 53, 977–980.] doi 10.1134/S107042801707003X
14. Гладких Б.П., Данилов Д.В., Дьяченко В.С., Бурмистров В.В., Бутов Г.М., Новаков И.А. *Изв. АН сер. хим.* **2022**, 9, 1998–2005. [Gladkikh B.P., Danilov D.V., D'yachenko V.S., Burmistrov V.V., Butov G.M., Novakov I.A. *Russ. Chem. Bull. (Engl. Transl.)*, **2022**, 9, 1998–2005.] doi 10.1007/s11172-022-3620-1
15. Sheldrick G.M., SADABS. Program for Empirical X-ray Absorption Correction, Bruker-Nonius, 1990–2004.
16. Sheldrick, G.M. *Acta Cryst.* **2008**, A64, 112–122. doi.10.1107/S0108767307043930
17. Sheldrick, G.M. *Acta Cryst.* **2015**, A71, 3–8. doi 10.1107/S2053273314026370
18. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J. *J. Appl. Cryst.* **2009**, 42, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726

**Synthesis and Properties of 1,3-Disubstituted Ureas
and Their Isosteric Analogues Containing Polycyclic Fragments.
XVII. 1-[(3-Bromadamantan-1-yl)]-3-*R*-Ureas
and Symmetric Diureas**

**B. P. Gladkikh^a, V. S. D'yachenko^a, D. V. Danilov^a, A. K. Matyukhina^b,
V. V. Burmistrov^a, and G. M. Butov^{a, c, *}**

^a *Volgograd state technical university (VSTU), prosp. Lenina 28, Volgograd, 400005 Russia*

^b *Institute of General and Inorganic Chemistry. N.S. Kurnakov RAS,
Leninskii prosp. 31, Moscow, 119991 Russia*

^c *Volzhsky polytechnic institute (branch) VSTU, ul. Engelsa 42a, Volzhsky, 404121 Russia*

**e-mail: butov@post.volpi.ru*

Received June 14, 2022; revised June 25, 2022; accepted June 26, 2022

A series of 1,3-disubstituted ureas and diureas was synthesized by the reaction of (3-bromoadamantan-1-yl) isocyanate with aliphatic diamines, fluorine-containing anilines, and trans-4-amino-(cyclohexyloxy)benzoic acid in 36–85% yields. Hydrolysis of (3-bromoadamantan-1-yl)isocyanate in the presence of catalytic amounts of DBU afforded symmetrical 1,3-bis-((3-bromadamantan-1-yl)urea in 60% yield. are promising inhibitors of human soluble epoxide hydrolase hsEH.

Keywords: adamantane, isocyanate, bromine, bromadamantane, soluble epoxide hydrolase, hsEH

КАРБОНИЛИРОВАНИЕ И ДРУГИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ПОЛИФТОРБЕНЗОЦИКЛОБУТЕНОЛОВ В СУПЕРКИСЛОТАХ

© 2024 г. С. Ван^{a, b}, Я. В. Зонов^{a, b, *}, В. М. Карпов^a, Т. В. Меженкова^a

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

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

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

Поступила в редакцию 29.07.2022 г.

После доработки 10.08.2022 г.

Принята к публикации 11.08.2022 г.

Выполнено кислотнo-катализируемое карбонилирование ряда полифторированных бензоциклобутен-1-олов, а также циклических сульфoэфиров бензоциклобутен-1,2-диолов в реакции с монооксидом углерода. Оценена эффективность использования TfOH и FSO₃H–SbF₅ в качестве кислотных систем. Получены как продукты присоединения CO с сохранением четырехчленного цикла — соответствующие карбоновые кислоты, так и продукты карбонилирования, сопровождающегося превращениями цикла (раскрытием цикла, раскрытием цикла с последующей гетероциклизацией с образованием производных изохромена, расширением до пятичленного цикла). В ряде случаев также наблюдалось образование полициклических димерных продуктов.

Ключевые слова: карбонилирование, спирты, карбоновые кислоты, полифторированные бензоциклобутены, фторсульфоновая кислота, трифторметансульфоновая кислота, пятифтористая сурьма

DOI: 10.31857/S0514749224010031, EDN: ENSBKJ

ВВЕДЕНИЕ

Фторорганические соединения важны для фундаментальной и прикладной органической химии [1–3], особенно в материаловедении, биомедицине и сельском хозяйстве [1–9]. Потребность во фторорганических соединениях стимулирует разработку новых методов их синтеза. Ранее нами впервые было осуществлено карбонилирование фторуглеродов на примере реакции полифторбензоциклобутенов с окисью углерода в среде SbF₅ [10, 11]. Показано, что полифторбензоциклобутен-1-оны также карбонируются в данной системе [12]. Эти превращения сопровождаются необратимыми трансформациями четырехчленного цикла, приводящими в зависимости от структуры субстрата к полифторированным 2-арилалкенил-

карбоновым кислотам, индан-2-онам, изохроменам, при этом продукты карбонилирования с сохранением четырехчленного цикла не были получены. Полифторированные бензоциклобутен-1-олы, вероятно, также могут взаимодействовать с CO в кислотных системах с образованием соответствующих бензоциклобутен-1-ильных катионов. Сведений о кислотнo-катализируемом карбонилировании бензоциклобутен-1-олов в литературе нами не найдено, единственным примером карбонилирования с участием бензоциклобутен-1-олов является расширение четырехчленного цикла силиловых эфиров 1-циклопропилбензоциклобутен-1-олов, катализируемое (RhCl(CO)₂)₂ [13].

В связи с этим с целью выяснения возможности и общих закономерностей карбонилирования

полифторированных бензоциклобутен-1-олов в кислотных системах в настоящей работе изучено взаимодействие ряда полифторированных бензоциклобутен-1-олов и -1,2-диолов с CO в среде таких кислот, как CF₃SO₃H (TfOH) и FSO₃H–SbF₅.

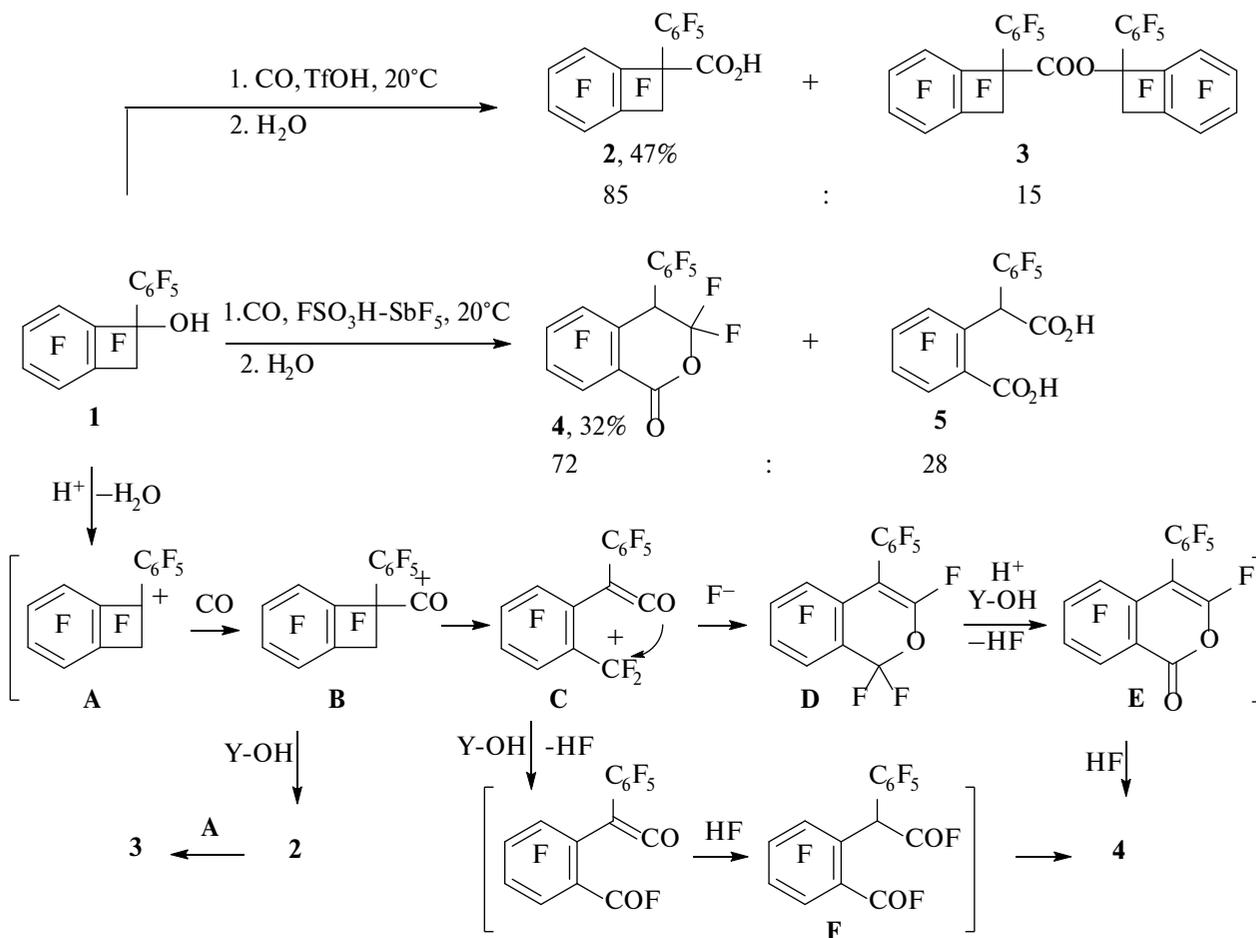
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что фенилбензоциклобутенол **1** реагирует с CO в среде TfOH при комнатной температуре и атмосферном давлении без раскрытия четырехчленного цикла с образованием, после гидролиза реакционной смеси, кислоты **2** в качестве основного продукта (схема 1). Кроме того, реакционная смесь содержит сложный ее эфир **3**, содержащий остатки исходного спирта **1** и кислоты **2**. Увеличение выдержки не приводит к снижению содержания последнего, возможно, это является результатом установившегося равновесия между карбонилированной и некарбонилированной

формами. Карбонилирование соединения **1** в среде FSO₃H–SbF₅ протекает с разрывом связи C(1)–C(2) четырехчленного цикла; в результате после гидролиза образуется смесь, содержащая в основном изохроманон **4** и кислоту **5** (схема 1). Следует отметить, что кислота **5** в малых количествах образуется и при карбонилировании в среде TfOH, однако ее содержание незначительно даже при существенно большей выдержке.

Превращение спирта **1** в соединения **2–5**, по-видимому, протекает по пути, представленному на схеме 1. При протонировании соединения **1** генерируется катион **A**, отщепившаяся молекула воды, наряду с TfOH и FSO₃H, служит источником O-нуклеофильных частиц (Y-OH), участвующих в последующих превращениях. Катион **A** взаимодействует с молекулой CO с образованием ацильного катиона **B**. В среде TfOH его взаимодействие с содержащимися в среде O-нуклеофилами приво-

Схема 1

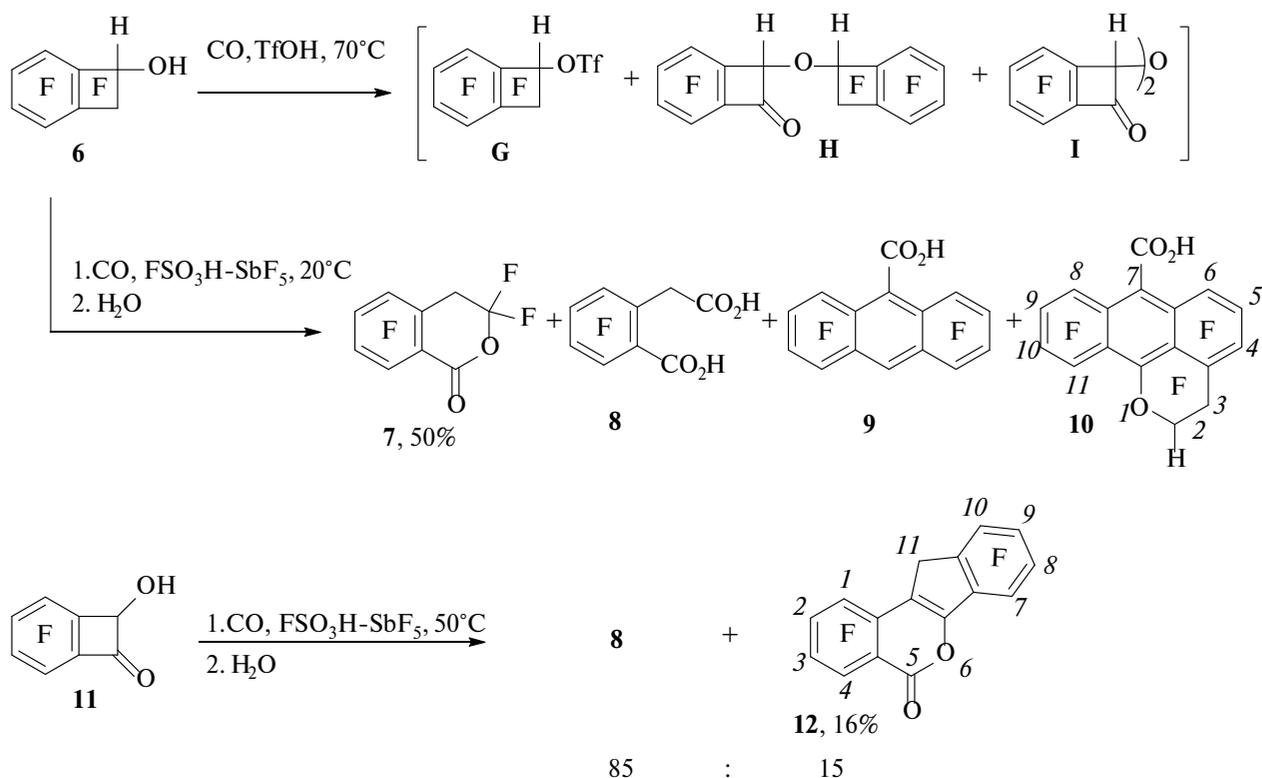


дит в итоге к кислоте **2** (образование ее смешанных ангидридов типа RCOOTf также возможно, но для простоты не рассматривается), а ее реакция с катионом **A** дает сложный эфир **3**. В гораздо более кислой и, вероятно, менее нуклеофильной системе ($\text{FSO}_3\text{H}-\text{SbF}_5$) присоединение нуклеофилов к катиону **B** происходит медленнее или/и легко протекает обратный процесс. В итоге происходит раскрытие четырехчленного цикла с образованием катиона **C**. Для его последующих превращений можно предложить путь, включающий гетероциклизацию в изохромен **D**, превращение CF_2 группы в карбонильную в результате генерации карбокатиона и его взаимодействия с содержащимися в среде O -нуклеофилами, что приводит к изохромену **E**. Присоединение HF по двойной связи изохромена **E** дает продукт **4**. Данная схема превращения четырехчленного цикла с образованием производных изохромена аналогична предложенным ранее схемам [10, 11]. Аргументом в ее пользу может служить присутствие небольших количеств изохромена **E** в продуктах реакции. В то же время нельзя исключить, что изохроманон **4** является продуктом циклизации дифторангида **F**, который может получаться из интерме-

данта **C** в результате реакции его катионного центра с содержащимися в среде O -нуклеофилами и присоединения выделяющейся при этом HF по кетонному фрагменту. Аналогичная циклизация дифторангидридов полифторгомофталевых кислот была предложена [14] в качестве пути образования перфторированных изохроман-1-она и 4-метилизохроман-1-она. Образование кислоты в рассматриваемой реакции соединения **5** может являться следствием гидролитических превращений в процессе водной обработки любого из продуктов раскрытия четырехчленного цикла, присутствующих в реакционной массе, в том числе продукта **4** или его ациклического предшественника **F**.

Бензоциклобутенон **6** не взаимодействует с CO в среде TfOH даже при 70°C . Вероятно, кислотности среды недостаточно для эффективного образования катиона в результате отщепления группы OH . В этих условиях в значительной степени происходит превращение группы CF_2 в карбонильную группу, полученная реакционная смесь, по-видимому, состоит в основном из трифторметансульфоната **G**, простых эфиров **H** и **I**, наряду с исходным спиртом **6** (схема 2).

Схема 2



В среде $\text{FSO}_3\text{H}-\text{SbF}_5$ карбонилирование спирта **6** протекает при комнатной температуре. Как и в случае спирта **1**, оно сопровождается раскрытием четырехчленного цикла, а также превращением группы CF_2 в карбонильную с образованием двух основных соединений — изохроманона **7** и гомофталевой кислоты **8**. Кроме того, в реакционной смеси присутствуют заметные количества антраценкарбоновых кислот **9** и **10**. С уменьшением количества $\text{FSO}_3\text{H}-\text{SbF}_5$ содержание кислот **9** и **10** увеличивается (схема 2). Образование соединений **7** и **8** может быть объяснено превращениями аналогичными приведенным на схеме 1 для образования продуктов **4** и **5**, соответственно.

В образовании полициклических соединений **9** и **10**, по-видимому, принимают участие некие промежуточные продукты карбонилирования, поскольку в отсутствие CO в аналогичных условиях соединения **9** и **10** не получаются, однако механизм процесса неясен. Возможно, его основные стадии близки к превращениям, происходящим, например, при димеризации перфторбензоциклобутена и получении производных антрацена из перфтор-1-(4-этилфенил)бензоциклобутена [15] в среде SbF_5 .

Гидроксикетон **11** реагирует с CO в среде $\text{FSO}_3\text{H}-\text{SbF}_5$ при небольшом нагревании, при этом основным направлением реакции также является раскрытие четырехчленного цикла. Смесь, полученная после гидролиза реакционной массы, содержит преимущественно кислоту **8** (схема 2). Вместе с ней образуется заметное количество тетрациклического соединения **12**, которое однако, в отличие от полициклических продуктов **9** и **10**, полученных из спирта **6** (схема 2), не содержит антраценового фрагмента. Продукт **12** содержит ровно в 2 раза больше атомов углерода, чем молекула исходного спирта **11**, однако образование соединения **12** включает стадию карбонилирования, поскольку в отсутствие CO в среде $\text{FSO}_3\text{H}-\text{SbF}_5$ в аналогичных условиях соединение **12** не образуется.

Карбонилирование бензоциклобутендиола **13** в среде $\text{FSO}_3\text{H}-\text{SbF}_5$ протекает с сильным осмолением, давая в качестве основного продукт присоединения CO с раскрытием четырехчленного цикла — кислоту **14**, но ее содержание в полученной

смеси продуктов невелико. Если в реакцию вместо диола **13** вводить полученный из него под действием олеума циклический сульфат **15**, то осмоления практически не происходит и селективно образуется соединение **14** (схема 3).

Карбонилирование трифторметилзамещенного сульфата **16** в аналогичных условиях протекает без раскрытия четырехчленного цикла с высокой региоселективностью. После водной обработки образуется бензоциклобутенкарбоновая кислота **17** в виде смеси диастереомеров (схема 3). Региоселективность карбонилирования определяется образованием более стабильного карбокатиона, не содержащего акцепторной трифторметильной группы у катионного центра. При повышении температуры до 65°C реакция сульфата **16** с CO в среде $\text{FSO}_3\text{H}-\text{SbF}_5$ приводит к продуктам трансформации четырехчленного цикла — кислоте **18** и инданону **19**. В отличие от реакции с сульфатом **15** в данном случае основным направлением превращений является не раскрытие, а расширение цикла.

Образование продуктов **18** и **19** (схема 3), вероятно, происходит в результате раскрытия четырехчленного цикла в ацильном катионе **J** с образованием катиона **K** и последующего замыкания в пятичленный цикл (также нельзя исключить возможность расширения четырехчленного цикла в результате 1,2-сдвига к карбокатионному центру катиона **J**). Подобные превращения ранее наблюдали для полифторированных бензоциклобутенов в системе $\text{CO}-\text{SbF}_5$ [11]. Далее присоединение двух молекул CO приводит к кетодикарбоновой кислоте **L**, которая в процессе водной обработки претерпевает полное декарбоксилирование, давая продукт **19**. Промежуточный катион **K**, по-видимому, также частично взаимодействует с O -нуклеофилами, содержащимися в реакционной среде, что приводит к образованию группы COCF_3 , в итоге после водной обработки образуется соединение **18**. Дестабилизирующим влиянием CF_3 -группы на катион **K**, вероятно, объясняются более жесткие условия реакции карбонилирования соединения **16**, чем незамещенного сульфата **15**, требуемые для раскрытия четырехчленного цикла.

Нельзя исключить и альтернативный вариант превращений сульфата **16**, приводящих к инданону
ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 60 № 1 2024

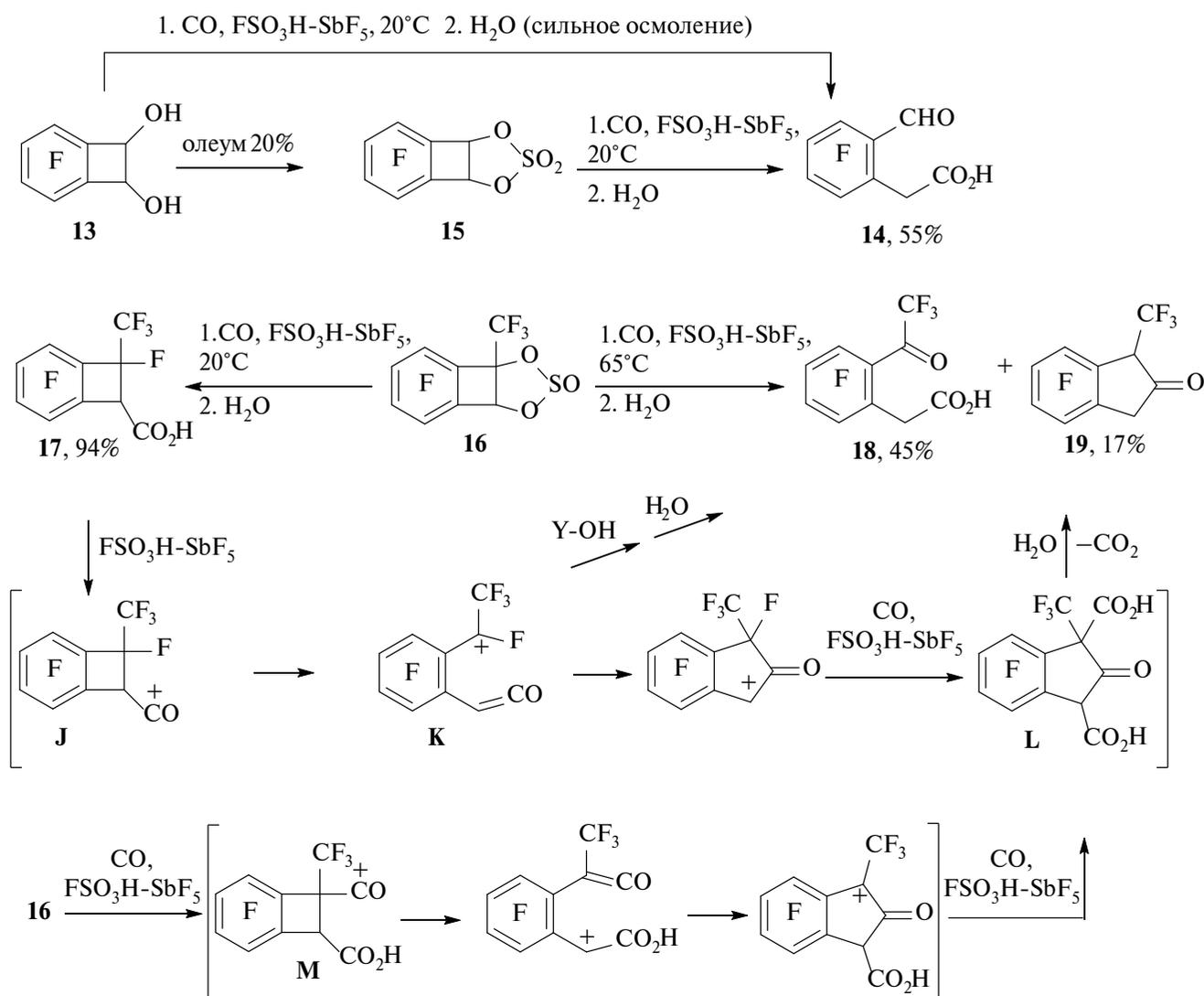
ну **19**, который включает присоединение двух молекул CO без расщепления четырехчленного цикла с образованием катиона **M**. Раскрытие цикла в катионе **M** с последующей рециклизацией и карбонилированием в итоге также приводит к интермедиату **L** и далее к инданону **19** (схема 3, нижняя строка).

Для соединений **14** и **18** возможна кольчато-цепная таутомерия (схема 4). Согласно данным ЯМР ^{19}F и ^1H растворов в CDCl_3 соединение **14** существует преимущественно в виде ациклического таумера **14** (соотношение таумеров **14** и **14a** равно 97 : 3), в то же время оба таумера соединения **18** присутствуют приблизительно в равном количестве, при этом их сигналы заметно ушире-

ны и не имеют тонкой структуры за счет обмена между формами. В растворах в CH_2Cl_2 несколько преобладает циклический таутомер **18a** (соотношение таумеров **18** и **18a** равно 40 : 60), при этом обменное уширение незначительно и позволяет записать спектр с тонкой структурой. Строение таумерам приписано на основании сигналов протонов CH_2 групп в спектрах ЯМР ^1H (один сигнал для ациклических таумеров и АВ-система для циклических таумеров).

Несмотря на значительное преобладание ациклического таумера, соединение **14** реагирует с PCl_5 , давая циклический продукт **20** (схема 4). Атом хлора в данном соединении легко подвергается нуклеофильному. Попытка выделения соеди-

Схема 3



нения **20** хроматографией на колонке с силикагелем с использованием в качестве элюента CHCl_3 , стабилизированного этанолом, привела к выделению только этоксипроизводного **21**. Метод хроматографии с использованием CHCl_3 без этанола также не позволяет выделить соединение **20**, вероятно, вследствие его разложения.

Состав и строение полученных соединений установлены на основании данных элементного анализа, масс-спектрометрии высокого разрешения, спектроскопии ИК, ЯМР ^{19}F и ^1H . Соединения **5** [16] и **8** [12] идентифицированы сравнением их спектров ЯМР ^{19}F и ^1H со спектрами стандартных образцов. Кислоты **10** в чистом виде выделить не удалось. В связи с этим реакцию смесь, содержащую кислоты **9** и **10**, вводили в реакцию с SOCl_2 , а затем с EtOH , в результате получена и охарактеризована смесь этиловых эфиров данных кислот **22** и **23** соответственно.

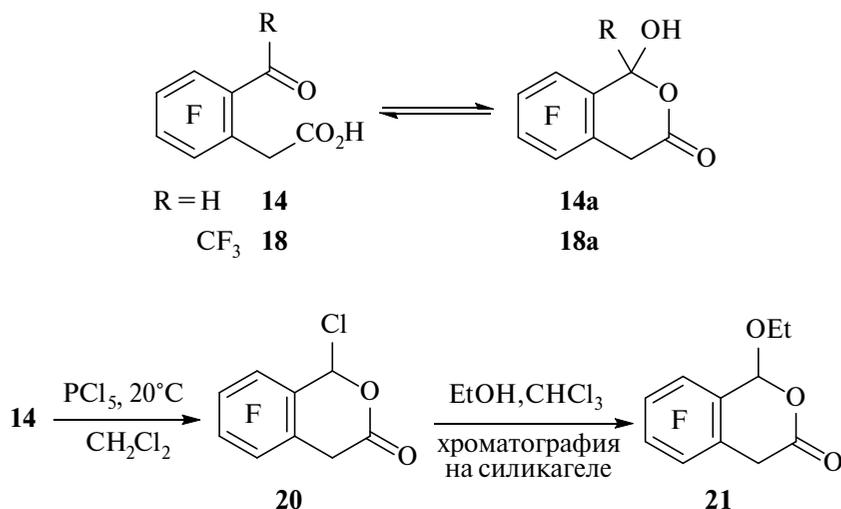
Строение сложному эфиру **3** приписано на основании молекулярной массы, определенной при ГХ-МС анализе, ИК-спектра, подтверждающего наличие сложноэфирной группы, и спектра ЯМР ^{19}F , который содержит сигналы двух гексафторбензоциклобутеновых фрагментов с характерной для CF_2 группы в четырехчленном цикле константой спин-спиновой взаимодействия (КССВ) $J_{\text{AB}}(\text{F}-\text{F}) \sim 200$ Гц [17]. В молекуле эфира **3** присутствуют 2 асимметрических центра, в результате этот эфир образуется в виде двух диастереомерных

форм. Строение предполагаемым продуктам **G**, **H** и **I** (схема 2) приписано на основании молекулярных масс, определенных при ГХ-МС анализе смеси продуктов, а также ИК спектра этой смеси, содержащего сигнал при 1801 см^{-1} , который соответствует группе $\text{C}=\text{O}$ в бензоциклобутеновом фрагменте, при этом отсутствуют сигналы $\text{C}=\text{O}$ в области менее 1800 см^{-1} , характерной для карбоксильных или сложноэфирных групп. Спектр ЯМР ^{19}F смеси продуктов подтверждает частичное превращение группы CF_2 в карбонильную, так соотношение суммарного сигнала всех атомов фтора в ароматических и CF_2 фрагментах (три АВ-системы δ 50–70 м.д., J_{AB} 205–207 Гц) равно 4 : 0.8. Эфиры **H** и **I**, так же как эфир **3**, присутствуют в виде двух диастереомеров с близкими характеристиками.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на спектрометре Bruker Vector 22 (ФРГ). Спектры ЯМР ^{19}F и ^1H записывали на приборе Bruker AV-300 (282.4 и 300 МГц) (ФРГ). Химические сдвиги приведены в слабое поле от C_6F_6 (^{19}F) и ТМС (^1H), внутренний стандарт — C_6F_6 , CHCl_3 (7.24 м.д.), ацетон- d_5 (2.04 м.д.), измеренные величины КССВ округлены с шагом в 0.5 Гц. Элементный состав соединений определяли с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения на приборе Thermo Electron Corporation DFS (ФРГ). ГХ-МС анализ проводили на приборе Hewlett-Packard G1081A (Agilent,

Схема 4



США), включающем газовый хроматограф HP 5890 серии II и масс-селективный детектор HP 5971 (ЭУ, 70 ЭВ). Элементный анализ выполняли на CHNS-анализаторе EA-3000 (Eurovector, S.p.A., Италия). Состав реакционных смесей устанавливали на основании данных ЯМР ^{19}F , если не указано иное. Для определения содержания соединений в смеси по данным ЯМР ^{19}F в качестве количественного внутреннего стандарта использовали $\text{C}_6\text{F}_5\text{CF}_3$.

Исходные соединения **1** [17], **6**, **13** [18], **11**, **15** и **16** [19] синтезированы по описанным в литературе методикам. В работе использовали смесь $\text{FSO}_3\text{H}-\text{SbF}_5$ в мольном соотношении 1 : 1. FSO_3H и TfOH — коммерческие продукты фирмы Sigma-Aldrich (чистота 99%). SbF_5 — промышленный продукт, который перед использованием дважды перегоняли, т. кип. 143–143.5°C. Остальные реактивы и растворители квалификации не ниже «ч.». Силикагель 60 (0.063–0.200 мм) фирмы Merck. CO получали реакцией HCOOH с H_2SO_4 и дополнительно очищали, пропуская через слой 96%-ной H_2SO_4 . Все реакции проводили в стеклянной посуде.

Взаимодействие перфтор-1-фенилбензоциклобутен-1-ола (1) с CO в TfOH . а. Смесь 0.72 г (1.83 ммоль) соединения **1** и 1.99 г (13.29 ммоль) TfOH интенсивно перемешивали в атмосфере CO в течение 7 ч при 20°C, переносили в 30 мл 5%-ной HCl , экстрагировали CH_2Cl_2 , сушили MgSO_4 . Экстракт содержал кислоту **2** и эфир **3** (смесь диастереомеров А : В, 60 : 40) в мольном соотношении 85 : 15 с общим содержанием в смеси продуктов ~90%. Отгоняли растворитель и возгоняли в вакууме (150°C, 3 мм рт.ст.), перекристаллизовывали из гексана, получали 0.35 г (выход 45%) кислоты **2**.

Перфтор-1-фенилбензоциклобутен-1-карбоновая кислота (2). Т.пл. 142–145°C (гексан). ИК спектр (КВг), ν , cm^{-1} : 1734 ($\text{C}=\text{O}$), 1524, 1504, 1489 [фторированное ароматическое (ФАР)]. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 11.2 уш.с (COOH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 1.2 м (2F, $\text{F}_{\text{мета}}$), 11.5 т.т (1F, $\text{F}_{\text{пара}}$), 15.9 д.д.д (1F, F^4), 19.2 д.д.д (1F, F^5), 22.4 м (2F, $\text{F}^{\text{орто}}$), 25.9 д.д.д.т (1F, F^3), 29.5 д.д.д.т (1F, F^6), 63.7 д.д.т (1F, $\text{F}_{\text{А}}$, Гц), 70.4 д.д.т (1F, $\text{F}_{\text{В}}$); $J_{\text{пара, мета}}$ 21 Гц, $J_{\text{пара, орто}}$ 3.5 Гц, $J_{\text{орто2А}}$ 11 Гц, $J_{\text{орто2В}}$ 3 Гц,

$J_{2\text{А}2\text{В}}$ 194 Гц, J_{23} 3.5 Гц, J_{34} 20 Гц, J_{35} 7.5 Гц, J_{36} 23 Гц, J_{45} 18 Гц, J_{46} 8 Гц, J_{56} 19 Гц. Найдено, %: С 42.52; Н 0.23; F 49.20. M^+ 421.9801. $\text{C}_{15}\text{HF}_{11}\text{O}_2$. Вычислено, %: С 42.68; Н 0.24; F 49.50. M 421.9795.

б. Аналогично предыдущему эксперименту из 0.29 г (0.73 ммоль) соединения **1** и 0.77 г (5.13 ммоль) TfOH получали при 20°C в течение 24 ч CH_2Cl_2 экстракт, который содержал соединения **2**, **3** (смесь диастереомеров А : В, 60 : 40) и соединение **5** в мольном соотношении 81 : 14 : 5. Экстракт промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . После отгонки растворителя получали 0.04 г вязкой массы, содержащей по данным ГХ-МС 90% эфира **3**. Водную часть подкисляли HCl до рН ~1, экстрагировали CH_2Cl_2 , сушили MgSO_4 , отгоняли растворитель, получали 0.18 смеси кислот **2** и **5** в соотношении 93 : 7, перекристаллизовывали из гексана, получали 0.145 г (выход 47%) кислоты **2**.

Перфтор-1-фенилбензоциклобутен-1-илперфтор-1-фенилбензоциклобутен-1-карбоксилат (3), смесь диастереомеров А и В, 60 : 40. Жидкость. ИК спектр (пленка), ν , cm^{-1} : 1740 ($\text{C}=\text{O}$). **Изомер А.** Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д. (из спектра смеси изомеров): 1.4 м (2F, $\text{F}_{\text{мета}}$), 1.9 м (2F, $\text{F}_{\text{мета}}$), 12.1 т.т (1F, $\text{F}_{\text{пара}}$, J_{21} , 3.5 Гц), 14.0 т.т (1F, $\text{F}_{\text{пара}}$, J_{21} , 4.5 Гц), 16.5 м (1F, Ar-F), 19.6 м (1F, Ar-F), 19.7 м (1F, Ar-F), 21.2 м (1F, Ar-F), 22.8 м (4F, $\text{F}^{\text{орто}}$), 26.4 м (1F, Ar-F), 26.7 м (1F, Ar-F), 28.7 м (1F, Ar-F), 37.0 м (1F, Ar-F), 60.0 д.м [1F, $\text{F}_{\text{А}}(\text{CF}_2)$, $J_{\text{АВ}}$ 196.5 Гц], 63.5 д.м [1F, $\text{F}_{\text{А}}(\text{CF}_2)$, $J_{\text{АВ}}$ 194 Гц], 67.1 д.м [1F, $\text{F}_{\text{А}}(\text{CF}_2)$, $J_{\text{АВ}}$ 196.5 Гц], 71.1 д.м [1F, $\text{F}_{\text{А}}(\text{CF}_2)$, $J_{\text{АВ}}$ 194 Гц]. Масс-спектр, m/z : 798 [M] $^+$. $\text{C}_{29}\text{F}_{22}\text{O}_2$. M 798. **Изомер В.** Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д. (из спектра смеси изомеров): 1.5 м (2F, $\text{F}_{\text{мета}}$), 2.0 м (2F, $\text{F}_{\text{мета}}$), 12.2 т.т (1F, $\text{F}_{\text{пара}}$, J_{21} , 3.5 Гц), 14.2 т.т (1F, $\text{F}_{\text{пара}}$, J_{21} , 4.5 Гц), 16.5 м (1F, Ar-F), 19.5 м (1F, Ar-F), 19.8 м (1F, Ar-F), 21.1 м (1F, Ar-F), 22.8 м (4F, $\text{F}^{\text{орто}}$), 26.3 м (1F, Ar-F), 26.7 м (1F, Ar-F), 28.6 м (1F, Ar-F), 37.6 м (1F, Ar-F), 60.3 д.м [1F, $\text{F}_{\text{А}}(\text{CF}_2)$, $J_{\text{АВ}}$ 196 Гц], 63.4 д.м [1F, $\text{F}_{\text{А}}(\text{CF}_2)$, $J_{\text{АВ}}$ 194 Гц], 66.7 д.м [1F, $\text{F}_{\text{А}}(\text{CF}_2)$, $J_{\text{АВ}}$ 196 Гц], 71.3 д.м [1F, $\text{F}_{\text{А}}(\text{CF}_2)$, $J_{\text{АВ}}$ 194 Гц]. Масс-спектр, m/z : 798 [M] $^+$. $\text{C}_{29}\text{F}_{22}\text{O}_2$. M 798.

Взаимодействие перфтор-1-фенилбензоциклобутен-1-ола (1) с CO в $\text{FSO}_3\text{H}-\text{SbF}_5$. Смесь 0.29 г (0.74 ммоль) соединения **1** и 0.97 г (3.06 ммоль)

смеси $\text{FSO}_3\text{H}-\text{SbF}_5$ интенсивно перемешивали в атмосфере CO в течение 3 ч при 20°C , переносили в 10 мл 5%-ной HCl , экстрагировали CH_2Cl_2 . Экстракт содержал соединения **4** и **5** в соотношении 72 : 28 с общим содержанием в смеси продуктов $\sim 85\%$. Экстракт промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , сушили MgSO_4 , отгоняли растворитель, возгоняли в вакууме (100°C , 1 мм рт.ст.), перекристаллизовывали из гексана, получали 0.10 г (выход 32%) соединения **4**.

4-(Пентафторфенил)-3,3,5,6,7,8-гексафторизохроман-1-он (4). Т.пл. $148.5-149.5^\circ\text{C}$ (гексан). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 2966 (CH); 1794 (C=O); 1525, 1504 (ФАР). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 5.31 д (H^4 , $J_{\text{H(4)F(3A)}}$ 6 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 2.8 м (2F, $F^{\text{мета}}$), 12.3 д.д.д (1F, F^7), 12.8 т.т (1F, $F^{\text{пара}}$), 20.8 д.д.д (1F, F^6), 21.4 м (2F, $F^{\text{орт}}$), 22.1 д.д.д (1F, F^5), 31.4 д.д.д (1F, F^8), 87.7 д.т (1F, F^3_{B}), 100.2 д.д.т (1F, F^3_{A}); $J_{\text{пара, мета}}$ 21 Гц, $J_{\text{пара, орто}}$ 3.5 Гц, $J_{\text{орто3A}}$ 2 Гц, $J_{\text{орто3B}}$ 3 Гц, J_{3A3B} 156.5 Гц, $J_{\text{H(4)F(3A)}}$ 6 Гц, J_{56} 21 Гц, J_{57} 4.5 Гц, J_{58} 13.5 Гц, J_{67} 20 Гц, J_{68} 12.5 Гц, J_{78} 20.5 Гц. Масс-спектр, m/z : 421.979 [M] $^+$. Найдено, %: С 42.62; Н 0.55; F 49.91. $\text{C}_{15}\text{H}_1\text{F}_{11}\text{O}_2$. Вычислено, %: С 42.68; Н 0.24; F 49.50. M 421.9795.

Взаимодействие 2,2,3,4,5,6-гексафторбензоциклобутен-1-ола (6) с CO в TfOH. Смесь 0.30 г (1.32 ммоль) соединения **6** и 1.01 г (6.73 ммоль) TfOH интенсивно перемешивали в атмосфере CO в течение 2.5 ч при 70°C , переносили в 10 мл 5%-ной HCl , экстрагировали CH_2Cl_2 , сушили MgSO_4 , отгоняли растворитель, получали 0.29 г смеси, содержащей (ГХ-МС) 1% исходного спирта, 20% сульфоната **G** (M 360), 29% эфира **H** (M 416, 2 диастереомера, $\sim 1 : 1$), 49% эфира **I** ($[M-\text{CO}]$ 366, 2 диастереомера, $\sim 1 : 1$).

Взаимодействие 2,2,3,4,5,6-гексафторбензоциклобутен-1-ола (6) с CO в $\text{FSO}_3\text{H}-\text{SbF}_5$. а. Смесь 0.32 г (1.40 ммоль) соединения **6** и 1.77 г (5.59 ммоль) смеси $\text{FSO}_3\text{H}-\text{SbF}_5$ интенсивно перемешивали в атмосфере CO в течение 6 ч при 20°C , переносили в 10 мл 5%-ной HCl , экстрагировали CH_2Cl_2 , затем Et_2O , сушили MgSO_4 . Эфирный экстракт содержал 68 мг кислоты **8**. CH_2Cl_2 экстракт, содержащий соединения **7**, **9** и **10** в мольном соотношении 88 : 9 : 3 с общим содержанием в смеси продуктов $\sim 90\%$, промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , отгоняли растворитель,

хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент — смесь $\text{CHCl}_3-\text{CCl}_4$, 1 : 1), возгоняли в вакууме (95°C , 20 мм рт.ст.), получали 0.18 г соединения **7** (выход 50%).

3,3,5,6,7,8-Гексафторизохроман-1-он (7). Т.пл. $75.5-77.5^\circ\text{C}$. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 2949 (CH); 1772 (C=O); 1520, 1502 (ФАР). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.59 т (2H, H^4 , $J_{\text{H(4)F(3)}}$ 9 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 9.7 д.д.д.т (1F, F^7), 19.9 д.д.д (1F, F^6), 20.9 д.д.д.т (1F, F^5), 30.1 д.д.д (1F, F^8), 94.5 т (2F, F^3); $J_{\text{H(4)F(3)}}$ 9 Гц, $J_{\text{H(4)F(5)}}$ 1.5 Гц, $J_{\text{H(4)F(7)}}$ 1.5 Гц, J_{56} 21 Гц, J_{57} 3 Гц, J_{58} 14 Гц, J_{67} 20 Гц, J_{68} 12.5 Гц, J_{78} 20 Гц. Масс-спектр, m/z : 255.9955 [M] $^+$. $\text{C}_9\text{H}_2\text{F}_6\text{O}_2$. M 255.9954.

б. Аналогично эксперименту а из 0.40 г (1.75 ммоль) соединения **6** и 1.14 г (3.60 ммоль) смеси $\text{FSO}_3\text{H}-\text{SbF}_5$ получали при 20°C в течение 6 ч в эфирном экстракте 64 мг кислоты **8**, в CH_2Cl_2 экстракте — соединения **7**, **9** и **10** в мольном соотношении 73 : 19 : 8 с общим содержанием в смеси продуктов $\sim 75\%$. CH_2Cl_2 экстракт промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , отгоняли растворитель, получали 0.27 г смеси, содержащей $\sim 60\%$ соединения **7**, наряду с неидентифицированными продуктами. Водную часть подкисляли HCl до pH ~ 1 , экстрагировали Et_2O , сушили MgSO_4 , отгоняли растворитель, получали 92 мг смеси, содержащей кислоты **9** и **10** в соотношении 68 : 32. К смеси прибавляли 0.5 мл SOCl_2 и 1 каплю ДМФА, нагревали 14 ч при 75°C , затем SOCl_2 отгоняли в вакууме. Прибавляли 1.5 мл EtOH и нагревали 10 ч при 70°C , затем отгоняли EtOH , прибавляли 5 мл воды и экстрагировали CH_2Cl_2 , отгоняли растворитель, хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент — смесь $\text{CHCl}_3-\text{CCl}_4$, 1 : 1), после возгонки в вакууме (140°C , 1 мм рт.ст.) получали 41 мг смеси эфиров **22** и **23** в соотношении 70 : 30.

в. Повторяли эксперимент б. Промывали CCl_4 (10 мл) на фильтре смесь продуктов **7**, **9** и **10**, полученную после отгонки растворителя из CH_2Cl_2 экстракта, получали 17 мг кристаллов кислоты **9** (выход 3%).

1,2,3,4,5,6,7,8-Октафторантрацен-9-карбоновая кислота (9). Т.пл. $231.5-234.5^\circ\text{C}$ (с разл.). ИК ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 60 № 1 2024

спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1724 (C=O), 1496, 1473 (ФАР). Спектр ЯМР ^1H [(CD₃)₂CO], δ , м.д.: 5.5 уш.с (1H, COOH), 8.9 с (1H, H¹⁰). Спектр ЯМР ^{19}F [(CD₃)₂CO], δ , м.д.: 7.3 м (2F), 8.7 м (2F), 14.9 м (2F), 20.9 м (2F). Масс-спектр, m/z : 365.9919 [M]⁺. C₁₅H₂F₈O₂. *M* 365.9922.

2,3,3,4,5,6,8,9,10,11-Декафтор-2,3-дигидродибензо[de,h]хромен-7-карбоновая кислота (10), смесь кислот **9** и **10** в соотношении 68 : 32. Кристаллы. Спектр ЯМР ^1H [(CD₃)₂CO], δ , м.д. (из спектра смеси кислот **9** и **10**): 6.93 д.д (H², $J_{\text{H(2)F(2)}}$ 50 Гц, $J_{\text{H(2)F(3A)}}$ 3 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F [(CD₃)₂CO], δ , м.д. (из спектра смеси кислот **9** и **10**): 8.4 т (1F, J 16 Гц), 9.0 т (1F, J 16 Гц), 9.7 т (1F, J 16 Гц), 20.8 д.д (1F, F², $J_{\text{H(2)F(2)}}$ 50 Гц, $J_{23\text{B}}$ 16 Гц), 22.0 т (1F, J 16 Гц), 22.4 т (1F, J 16 Гц), 34.2 т.д (1F, F⁶, J 14 Гц, $J_{3\text{A}6}$ 6 Гц), 36.7 д.м (1F, F⁴, $J_{3\text{B}4}$ 41 Гц), 45.4 д.д.д (1F, F³_B, $J_{3\text{A}3\text{B}}$ 287 Гц, $J_{3\text{B}4}$ 41 Гц, $J_{23\text{B}}$ 16 Гц), 72.6 д.м (1F, F³_A, $J_{3\text{A}3\text{B}}$ 287 Гц).

Смесь этил-1,2,3,4,5,6,7,8-октафторантрацен-9-карбоксилата (**22**) и этил-2,3,3,4,5,6,8,9,10,11-декафтор-2,3-дигидродибензо[de,h]хромен-7-карбоксилата (**23**) в соотношении 70 : 30. Кристаллы. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1743 (C=O), 1495, 1475 (ФАР). Эфир **22**. Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м.д. (из спектра смеси эфиров **22** и **23**): 1.47 т (3H, CH₃, $J_{\text{CH}_3\text{CH}_2}$ 7 Гц), 4.59 к (2H, CH₂, $J_{\text{CH}_3\text{CH}_2}$ 7 Гц), 8.90 с (1H, H¹⁰). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl₃), δ , м.д. (из спектра смеси эфиров **22** и **23**): 7.5 м (2F), 9.1 м (2F), 14.2 м (2F), 19.7 м (2F). Масс-спектр, m/z : 394.0234 [M]⁺. C₁₇H₆F₈O₂. *M* 394.0235. Эфир **23**. Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м.д. (из спектра смеси эфиров **22** и **23**): 1.45 т (3H, CH₃, $J_{\text{CH}_3\text{CH}_2}$ 7 Гц), 4.57 к (2H, CH₂, $J_{\text{CH}_3\text{CH}_2}$ 7 Гц), 6.31 д.д (H², $J_{\text{H(2)F(2)}}$ 51 Гц, $J_{\text{H(2)F(3A)}}$ 3 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl₃), δ , м.д. (из спектра смеси эфиров **22** и **23**): 8.7 т (1F, J 16 Гц), 9.0 т (1F, J 16 Гц), 10.3 т (1F, J 17 Гц), 20.3 д.д. (1F, F², $J_{\text{H(2)F(2)}}$ 51 Гц, $J_{23\text{B}}$ 16 Гц), 21.0 т (1F, J 16 Гц), 21.8 т (1F, J 16 Гц), 33.0 уш.с (1F, F⁶), 36.7 д.м (1F, F⁴, $J_{3\text{B}4}$ 41 Гц), 42.8 уш.д (1F, F³_B, $J_{3\text{A}3\text{B}}$ 287), 71.1 д (1F, F³_A, $J_{3\text{A}3\text{B}}$ 287 Гц). Масс-спектр, m/z : 472.0156 [M]⁺. C₁₉H₆F₁₀O₃. *M* 472.0152.

Взаимодействие 2-гидрокси-3,4,5,6-тетрафторбензоциклобутен-1-она (11) с СО в FSO₃H-SbF₅. Смесь 0.22 г (1.07 ммоль) соединения **11** и 1.26 г (3.98 ммоль) смеси FSO₃H-SbF₅ интенсивно перемешивали в атмосфере СО в течение 3.5 ч при

50°С, переносили в 10 мл 5%-ной HCl, экстрагировали смесью CH₂Cl₂-Et₂O, 3 : 1. Экстракт содержал соединения **8** и **12** в соотношении 85 : 15 с общим содержанием в смеси продуктов ~70%. Экстракт промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили MgSO₄, отгоняли растворитель, хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент — CHCl₃), получали 34 мг (выход 16%) соединения **12**.

1,2,3,4,7,8,9,10-Октафториндено[1,2-с]изохромен-5(11H)-он (12). Т.пл. 214–215°С (CH₂Cl₂). ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1753 (C=O), 1639 (C=C), 1516, 1493 (ФАР). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м.д.: 4.08 с (H¹¹). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl₃), δ , м.д.: 7.7 д.д (1F, F⁹), 8.8 д.д (1F, F³), 8.9 д.д (1F, F⁸), 16.7 д.д (1F, F¹), 17.4 д.д (1F, F¹⁰), 19.5 д.д.д (1F, F²), 20.0 д.д.д (1F, F⁷), 30.9 д.д.д (1F, F⁴); J_{12} 20.5 Гц, J_{14} 14.5 Гц, J_{23} 20 Гц, J_{24} 12.5 Гц, J_{34} 19.5 Гц, J_{78} 20.5 Гц, J_{79} 2.5 Гц, J_{710} 16.5 Гц, J_{89} 18 Гц, J_{910} 20 Гц. Масс-спектр, m/z : 377.9920 [M]⁺. C₁₆H₂F₈O₂. *M* 377.9922.

Взаимодействие 3,4,5,6-тетрафторбензоциклобутен-1,2-ола (13) с СО в FSO₃H-SbF₅. К смеси 0.25 г (1.2 ммоль) соединения **13** и 1 мл C₆F₆ прибавляли при охлаждении льдом 1.49 г (4.71 ммоль) смеси FSO₃H-SbF₅, интенсивно перемешивали в атмосфере СО в течение 2 ч при 20°С, переносили в 12 мл 5%-ной HCl, экстрагировали смесью CH₂Cl₂, сушили MgSO₄, отгоняли растворитель, получали 0.26 г черной массы, содержащей ~20% соединения **14**, наряду с продуктами осмоления.

Взаимодействие 4,5,6,7-тетрафтор-3а,7б-дигидробензо[3,4]циклобута[1,2-d][1,3,2]диоксатиол-2,2-диоксида (15) с СО в FSO₃H-SbF₅. а. Смесь 0.25 г (0.93 ммоль) соединения **15** и 1.23 г (3.89 ммоль) смеси FSO₃H-SbF₅ интенсивно перемешивали в атмосфере СО в течение 1.5 ч при 20°С, переносили в 10 мл 5%-ной HCl, экстрагировали CH₂Cl₂, сушили MgSO₄, отгоняли растворитель, получали 0.22 г смеси, содержащей ~80% соединения **14**. Хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент — смесь CCl₄-ацетон, 10 : 1), получали 0.12 г (выход 55%) соединения **14**.

(6-Формилфенил-2,3,4,5-тетрафтор)уксусная кислота (14). Т.пл. 93–94.5°С (CCl₄-гексан). ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1714, 1699 (C=O), 1522, 1479 (ФАР). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м.д. (из спектра

смеси таутомеров **14** и **14a**, 97:3): 4.10 с (2H, CH₂), 8.3 уш.с (1H, COOH), 10.35 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д. (из спектра смеси таутомеров **14** и **14a**, 97:3): 6.9 д.д (1F, F⁴), 14.7 д.д.д (1F, F⁵), 17.5 д.д.д (1F, F³), 20.9 д.д (1F, F²); J₂₃ 21 Гц, J₂₅ 12 Гц, J₃₄ 19.5 Гц, J₃₅ 8 Гц, J₄₅ 21 Гц. Масс-спектр, m/z: 236.0092 [M]⁺. C₉H₄F₄O₃. M 236.0091.

1-Гидрокси-5,6,7,8-тетрафторизохроман-3-он (14a). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д. (из спектра смеси таутомеров **14** и **14a**, 97 : 3): 3.73 д (1H, H⁴_B, J_{4A4B} 19 Гц), 3.90 д (1H, H⁴_A, J_{4A4B} 19 Гц), 6.73 с (1H, H¹). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д. (из спектра смеси таутомеров **14** и **14a**, 97 : 3): 6.0 д.д (1F, F⁷), 9.3 д.д.д (1F, F⁶), 15.5 д.д.д (1F, F⁸), 17.9 д.д (1F, F⁵); J₅₆ 20.5 Гц, J₅₈ 14.5 Гц, J₆₇ 20 Гц, J₆₈ 3.5 Гц, J₇₈ 21 Гц.

б. Аналогично эксперименту а из 0.2 г (0.74 ммоль) соединения **16** и 0.93 г (2.94 ммоль) смеси FSO₃H–SbF₅ получали при 20°C в течение 1.5 ч 0.17 г смеси, содержащей ~80% соединения **14**. Растворяли смесь в 2 мл CH₂Cl₂, прибавляли 0.3 г PCl₅, выдерживали 24 ч при 20°C, промывали насыщенным раствором NaHCO₃, отгоняли растворитель, получали смесь, содержащую ~80% соединения **20**. Хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент — CHCl₃, стабилизированный 0.5% EtOH), получили 0.12 г (выход 61%) соединения **21**.

5,6,7,8-Тетрафтор-1-хлоризохроман-3-он (20). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 3.78 д.д.д.д (1H, H⁴_B), 4.06 д (1H, H⁴_A), 7.12 д.д (1H, H¹); J_{14B} 1 Гц, J_{H(1)F(8)} 1 Гц, J_{4A4B} 20 Гц, J_{H(4B)F(8)} 1 Гц, J_{H(4B)F(7)} 3 Гц, J_{H(4B)F(6)} 1 Гц. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: 7.4 д.д.д.д (1F, F⁷), 11.0 д.д.д.д (1F, F⁶), 17.5 д.д.д.д (1F, F⁸), 18.8 д.д.д (1F, F⁵); J_{H(1)F(8)} 1 Гц, J_{H(4B)F(8)} 1 Гц, J_{H(4B)F(7)} 3 Гц, J_{H(4B)F(6)} 1 Гц, J₅₆ 20.5 Гц, J₅₇ 3 Гц, J₅₈ 14 Гц, J₆₇ 19.5 Гц, J₆₈ 5 Гц, J₇₈ 21 Гц. Масс-спектр, m/z: 254 [M]⁺. C₉H₃ClF₄O₂. M 254.

5,6,7,8-Тетрафтор-1-этоксиизохроман-3-он (21). Жидкость. ИК спектр (пленка), ν, см⁻¹: 2985, 2939, 2906 (CH), 1770 (C=O), 1520, 1504 (ФАР). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.25 т (3H, CH₃, J_{CH3CH2} 7 Гц), 3.67 д.д.д.д (1H, H⁴_B, J_{4A4B} 20 Гц, J_{H(4B)F(7)} 2.5 Гц, J₁ 1, 1 Гц), 3.82 д.к (1H, H_B(CH₂CH₃), J_{AB} 9.5 Гц, J_{CH3CH2} 7 Гц), 3.91 д (1H, H⁴_A, J_{4A4B} 20 Гц), 4.03 д.к (1H, H_A(CH₂CH₃), J_{AB} 9.5 Гц, J_{CH3CH2} 7 Гц), 6.33 с (1H, H¹). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.:

5.8 д.д.д.д (1F, F⁷), 8.9 д.д.д (1F, F⁶), 15.4 д.д.д (1F, F⁸), 17.7 д.д (1F, F⁵); J₅₆ 20.5 Гц, J₅₇ 2.5 Гц, J₅₈ 14 Гц, J₆₇ 20 Гц, J₆₈ 4 Гц, J₇₈ 21 Гц. Масс-спектр, m/z: 264.0400 [M]⁺. C₁₁H₈F₄O₃. M 264.0404.

Взаимодействие 3a-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрафтор-3a,7b-дигидробензо[3,4]циклобута[1,2-d]-[1,3,2]диоксатиол-2,2-диоксида (16) с СО в FSO₃H–SbF₅. а. Смесь 0.2 г (0.59 ммоль) соединения **16** и 0.75 г (2.37 ммоль) смеси FSO₃H–SbF₅ интенсивно перемешивали в атмосфере СО в течение 2 ч при 20°C, переносили в 8 мл 5%-ной HCl, экстрагировали CH₂Cl₂, сушили MgSO₄, отгоняли растворитель, возгоняли в вакууме (100°C, 1 мм рт.ст.), получали 0.17 г (выход 94%) соединения **17** (смесь диастереомеров **A** и **B**, 84 : 16).

2-Трифторметил-2,3,4,5,6-пентафторбензоциклобутен-1-карбоновая кислота (17), смесь диастереомеров A и B, 84 : 16. Жидкость. ИК спектр (пленка), ν, см⁻¹: 1732 (C=O), 1524, 1485 (ФАР). **Диастереомер A**. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) (из спектра смеси изомеров), δ, м.д.: 4.82 с (1F, H¹), 9.63 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д. (из спектра смеси изомеров): –5.7 м (1F, F²), 13.8 д.д.д.д (1F, F⁴), 18.5 д.д.д.д (1F, F⁵), 23.1 д.д.д (1F, F⁶), 26.2 д.д.д.д.к (1F, F³), 81.2 д.д (3F, CF₃); J_{CF3F(2)} 9.5 Гц, J_{CF3F(3)} 3 Гц, J_{H(1)F(2)} 2 Гц, J₂₃ 4 Гц, J₂₄ 2 Гц, J₂₅ 3.5 Гц, J₃₄ 19.5 Гц, J₃₅ 8 Гц, J₃₆ 24 Гц, J₄₅ 18 Гц, J₄₆ 6 Гц, J₅₆ 19.5 Гц. **Диастереомер B**. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д. (из спектра смеси изомеров): 4.76 д (1F, H¹, J_{H(1)F(2)} 8 Гц), 9.63 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д. (из спектра смеси изомеров): 7.4 м (1F, F²), 13.3 д.д.д.д (1F, F⁴), 18.4 д.д.д.д (1F, F⁵), 23.4 д.д.д (1F, F⁶), 26.2 м (1F, F³), 84.3 д.д (3F, CF₃); J_{CF3F(2)} 9 Гц, J_{CF3F(3)} 4 Гц, J_{H(1)F(2)} 2 Гц, J₂₄ 2 Гц, J₂₅ 3.5 Гц, J₃₄ 19.5 Гц, J₃₅ 8 Гц, J₃₆ 23.5 Гц, J₄₅ 17.5 Гц, J₄₆ 6 Гц, J₅₆ 19 Гц. Масс-спектр, m/z: 305.9920 [M]⁺. C₁₀H₂F₈O₂. M 305.9922.

б. Аналогично предыдущему эксперименту из 0.21 г (0.62 ммоль) соединения **16** и 0.75 г (2.37 ммоль) смеси FSO₃H–SbF₅ получали при 65°C в течение 5 ч после экстракции и отгонки CH₂Cl₂ 0.17 г смеси, содержащей соединения **18** и **19** в соотношении 80 : 20 с общим содержанием в смеси продуктов ~70%. Хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент — смесь CCl₄–CHCl₃–CF₃CO₂H, 300 : 100 : 4), получали 76 мг (выход 45%) соединения **19**.

1-Трифторметил-4,5,6,7-тетрафториндан-2-он (19). Жидкость. ИК спектр (пленка), ν , см^{-1} : 2960, 2924 (СН), 1782 (С=О), 1506 (ФАР). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.63 д.м (1H, H^3_{B} , $J_{3\text{A3B}}$ 23 Гц), 3.75 д (1H, H^3_{A} , $J_{3\text{A3B}}$ 23 Гц), 4.26 к (1H, H^1 , $J_{\text{H}(1)\text{CF}_3}$ 8.5 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 7.6 д.д.д.т.д (1F, F^6), 10.2 д.д.д.д.т (1F, F^5), 22.4 д.д.д.т (1F, F^4), 24.7 д.д.к.д (1F, F^7), 95.2 д.д (3F, CF_3); $J_{\text{H}(1)\text{CF}_3}$ Гц, $J_{\text{F}(7)\text{CF}_3}$ 14 Гц, $J_{\text{H}(1)\text{F}(5)}$ 1.5 Гц, $J_{\text{H}(1)\text{F}(6)}$ 1 Гц, $J_{\text{H}(3)\text{F}(4)}$ 1.5 Гц, $J_{\text{H}(3)\text{F}(5)}$ 1 Гц, $J_{\text{H}(3)\text{F}(6)}$ 2 Гц, J_{45} 21 Гц, J_{46} 3 Гц, J_{47} 16.5 Гц, J_{56} 19 Гц, J_{57} 5 Гц, J_{67} 20.5 Гц. Масс-спектр, m/z : 272.0070 $[M]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_3\text{F}_7\text{O}_1$. M 272.0067.

в. Аналогично предыдущему эксперименту б из 0.3 г (0.89 ммоль) соединения **16** и 1.13 г (3.57 ммоль) смеси $\text{FSO}_3\text{H}-\text{SbF}_5$ получали при 65–70°C в течение 8 ч CH_2Cl_2 экстракт, содержащий соединения **18** и **19** в соотношении 65 : 35 с общим содержанием в смеси продуктов ~70%. Последний промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Водную часть подкисляли HCl до pH ~1.0, экстрагировали Et_2O , сушили MgSO_4 , отгоняли растворитель, возгоняли в вакууме (115°C, 1 мм рт.ст.), перекристаллизовывали из CCl_4 , получали 45 мг (выход 17%) соединения **18**.

(6-Трифторацетил-2,3,4,5-тетрафтор)уксусная кислота (18). Т.пл. 124.5–125.5°C (CCl_4). ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1730 (СО), 1527, 1497 (ФАР). Спектр ЯМР ^1H (CH_2Cl_2), δ , м.д. (из спектра смеси таутомеров **18** и **18a**, 40 : 60): 3.2 уш.с (ОН), 3.86 с (2H, CH_2). Спектр ЯМР ^{19}F (CH_2Cl_2), δ , м.д. (из спектра смеси таутомеров **18** : **18a**, 40 : 60): 7.8 д.д (1F, F^4), 15.7 д.д.д (1F, F^3), 24.1 д.д (1F, F^2), 26.9 м (1F, F^5), 85.8 д (3F, CF_3); J_{23} 20 Гц, J_{25} 11 Гц, J_{34} 21 Гц, J_{35} 7 Гц, J_{45} 21 Гц, $J_{\text{F}(5)\text{CF}_3}$ 20 Гц. Масс-спектр, m/z : 236.0092 $[M]^+$. $\text{C}_9\text{H}_4\text{F}_4\text{O}_3$. M 236.0091.

1-Гидрокси-1-трифторметил-5,6,7,8-тетрафторизохроман-3-он (18a). Спектр ЯМР ^1H (CH_2Cl_2), δ , м.д. (из спектра смеси таутомеров **18** и **18a**, 40 : 60): 3.2 уш.с (ОН), 3.62 д (1H, H^4_{B} , $J_{4\text{A4B}}$ 21 Гц), 3.94 д (1H, H^4_{A} , $J_{4\text{A4B}}$ 21 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F (CH_2Cl_2), δ , м.д. (из спектра смеси таутомеров **18** и **18a**, 40 : 60): 8.1 д.д (1F, F^7), 12.5 д.д.д (1F, F^6), 20.5 д.д (1F, F^5), 27.6 д.д.к.д (1F, F^8), 77.5 д (3F, CF_3); J_{56} 21 Гц, J_{58} 13 Гц, J_{67} 20 Гц, J_{68} 7.5 Гц, J_{78} 21 Гц, $J_{\text{F}(8)\text{CF}_3}$ 10 Гц.

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 60 № 1 2024

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полифторированные бензоциклобутен-1-олы, а также циклические сульфозиферы бензоциклобутен-1,2-диолю взаимодействуют с СО в смеси $\text{FSO}_3\text{H}-\text{SbF}_5$, а перфтор-1-фенилбензоциклобутен-1-ол также и в среде TfOH. Карбонилирование, как правило, сопровождается трансформациями четырехчленного цикла (раскрытие, раскрытие с последующей гетероциклизацией с образованием производных изохромана, расширение до пятичленного цикла), в ряде случаев также наблюдалось образование полициклических димерных продуктов. Присоединение СО без раскрытия четырехчленного цикла также возможно, этому способствует снижение кислотности среды или температуры.

БЛАГОДАРНОСТИ

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

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Сыци Ван выражает благодарность Китайскому совету по стипендиям (China Scholarship Council) за финансовую поддержку.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chambers R.D. *Fluorine in Organic Chemistry*. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2004.
2. Kirsch P. *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications*. Weinheim: Wiley-VCH, 2004.
3. Политанская Л.В., Селиванова Г.А., Пантелеева Е.В., Третьяков Е.В., Платонов В.Е., Никульшин П.В., Виноградов А.С., Зонов Я.В., Карпов В.М., Меженкова Т.В., Васильев А.В., Колдобский А.Б., Шилова О.С., Морозова С.М., Бургарт Я.В., Щегольков Е.В., Салоутин В.И., Соколов В.Б., Ак-

- синенко А.Ю., Ненайденко В.Г., Москалик М.Ю., Астахова В.В., Шаинян Б.А., Таболин А.А., Иоффе С.Л., Музалевский В.М., Баленкова Е.С., Шастин А.В., Тютюнов А.А., Бойко В.Э., Игумнов С.М., Дильман А.Д., Адонин Н.Ю., Бардин В.В., Масоуд С.М., Воробьева Д.В., Осипов С.Н., Носова Э.В., Липунова Г.Н., Чарушин В.Н., Прима Д.О., Макаров А.Г., Зибарев А.В., Трофимов Б.А., Собенина Л.Н., Беляева К.В., Сосновских В.Я., Обыденнов Д.Л., Усачев С.А. *Усп. хим.* **2019**, *88*, 425–569. [Politanskaya L.V., Selivanova G.A., Panteleeva E.V., Tretyakov E.V., Platonov V.E., Nikul'shin P.V., Vinogradov A.S., Zonov Ya.V., Karpov V.M., Mezhenkova T.V., Vasilyev A.V., Koldobskii A.B., Shilova O.S., Morozova S.M., Burgart Ya.V., Shchegolkov E.V., Saloutin V.I., Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu., Nenaidenko V.G., Moskalik M.Yu., Astakhova V.V., Shainyan B.A., Tabolin A.A., Ioffe S.L., Muzalevskiy V.M., Balenkova E.S., Shastin A.V., Tyutyunov A.A., Boiko V.E., Igumnov S.M., Dilman A.D., Adonin N.Yu., Bardin V.V., Masoud S.M., Vorobyeva D.V., Osipov S.N., Nosova E.V., Lipunova G.N., Charushin V.N., Prima D.O., Makarov A.G., Zibarev A.V., Trofimov B.A., Sobenina L.N., Belyaeva K.V., Sosnovskikh V.Ya., Obydennov D.L., Usachev S.A. *Russ. Chem. Rev.* **2019**, *88*, 425–569.] doi 10.1070/RCR4871
4. *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*, Eds. R.E. Banks, B.E. Smart, J.C. Tatlow, New York: Plenum, **1994**.
 5. *Fluorine in medicinal chemistry and chemical biology*. Ed. I. Ojima, Oxford: Wiley-Blackwell, **2009**. 291–311.
 6. Begue J.-P., Bonnet-Delpon D., *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, Wiley, Hoboken, **2008**.
 7. Tang M.L., Bao Z. *Chem. Mater.* **2011**, *23*, 446–455. doi 10.1021/cm102182x
 8. Babudri F., Farinola G.M., Naso F., Ragni R. *Chem. Commun.* **2007**, 1003–1022. doi 10.1039/B611336B
 9. Purser S., Moore P.R., Swallow S., Gouverneur V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330. doi 10.1039/b610213c
 10. Zonov Ya.V., Karpov V.M., Platonov V.E. *J. Fluor. Chem.* **2014**, *162*, 71–77. doi 10.1016/j.jfluchem.2014.03.008
 11. Zonov Ya.V., Karpov V.M., Mezhenkova T.V., Rybalova T.V., Yu.V. Gatilov, Platonov V.E. *J. Fluor. Chem.* **2016**, *188*, 117–125. doi 10.1016/j.jfluchem.2016.06.014
 12. Зонов Я.В., Карпов В.М., Меженкова Т.В. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 1193–1202. [Zonov Ya.V., Karpov V.M., Mezhenkova T.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1103–1111.] doi 10.1134/S1070428019080086
 13. Fu X.-F., Xiang Y. Yu, Z.-X. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4242–4246. doi 10.1002/chem.201405712
 14. Чуйков И.П., Карпов В.М., Платонов В.Е. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* **1992**, 1412–1419. [Chuikov I. P., Karpov V.M., Platonov V.E. *Bull. Acad. Sci. USSR. Div. Chem. Sci.* **1991**, *41*, 1104–1110.] doi 10.1007/BF00866597
 15. Karpov V.M., Mezhenkova T.V., Platonov V.E., Sinyakov V.R. *J. Fluor. Chem.* **2002**, *117*, 73–81. doi 10.1016/S0022-1139(02)00196-3
 16. Зонов Я.В., Меженкова Т.В., Карпов В.М., Платонов В.Е. *ЖОрХ.* **2008**, *44*, 1675–1679. [Zonov Ya.V., Mezhenkova T.V., Karpov V.M., Platonov V.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 1652–1656.] doi 10.1134/S107042800811016X
 17. Карпов В.М., Меженкова Т.В., Платонов В.Е., Сinyaков В.Р., Щеголева Л.Н. *ЖОрХ.* **2002**, *38*, 1210–1217. [Karpov V.M., Mezhenkova T.V., Platonov V.E., Sinyakov V.R., Shchegoleva L.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 1158–1165.] doi 10.1023/A:1020901526459
 18. Ван С., Голохвастова Д.С., Зонов Я.В., Карпов В.М., Меженкова Т.В., Гатилов Ю.В. *ЖОрХ.* **2022**, *58*, 619–631. [Wang S., Golokhvastova D.S., Zonov Ya.V., Karpov V.M., Mezhenkova T.V., Gatilov Yu.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 780–790.] doi 10.31857/S0514749222060040
 19. Зонов Я.В., Голохвастова Д.С., Карпов В.М., Меженкова Т.В. *ЖОрХ.* **2023**, *59*, 51–61. [Zonov Ya.V., Golokhvastova D.S., Karpov V.M., Mezhenkova T.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2023**, *59*, 29–37.] doi 10.1134/S1070428023010025

Carbonylation and Other Transformations of Polyfluorobenzocyclobutenols in Super Acids

S. Wang^{a, b}, Ya. V. Zonov^{a, b, *}, V. M. Karpov^a, and T. V. Mezhenkova^a

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

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

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

Received July 29, 2022; revised August 10, 2022; accepted August 11, 2022

Acid-catalyzed carbonylation of a number of polyfluorinated benzocyclobuten-1-ols, as well as cyclic sulfoesters of benzocyclobuten-1,2-diols, in reaction with carbon monoxide has been carried out. The efficiency of using TfOH and FSO₃H-SbF₅ as acidic systems was evaluated. Both products of CO addition with the remaining four-membered ring — the corresponding carboxylic acids, and various products of carbonylation accompanied by its transformations (ring opening, opening followed by heterocyclization with the formation of isochromane derivatives, expansion to a five-membered one) were obtained. In some cases, the formation of polycyclic dimeric products was also observed.

Keywords: carbonylation, alcohols, carboxylic acids, polyfluorinated benzocyclobutenes, fluorosulfonic acid, trifluoromethanesulfonic acid, antimony pentafluoride

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН И ИХ ИЗОСТЕРИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ФРАГМЕНТЫ. XVIII¹. 1-[2-(АДАМАНТАН-2-ИЛ)ЭТИЛ]-3-*R*-МОЧЕВИНЫ И ТИОМОЧЕВИНЫ

© 2024 г. В. В. Бурмистров^{a, *}, Д. М. Заправдина^a, Е. Н. Савельев^a, **Б. С. Орлинсон^a**,
Г. М. Бутов^{a, b, **}, И. А. Новаков^a

^a ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» ВолгГТУ,
Россия, 400005 Волгоград, просп. Ленина, 28

^b ФГБОУ ВО «Волжский политехнический институт» (филиал) ВолгГТУ,
Россия, 404121 Волжский, ул. Энгельса, 42а

* e-mail: vburmistrov@vstu.ru; ** e-mail: butov@post.volpi.ru

Поступила в редакцию 13.09.2022 г.

После доработки 24.09.2022 г.

Принята к публикации 25.09.2022 г.

Разработаны методы получения 1-[2-(адамантан-2-ил)этил]-3-*R*-мочевин и тиомочевин по реакции 2-(адамантан-2-ил)этиламина с ароматическими изо- и изотиоцианатами с выходами 36–87%. Обнаружено, что перемещение этиленового мостика из положения 1 в положение 2 адамантильного радикала не оказывает существенного влияния на значение $\log P$ и температуру плавления соответствующих мочевины.

Ключевые слова: производные адамантана, изоцианат, изотиоцианат, мочевины, тиомочевина, растворимая эпоксидгидролаза sEH

DOI: 10.31857/S0514749224010043, EDN: ENNKIL

ВВЕДЕНИЕ

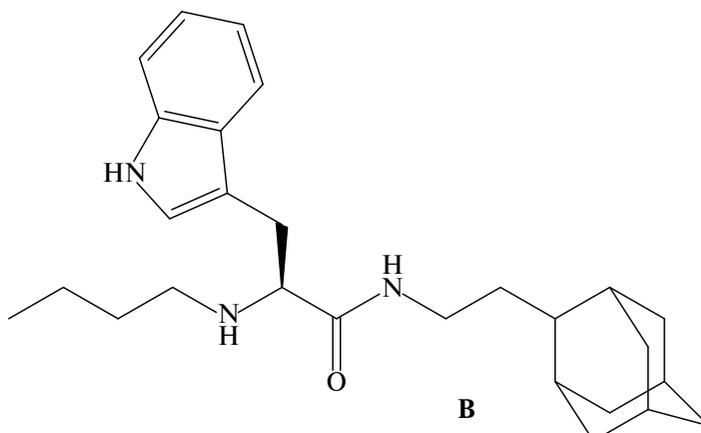
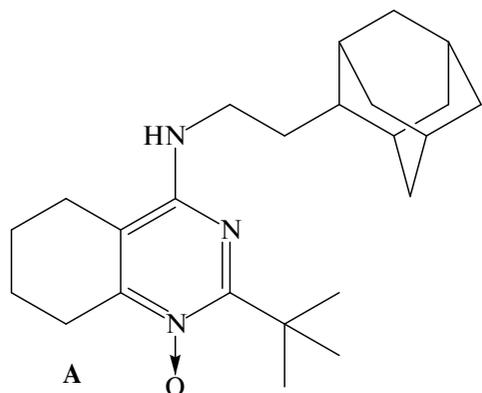
При разработке новых адамантилсодержащих ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы (sEH), фермента арахидонового каскада [2–4], который превращает эпоксиды жирных кислоты (в первую очередь арахидоновой кислоты) в винциальные диолы, нами проводится целенаправленная модификация липофильной части молекул ингибиторов. Ранее установлено, что введение метиленового или этиленового мостиков между адамантильным фрагментом и мочевиной (или тиомочевинной) группой существенно

повышает ингибирующую активность соединений в отношении растворимой эпоксидгидролазы (до 2.5 раз) [5], а также положительно влияет на их водорастворимость [6]. Кроме того, было найдено, что во всех ранее полученных сериях адамантилсодержащих ингибиторов мочевины, в которых адамантильный фрагмент связан с мочевиной группой по мостиковому положению, превосходят аналоги, связанные по узловому положению [7]. Таким образом, актуальным является совмещение 2 указанных структурных фрагментов в новой серии мочевины.

¹ Сообщение XVII см. [1].

Наиболее удобным способом синтеза таких мочевины или тиомочевины является использование в качестве исходного реагента не соответствующих изоцианатов или изотиоцианатов, а 2-(адамantan-2-ил)этиламина, метод получения которого описан в литературе [8].

Из литературных данных известно, что 2-(адамantan-2-ил)этиламин использовали для синтеза адамантилариламинов [9] и адамантилгетериламинов [10], которые являются перспективными для синтеза новых противовирусных препаратов (рисунок). Например, 4-((2-(адамantan-2-ил)этил)амино)-2-(*трет*-бутил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-1-оксид (рисунок, **A**) обладает активностью в отношении вируса клещевого энцефалита ($EC_{50} = 6.6 \pm 0.4$ мкмоль/л), при этом наличие адамантильного фрагмента является важным фактором для проявления данного вида активности [11]. (*S*)-*N*-(2-(Адамantan-2-ил)этил)-2-(бутиламино)-3-(1*H*-индол-3-ил)пропанамид (рисунок, **B**) обладает свойствами, позволяющими рассматривать это соединение в качестве потенциального лекарственного средства для симптоматической терапии болезни Альцгеймера ($IC_{50} = 25.3 \pm \pm 0.9$ нмоль/л), действуя по механизму ингибирования бутирилхолинэстеразы (BChE) [12]. При этом следует отметить, что биологическая активность соединений, содержащих липофильный, 2-(адамantan-2-ил)этиленовый фрагмент, изучена мало и представляет несомненный научный и практический интерес.



Соединения, содержащие 2-(адамantan-2-ил)этильные фрагменты, проявляющие биологическую активность

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1,3-Дизамещенные мочевины **3a–e** получали взаимодействием 2-(адамantan-2-ил)этиламина (**1**) с ароматическими изоцианатами **2a–e** (схема 1), а тиомочевины **3f–i** — в аналогичной реакции с изотиоцианатами **2f–i**. Кроме того, из (адамantan-1-ил)метилизоцианата (**2j**) была получена диадамантилсодержащая несимметричная мочевина **3j** (схема 2). Выбор изоцианатов для синтеза обусловлен высокой ингибирующей активностью полученных ранее мочевины, содержащих галогензамещенные ароматические фрагменты [6].

Синтез осуществляли в безводном диэтиловом эфире в течение 12 ч при комнатной температуре. Выходы составили 36–87%.

По окончании реакции в реакционную массу прибавляли 1 н. HCl и перемешивали в течение еще 1 ч. Мочевины, выпадающие в виде белого осадка, отделяли фильтрацией и промывали водой. Тиомочевины **3g** и **3i**, в которых атом галогена находится в *мета*-положении ароматического кольца, не выпадали в осадок после прибавления HCl. Осаждение этих соединений проводили прибавлением гексана.

При анализе соединений **3b** и **3j** методом ЯМР обнаружены примеси (до 10%) исходных аминов и симметричных мочевины, поэтому данные соединения были дополнительно очищены перекристаллизацией из этанола.

Структуру полученных соединений подтверждали методом ЯМР спектроскопии ^1H , ^{13}C и ^{19}F . В спектрах ЯМР ^1H присутствует 2 характерных сигнала протонов NH мочевиной группы. Сигнал в области 6.10–7.01 м.д. (для мочевины) или 7.70–8.01 м.д. (для тиомочевины) соответствует протону ближней к адамантильному фрагменту NH-группы, а сигнал в области 7.97–8.64 м.д. (для мочевины) или 9.42–9.75 м.д. (для тиомочевины) – протону NH-группы, связанной с ароматическим кольцом. Химические сдвиги атомов углерода адамантильного фрагмента не зависят от природы и положения заместителей в ароматическом кольце.

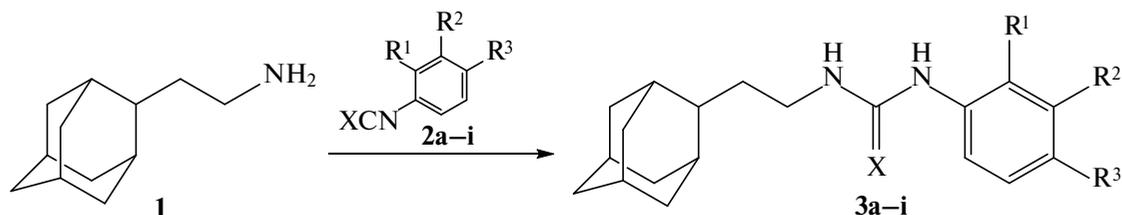
В спектрах ЯМР ^{19}F атомы фтора в положении 2 характеризуются сигналом в области –133.14 м.д. (**3b**), в положении 3 – в области –112.45 м.д. (**3g**), а в положении 4 – в области –125.40 м.д. (**3c**) и –121.03 м.д. (**3h**). Сигнал атомов фтора в группе CF_3 соединения **3e** находится в области –59.83 м.д.

В спектрах ЯМР ^{13}C соединения **3b** обнаружено 2 набора сигналов (в равном соотношении) в сильном поле, которые принадлежат углеродам адамантильного фрагмента и мостика между адамантил-

ным фрагментом и мочевиной группой. Наличие двойного набора сигналов свидетельствует о том, что в соединении **3b** затруднено вращение вокруг ближайшей к адамантильному фрагменту связи C–N. При этом первый набор сигналов в спектре соединения **3b** и других соединений серии идентичны. Второй набор сигналов находится в более сильном поле (~0.1–0.3 м.д.). Обычно 1,3-дизамещенные мочевины как в кристаллах, так и в растворах находятся в *транс,транс*-конформации (схема 3, **A**), и общий для всех соединений набор сигналов, вероятно, соответствует именно этой конформации [13, 14]. Ранее нами было показано, что *цис,транс*-конформация (схема 3, **B**) характерна для некоторых тиомочевины и может являться причиной их низкой ингибирующей способности в отношении растворимой эпоксидгидролазы человека [15]. Второй набор, по всей видимости, принадлежит соединению **3b** с *цис,транс*-конфигурацией.

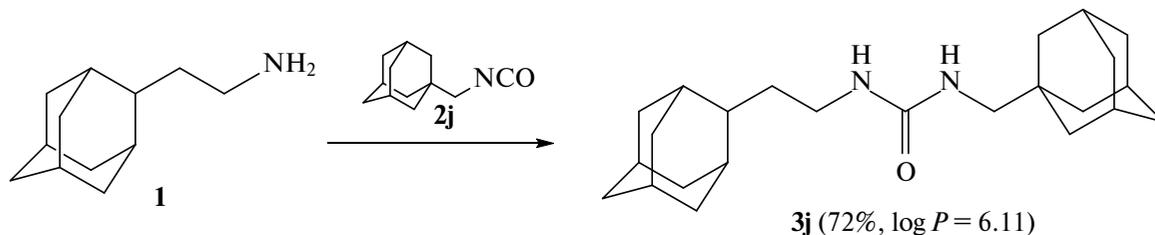
Нагревание соединения **3b** до 60°C не привело к изменению характера сигналов спектров ЯМР ^{13}C , что свидетельствует о высокой устойчивости *цис,транс*-конформации этого соединения. Таким

Схема 1



X = O, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ (**3a**, 87%, $\log P = 4.87$); $\text{R}^1 = \text{F}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ (**3b**, 36%, $\log P = 4.99$); $\text{R}^3 = \text{F}$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ (**3c**, 70%, $\log P = 5.03$); $\text{R}^1 = \text{Cl}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ (**3d**, 78%, $\log P = 5.50$); $\text{R}^3 = \text{O-CF}_3$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ (**3e**, 74%, $\log P = 5.84$).
X = S, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ (**3f**, 74%, $\log P = 4.77$); $\text{R}^2 = \text{F}$, $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$ (**3g**, 81%, $\log P = 4.91$); $\text{R}^3 = \text{F}$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ (**3h**, 81%, $\log P = 4.94$); $\text{R}^2 = \text{Cl}$, $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$ (**3i**, 59%, $\log P = 5.43$).

Схема 2



3j (72%, $\log P = 6.11$)

образом, мочеви́на **3b** была синтезирована изначально в 2 конформациях, образование которых определяется механизмом реакции и равновероятной миграцией любого из протонов аминогруппы к азоту группы NCO.

Рассчитанный коэффициент липофильности $\log P$ (<http://www.molinspiration.com> © Molinspiration Cheminformatics) полученных соединений находится в пределах 4.77–6.11, что в среднем на 0.5 единицы выше, чем аналогичных соединений, полученных на основе незамещенного 1-изоцианатоадамантана, и на 0.49 единицы выше, чем соединений, полученных на основе 1-изоцианатометиладамантана. По сравнению с $\log P$ мочеви́н, содержащими адамантан-2-ильный и (адамантан-2-ил)метильный фрагменты, $\log P$ полученных соединений выше на 0.38 и 0.27 единицы соответственно [16].

Температура плавления синтезированных мочеви́н, содержащих этиленовый мостик между адамантильным фрагментом и мочеви́нной группой, практически идентична ($\pm 2^\circ\text{C}$) температуре плавления аналогичных соединений, в которых этиленовый мостик связан с узловым положением адамантильного фрагмента.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

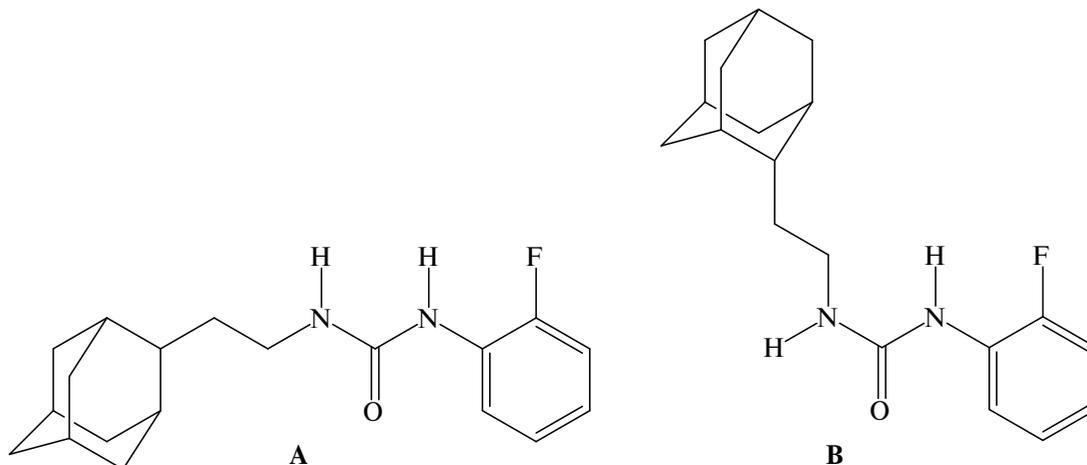
Исходные фенилизотиоцианат ($\geq 98\%$, CAS 103-71-9), фенилизотиоцианат (98%, CAS 103-72-0), 3-фторфенилизотиоцианат (99%, CAS 404-72-8), 4-фторфенилизотиоцианат (98%, CAS 1544-68-9) и 3-хлорфенилизотиоцианат (98%, CAS 2392-68-9)

производства фирмы «Sigma-Aldrich»; 2-фторфенилизотиоцианат (98%, CAS 16744-98-2), 4-фторфенилизотиоцианат (98+%, CAS 1195-45-5) и 2-хлорфенилизотиоцианат (98%, CAS 3320-83-0) производства фирмы «Alfa Aesar»; 4-(трифторметокси)фенилизотиоцианат (97%, CAS 35037-73-1) производства фирмы Maybridge; триэтиламин (99%, CAS 121-44-8) производства фирмы Acros Organics использовали без очистки. 2-(Адамантан-2-ил)этиламин получен по описанной в литературе методике [8].

Строение полученных соединений подтверждали с помощью ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F спектроскопии и данных элементного анализа. ЯМР эксперименты выполнены на спектрометре Bruker Avance 600 (Bruker Corporation, США) в растворителе ДМСО-*d*₆; химические сдвиги ^1H и ^{13}C приведены относительно SiMe₄, ^{19}F — относительно BF₃. Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400» (Perkin-Elmer, США). Температуры плавления определены на приборе OptiMelt MPA100 (Stanford Research Systems, США). Коэффициент липофильности $\log P$ рассчитывали по программе Molinspiration (www.molinspiration.com).

1-(2-(Адамантан-2-ил)этил)-3-фенилмочеви́на (3a). К 0.2 г (1.12 ммоль) 2-(адамантан-2-ил)этиламина (**1**) в 5 мл безводного диэтилового эфира прибавляли 0.12 г (1.02 ммоль) фенилизотиоцианата и 0.113 г триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. После прибавления 10 мл 1 н. HCl смесь перемешивали в течение 1 ч. Выпавший белый

Схема 3



осадок отфильтровывали и промывали водой. Выход 0.26 г (87%), т.пл. 192–193°С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.44–1.90 м (17H, Ad–CH₂), 3.09 с (2H, CH₂–NH), 6.15 с (1H, CH₂–NH), 6.83–6.92 м (1H, 4-Н аром.), 7.23 д (2H, J 10.7 Гц, 3,5-Н аром.), 7.40 д (2H, J 8.2 Гц, 2,6-Н аром.), 8.46 с (1H, NH–Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 27.85 с (2C, Ad), 28.05 с (1C, Ad–CH₂), 31.61 с (2C, Ad), 31.63 с (2C, Ad), 33.12 с (1C, Ad), 37.90 с (3C, Ad), 39.09 с (1C, Ad четв.), 41.62 с (1C, CH₂–NH), 118.04 с (2C, 2,6-С аром.), 121.25 с (1C, 4-С аром.), 128.93 с (2C, 3,5-С аром.), 141.05 с (1C, 1-С аром.), 155.65 с (1C, C=O). Найдено, %: С 76.50; Н 8.80; N 9.40. C₁₉H₂₆N₂O. Вычислено, %: С 76.47; Н 8.78; N 9.39. *M* 298.43.

1-(2-(Адамантан-2-ил)этил)-3-(2-фторфенил) мочевины (3b). К 0.1 г (0.56 ммоль) 2-(адамантан-2-ил)этиламина (**1**) в 2.5 мл безводного диэтилового эфира прибавляли 0.07 г (0.51 ммоль) 3-фторфенилизоцианата и 0.077 г триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. После добавления 5 мл 1н. HCl смесь перемешивали в течение 1 ч. Выпавший белый осадок отфильтровывали и промывали водой. Выход 0.06 г (36%), т.пл. 155–156°С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.49 д (2H, J 11.8 Гц, Ad–CH₂), 1.63–1.93 м (15H, Ad), 3.10 т.д (2H, J 7.2, 5.5 Гц, CH₂–NH), 6.75 т (1H, J 5.6 Гц, CH₂–NH), 6.86–6.94 м (1H, 4-Н аром.), 7.06 т.д (1H, J 7.8, 1.5 Гц, 5-Н аром.), 7.16 д.д.д (1H, J 11.8, 8.1, 1.7 Гц, 3-Н аром.), 8.13 т.д (1H, J 8.3, 1.7 Гц, 6-Н аром.), 8.32 уш.с (1H, NH–Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 27.78 с (1C, Ad), 27.98 с (1C, Ad), 31.47 с (2C, Ad), 31.53 с (2C, Ad), 32.89 с (1C, Ad), 37.75 с (1C, Ad четв.), 38.21 с (1C, Ad–CH₂), 39.01 с (2C, Ad), 41.38 с (1C, CH₂–NH), 115.11 д (1C, J 19.0 Гц, 3-С аром.), 120.42 с (1C, 1-С аром.), 121.66 д (1C, J 7.4 Гц, 6-С аром.), 124.69 д (1C, J 3.3 Гц, 5-С аром.), 128.84 д (1C, J 10.3 Гц, 4-С аром.), 151.90 д (1C, J 240.5 Гц, 3-С аром.), 155.26 с (1C, C=O). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –133.14 (1F). Найдено, %: С 72.10; Н 7.99; N 8.82. C₁₉H₂₅FN₂O. Вычислено, %: С 72.12; Н 7.96; N 8.85. *M* 316.42.

1-(2-(Адамантан-2-ил)этил)-3-(4-фторфенил) мочевины (3c). Получена аналогично соединению **3b** из 0.1 г 2-(адамантан-2-ил)этиламина (**1**) и 0.07 г

4-фторфенилизоцианата. Выход 0.113 г (70%), т.пл. 179–180°С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.48 д (2H, J 12.4 Гц, Ad–CH₂), 1.57 д.т (2H, J 7.8, 6.3 Гц, Ad), 1.66–1.91 м (13H, Ad), 3.08 т.д (2H, J 7.3, 5.7 Гц, CH₂–NH), 6.10 т (1H, J 5.6 Гц, CH₂–NH), 7.01–7.09 м (2H, 3,5-Н аром.), 7.36–7.43 м (2H, 2,6-Н аром.), 8.44 с (1H, NH–Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 27.78 с (1C, Ad), 27.99 с (1C, Ad–CH₂), 31.51 с (2C, Ad), 31.55 (2C, Ad), 33.04 с (1C, Ad), 37.82 с (1C, Ad), 38.22 с (1C, Ad), 39.02 с (1C, Ad), 41.45 с (1C, Ad четв.), 42.80 с (1C, CH₂–NH), 115.42 д (2C, J 22.0 Гц, 3,5-С аром.), 119.48 д (2C, J 7.6 Гц, 2,6-С аром.), 137.38 д (1C, J 2.3 Гц, 1-С аром.), 159.38 д (1C, J 235.5 Гц, 4-С аром.), 155.64 с (1C, C=O). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –125.40 (1F). Найдено, %: С 72.09; Н 8.00; N 8.87. C₁₉H₂₅FN₂O. Вычислено, %: С 72.12; Н 7.96; N 8.85. *M* 316.42.

1-(2-(Адамантан-2-ил)этил)-3-(2-хлорфенил) мочевины (3d). Получена аналогично соединению **3b** из 0.1 г 2-(адамантан-2-ил)этиламина (**1**) и 0.078 г 2-хлорфенилизоцианата. Выход 0.132 г (78%), т.пл. 163–164°С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.49 д (2H, J 12.4 Гц, Ad–CH₂), 1.54–1.65 м (2H, Ad), 1.67–1.97 м (13H, Ad), 3.11 т.д (2H, J 7.2, 5.5 Гц, CH₂–NH), 6.94 д.д.д (1H, J 8.0, 7.3, 1.6 Гц, 4-Н аром.), 7.01 т (1H, J 5.5 Гц, CH₂–NH), 7.23 д.д.д (1H, J 8.6, 7.3, 1.6 Гц, 5-Н аром.), 7.39 д.д (1H, J 8.0, 1.5 Гц, 3-Н аром.), 7.97 с (1H, NH–Ph), 8.16 д.д (1H, J 8.4, 1.6 Гц, 6-Н аром.). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 27.79 с (1C, Ad), 27.99 с (1C, Ad), 31.48 с (2C, Ad), 31.53 с (2C, Ad), 32.83 с (1C, Ad), 37.73 с (1C, Ad четв.), 38.21 с (1C, Ad–CH₂), 39.02 с (2C, Ad), 41.38 с (1C, CH₂–NH), 121.01 с (1C, 5-С аром.), 121.34 с (1C, 2-С аром.), 122.62 с (1C, 6-С аром.), 127.79 с (1C, 3-С аром.), 129.40 с (1C, 6-С аром.), 137.19 с (1C, 1-С аром.), 155.10 с (1C, C=O). Найдено, %: С 68.55; Н 7.60; N 8.40. C₁₉H₂₅ClN₂O. Вычислено, %: С 68.56; Н 7.57; N 8.42. *M* 332.87.

1-(2-(Адамантан-2-ил)этил)-3-(4-(трифторметокси)фенил) мочевины (3e). Получена аналогично соединению **3b** из 0.1 г 2-(адамантан-2-ил)этиламина (**1**) и 0.103 г 4-(трифторметокси)фенилизоцианата. Выход 0.144 г (74%), т.пл. 159–160°С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.48 д (2H, J 12.4 Гц, Ad–CH₂), 1.57 д.т (2H, J 7.9, 6.4 Гц, Ad), 1.65–1.97 м (13H, Ad), 3.09 т.д (2H, J 7.3, 5.7 Гц,

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 60 № 1 2024

CH₂-NH), 6.18 т (1H, *J* 5.6 Гц, CH₂-NH), 7.21 д.д (2H, *J* 9.1, 1.1 Гц, 3,5-Н аром.), 7.49 д (2H, *J* 9.1 Гц, 2,6-Н аром.), 8.64 с (1H, NH-Ph). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 27.86 с (1C, Ad), 28.06 с (1C, Ad-CH₂), 31.60 с (4C, Ad), 33.05 (1C, Ad), 37.90 с (1C, Ad), 38.29 с (1C, Ad), 39.09 с (1C, Ad), 41.53 с (1C, Ad четв.), 42.80 с (1C, CH₂-NH), 119.01 с (2C, 3,5-С аром.), 122.02 с (2C, 2,6-С аром.), 140.43 с (1C, 1-С аром.), 142.33 с (1C, 4-С аром.), 155.52 с (1C, C=O). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: -59.83 (3F). Найдено, %: С 62.80; Н 6.60; N 7.35. C₂₀H₂₅F₃N₂O₂. Вычислено, %: С 62.81; Н 6.59; N 7.33. *M* 382.43.

1-(2-(Адамантан-2-ил)этил)-3-фенилтиомочевина (3f). Получена аналогично соединению **3b** из 0.1 г 2-(адамантан-2-ил)этиламина (**1**) и 0.068 г фенилизотиоцианата. Выход 0.118 г (74%), т.пл. 137–138°С. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.49 д (2H, *J* 12.3 Гц, Ad-CH₂), 1.64–2.06 м (15H, Ad), 3.47 д (2H, *J* 6.8 Гц, CH₂-NH), 7.07–7.14 м (1H, 4-Н аром.), 7.28–7.36 м (2H, 3,5-Н аром.), 7.38–7.43 м (2H, 2,6-Н аром.), 7.76 с (1H, CH₂-NH), 9.48 с (1H, NH-Ph). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 27.78 с (1C, Ad), 27.99 с (1C, Ad-CH₂), 31.58 с (4C, Ad), 31.78 с (2C, Ad), 38.22 с (2C, Ad), 39.00 с (1C, Ad), 41.69 с (1C, Ad четв.), 42.79 (1C, CH₂-NH), 123.33 с (2C, 2,6-С аром.), 124.39 с (1C, 4-С аром.), 129.01 с (2C, 3,5-С аром.), 139.65 с (1C, 1-С аром.), 180.52 с (1C, C=S). Найдено, %: С 72.60; Н 8.30; N 8.90. C₁₉H₂₆N₂S. Вычислено, %: С 72.56; Н 8.33; N 8.91. *M* 314.49.

1-(2-(Адамантан-2-ил)этил)-3-(3-фторфенил)тиомочевина (3g). Получена аналогично соединению **3a** из 0.2 г 2-(адамантан-2-ил)этиламина (**1**) и 0.156 г 3-фторфенилизотиоцианата. Выход 0.274 г (81%), т.пл. 98–99°С. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.50 д (2H, *J* 13.3 Гц, Ad-CH₂), 1.62–2.02 м (15H, Ad), 3.47 д (2H, *J* 6.2 Гц, CH₂-NH), 6.89 т.д (1H, *J* 8.5, 2.6 Гц, 4-Н аром.), 7.16 д (1H, *J* 8.0 Гц, 6-Н аром.), 7.33 т.д (1H, *J* 8.2, 6.8 Гц, 5-Н аром.), 7.56 д.т (1H, *J* 11.6, 2.3 Гц, 2-Н аром.), 8.01 т (1H, *J* 5.2 Гц, CH₂-NH), 9.75 с (1H, NH-Ph). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 27.85 с (2C, Ad), 28.06 с (1C, Ad-CH₂), 31.63 с (4C, Ad), 38.28 с (1C, Ad), 39.05 с (3C, Ad), 41.71 с (1C, Ad четв.), 42.74 с (1C, CH₂-NH), 109.24 д (1C, *J* 25.2 Гц, 4-С аром.), 110.43 д (1C, *J* = 21.4 Гц, 2-С аром.), 118.26 с

(1C, 6-С аром.), 130.49 д (1C, *J* = 9.5 Гц, 5-С аром.), 141.88 д (1C, *J* 9.5 Гц, 1-С аром.), 162.32 д (1C, *J* 241.5 Гц, 3-С аром.), 180.48 с (1C, C=S). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: -112.45 (1F). Найдено, %: С 68.60; Н 7.60; N 8.45. C₁₉H₂₅FN₂S. Вычислено, %: С 68.64; Н 7.58; N 8.43. *M* 332.48.

1-(2-(Адамантан-2-ил)этил)-3-(4-фторфенил)тиомочевина (3h). Получена аналогично соединению **3a** из 0.2 г 2-(адамантан-2-ил)этиламина (**1**) и 0.156 г 4-фторфенилизотиоцианата. Выход 0.274 г (81%), т.пл. 144–145°С. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.49 д (2H, *J* 12.3 Гц, Ad-CH₂), 1.61–1.99 м (15H, Ad), 3.45 уш.с (2H, CH₂-NH), 7.11–7.20 м (2H, 3,5-Н аром.), 7.35–7.43 м (2H, 2,6-Н аром.), 7.70 с (1H, CH₂-NH), 9.42 с (1H, NH-Ph). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 27.84 с (2C, Ad), 28.06 с (1C, Ad-CH₂), 31.64 с (4C, Ad), 38.29 с (1C, Ad), 39.06 с (3C, Ad), 41.76 с (1C, Ad четв.), 42.89 с (1C, CH₂-NH), 115.64 д (1C, *J* 22.4 Гц, 3,5-С аром.), 126.00 уш.с (1C, 2,6-С аром.), 136.00 с (1C, 1-С аром.), 159.38 д (1C, *J* 240.9 Гц, 4-С аром.), 180.97 с (1C, C=S). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: -121.03 (1F). Найдено, %: С 68.65; Н 7.62; N 8.40. C₁₉H₂₅FN₂S. Вычислено, %: С 68.64; Н 7.58; N 8.43. *M* 332.48.

1-(2-(Адамантан-2-ил)этил)-3-(3-хлорфенил)тиомочевина (3i). Получена аналогично соединению **3b** из 0.1 г 2-(адамантан-2-ил)этиламина (**1**) и 0.086 г 3-хлорфенилизотиоцианата. Выход 0.105 г (59%), т.пл. 106–107°С. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.49 д (2H, *J* 12.3 Гц, Ad-CH₂), 1.64–2.00 м (15H, Ad), 3.47 д (2H, *J* 7.3 Гц, CH₂-NH), 7.13 д.т (1H, *J* 6.7, 2.2 Гц, 4-Н аром.), 7.32 д (2H, *J* 7.0 Гц, 5,6-Н аром.), 7.69 с (1H, 2-Н аром.), 7.97 с (1H, CH₂-NH), 9.64 с (1H, NH-Ph). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 27.83 с (2C, Ad), 28.04 с (1C, Ad-CH₂), 31.62 с (2C, Ad), 31.65 с (2C, Ad), 38.27 с (1C, Ad), 39.05 с (3C, Ad), 41.76 с (1C, Ad четв.), 42.77 с (1C, CH₂-NH), 121.30 с (1C, 6-С аром.), 122.39 с (1C, 2-С аром.), 123.71 с (1C, 4-С аром.), 130.39 с (1C, 5-С аром.), 133.02 с (1C, 3-С аром.), 141.61 с (1C, 1-С аром.), 180.76 с (1C, C=S). Найдено, %: С 65.43; Н 7.20; N 8.00. C₁₉H₂₅ClN₂S. Вычислено, %: С 65.40; Н 7.22; N 8.03. *M* 348.93.

1-(2-(Адамантан-2-ил)этил)-3-((адамантан-1-ил)метил)мочевина (3j). Получена аналогично

соединению **3b** из 0.1 г 2-(адамantan-2-ил)этиламина (**1**) и 0.078 г (адамantan-1-ил)метилизоцианата. Выход 0.136 г (72%), т.пл. 120–121 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.38–1.95 м (3H, 2Ad), 2.69 д (2H, *J* 5.4 Гц, Ad–CH₂–NH), 2.99 т (2H, *J* 7.2 Гц, Ad–CH₂–CH₂–NH), 5.78 с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 27.87 с (2C, Ad), 28.08 с (1C, 2-Ad–CH₂), 28.19 с (3C, Ad), 30.37 с (1C, Ad), 31.60 с (2C, Ad), 31.66 с (2C, Ad), 33.40 с (1C, Ad), 34.04 с (1C, Ad), 34.58 с (1C, Ad), 37.11 с (3C, Ad), 37.94 с (1C, CH₂–CH₂–NH), 38.30 с (1C, Ad), 39.12 с (3C, Ad), 41.42 с (1C, Ad четв.), 41.44 с (1C, Ad–CH₂–NH), 158.86 с (1C, C=O). Найдено, %: C 77.75; H 10.35; N 7.55. C₂₄H₃₈N₂O. Вычислено, %: C 77.79; H 10.34; N 7.56. *M* 370.58.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны методы получения адамантилсодержащих 1,3-дизамещенных мочевины и тиомочевины, содержащих 2-(адамantan-2-или)этиленовый фрагмент, реакцией 2-(адамantan-2-ил)этиламина с ароматическими изоцианатами и изотиоцианатами с выходами 36–87%. Предлагаемые методы характеризуются доступностью исходных реагентов, простотой синтеза, выделения и очистки соединений. Полученные соединения будут исследованы в качестве ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы человека.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-73-10002).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Владимир Владимирович Бурмистров, ORCID ID: 0000-0002-8547-9166

Дарья Михайловна Заправдина, ORCID ID: 0000-0002-8654-2382

Евгений Николаевич Савельев, ORCID ID: 0000-0002-1937-768X

Борис Семенович Орлинсон, ORCID ID: 0000-0002-4710-4718

Геннадий Михайлович Бутов, ORCID ID: 0000-0002-0839-4513

Иван Александрович Новаков, ORCID ID: 0000-0002-0980-6591

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gladkikh B.P., D'yachenko V.S., Danilov D.V., Matyukhina A.K., Burmistrov V.V., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 1135–1144. [Gladkikh B.P., D'yachenko V.S., Danilov D.V., Matyukhina A.K., Burmistrov V.V., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 1561–1568.]. doi 10.31857/S0514749222110015
2. Schmelzer K.R., Kubala L., Newman J.W., Kim I.H., Eiserich J.P., Hammock B.D. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2005**, *102*, 9772–9777. doi 10.1073/pnas.0503279102
3. Fleming I., Rueben A., Popp R., Fisslthaler B., Schrodt S., Sander A., Haendeler J., Falck J.R., Morisseau C., Hammock B.D., Busse R. *Arterioscler. Thromb Vasc. Biol.* **2007**, *27*, 2612–2618. doi 10.1161/ATVВANA.107.152074
4. Imig J.D. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2008**, *4*, 165–174. doi 10.1517/17425255.4.2.165
5. Burmistrov V., Morisseau C., Pitushkin D., Karlov D., Fayzullin R.R., Butov G.M., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *28*, 2302–2313. doi 10.1016/j.bmcl.2018.05.024
6. Burmistrov V., Morisseau C., D'yachenko V., Rybakov V.B., Butov G.M., Hammock B.D. *J. Fluor. Chem.* **2019**, *220*, 48–53. doi 10.1016/j.jfuchem.2019.02.005
7. Бурмистров В.В., Бутов Г.М., Карлов Д.С., Палюлин В.А., Зефиоров Н.С., Мориссье К., Хэммок Б.Д. *Биоорг. хим.* **2016**, *42*, 448–459. [Burmistrov V.V., Butov G.M., Karlov D.S., Palyulin V.A., Zefirov N.S., Morisseau C., Hammock B.D. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2016**, *42*, 404–414.]. doi 10.1134/S1068162016030067
8. Новаков И.А., Орлинсон Б.С., Мамутова Н.Н., Савельев Е.Н., Потаенкова Е.А., Пынтя Л.А., Наход М.А. *ЖОрХ.* **2016**, *86*, 924–928. [Novakov I.A., Orlinson B.S., Mamutova N.N., Savel'ev E.N., Potayonkova E.A., Pyntya L.A., Nakhod M.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *86*, 1255–1258.]. doi 10.1134/S1070363216060062
9. Murashkina A.V., Kuliukhina D.S., Averin A.D., Abel A.S., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Correia C.R.D., Beletskaya I.P. *Mendeleev Commun.* **2022**, *32*, 91–93. doi 10.1016/j.mencom.2022.01.029

10. Kharlamova A.D., Abel A.S., Averin A.D., Maloshitskaya O.A., Roznyatovskiy V.A., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Beletskaya I.P. *Molecules*. **2021**, *26*, 1910.
doi 10.3390/molecules26071910
11. Sedenkova K.N., Dueva E.V., Averina E.B., Grishin Y.K., Osolodkin D.I., Kozlovskaya L.I., Palyulin V.A., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Butov G.M., Kuznetsova T.S., Karganova G.G., Zefirov N.S. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 3406–3415.
doi 10.1039/C4OB02649G
12. Meden A., Knez D., Jukič M., Brazzolotto X., Gršič M., Pišlar A., Zahirović A., Kos J., Nachon F., Svete J., Gobec S., Grošelj U. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 3765–3768.
doi 10.1039/C9CC01330J
13. Bohmer V., Meshcheryakov D., Thondorf I., Bolte M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2004**, *60*, O136–O139.
doi 10.1107/S0108270103027586
14. Meshcheryakov D., Arnaud-Neu F., Bohmer V., Bolte M., Hubscher-Bruder V., Jobin E., Thondorf I., Werner S. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1004–1014.
doi 10.1039/B718114K
15. Burmistrov V., Morisseau C., Pitushkin D., Karlov D., Fayzullin R.R., Butov G.M., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 2302–2313.
doi 10.1016/j.bmcl.2018.05.024
16. Burmistrov V., Morisseau C., Harris T.R., Butov G., Hammock B.D. *Bioorg. Chem.* **2018**, *76*, 510–527.
doi 10.1016/j.bioorg.2017.12.024

Synthesis and Properties of 1,3-Disubstituted Ureas and Its Isosteric Analogs Containing Polycyclic Fragments: XVIII. 1-[2-(Adamantan-2-yl)ethyl]-3-*R*-Ureas and Thioureas

V. V. Burmistrov^{a,*}, D. M. Zapravdina^a, E. N. Savelyev^a, B. S. Orlinson^a,
G. M. Butov^{a,b,**}, and I. A. Novakov^a

^a *Volgograd State Technical University (VSTU), prosp. Lenina 28, Volgograd, 400005 Russia*

^b *Volzhsky Polytechnic Institute (branch) VSTU, ul. Engelsa 42a, Volzhsky, 404121 Russia*

* *e-mail: vburmistrov@vstu.ru*; ** *e-mail: butov@post.volpi.ru*

Received September 13, 2022; revised September 24, 2022; accepted September 25, 2022

Methods for the preparation of 1-[2-(adamantan-2-yl)ethyl]-3-*R*-ureas and thioureas by the reaction of 2-(adamantan-2-yl)ethylamine with aromatic isocyanates and isothiocyanates with 36–87% yields were developed. It was found that the displacement of the ethylene bridge from the 1st to the 2nd position of the adamantyl radical does not significantly affect the value of log *P* and melting points of the corresponding compounds.

Keywords: adamantane derivatives, isocyanate, isothiocyanate, urea, thiourea, soluble epoxide hydrolase

$\text{Cr}_2\text{ZrCl}_2\text{-EtMgBr}$ -КАТАЛИЗИРУЕМАЯ РЕАКЦИЯ 2-ЦИНКОЭТИЛЦИНКIROВАНИЯ 2-АЛКИНИЛАМИНОВ

© 2024 г. А. М. Габдуллин, Р. Н. Кадикова*, И. Р. Рамазанов

Институт нефтехимии и катализа Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук,
Россия, 450075 Уфа, просп. Октября, 141
*e-mail: kadikritan@gmail.com

Поступила в редакцию 07.04.2023 г.

После доработки 18.04.2023 г.

Принята к публикации 20.04.2023 г.

Обнаружено, что $\text{Cr}_2\text{ZrCl}_2\text{-EtMgBr}$ -катализируемая реакция 2-алкиниламинов с Et_2Zn приводит к регио- и стереоселективному образованию (2*Z*)-аллиламинов с высоким выходом. Установлено, что присутствие морфолильного и пиперидильного заместителей в структуре пропаргиламинов не препятствует регио- и стереоселективному 2-цинкоэтилцинкированию тройной углерод-углеродной связи. Впервые осуществлена карбоциклизация α,ω -бис(аминометил)алкадинов на основе $\text{Cr}_2\text{ZrCl}_2\text{-EtMgBr}$ -катализируемой реакции карбоцинкирования с помощью Et_2Zn . Предложен механизм каталитического 2-цинкоэтилцинкирования α,ω -бис(аминометил)алкадинов.

Ключевые слова: 2-алкиниламины, 2-цинкоэтилцинкирование, α,ω -бис(аминометил)алкадины, (2*Z*)-аллиламины, цирконоценовый катализ, диэтилцинк

DOI: 10.31857/S0514749224010056, **EDN:** ENKQWW

ВВЕДЕНИЕ

Карбометаллирование ацетиленов является эффективным инструментом для построения алкенильных производных металлоорганических соединений различного строения [1]. Синтетические трансформации образующихся *in situ* металлоорганических соединений в различные классы органических соединений включают три основных подхода. Во-первых, гидролиз алкенилметаллов является источником одnoreакторного получения олефинов [2, 3]. Во-вторых, взаимодействие металлоорганических интермедиатов с электрофильными реагентами различной природы позволяет осуществить синтез широкого спектра различных классов органических соединений [4]. И в-третьих, окисление алкенилметаллов — это простой инструмент для получения олефиновых спиртов [5]. Таким образом, реакции карбометаллирования ацетиленов являются эффектив-

ными методами регио- и стереоселективного синтеза полизамещенных олефинов. К наиболее широко распространенным синтетическим методам карбометаллирования ацетиленов следует отнести Zr-катализируемое метилалюминирование ацетиленов по Негиши [2, 6, 7], реакцию Джемилева [8, 9], карбокуприрование [10], карбостаннирование [11], карбоборирование [12, 13] и карбомагнирование [14]. Карбометаллирование ацетиленов с помощью цинкорганических реагентов является одним из наиболее эффективных подходов к синтезу функционально замещенных олефинов различного строения [15]. Широкий интерес к цинкорганическому синтезу полизамещенных олефинов вызван в первую очередь толерантностью гетерофункциональных заместителей в структуре ацетиленовых субстратов по отношению к цинкорганическим реагентам. Нами обнаружено, что реакция алкиниламинов и алкинилфосфинов с Et_2Zn под действием таких ката-

литических систем, как Ti(O-*i*Pr)₄-EtMgBr [16–18] и Cp₂ZrCl₂-EtMgBr [19], сопровождается регио- и стереоселективным образованием алкениламинов и фосфинов с *Z*-конфигурацией двойной связи. Настоящая статья посвящена расширению границ применения Zr-Mg-катализируемой реакции замещенных 2-алкиниламинов с Et₂Zn.

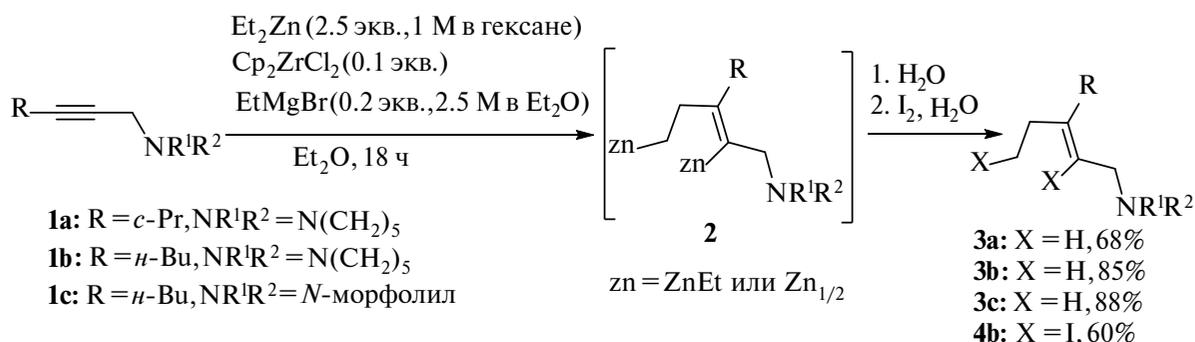
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Мы обнаружили, что реакция 2-алкиниламинов **1** с 2,5 эквивалентами Et₂Zn (1 М в гексане) в присутствии 10 мол. % Cp₂ZrCl₂ и 20 мол. % EtMgBr (2,5 М в диэтиловом эфире) в растворе диэтилового эфира при комнатной температуре за 18 ч после гидролиза и иодиолиза дает соответствующие замещенные аллиламины **3** и **4** с *Z*-конфигурацией двойной связи (схема 1). Реакция проходит регио- и стереоселективно. Структура образующихся замещенных 2-алкениламинов установлена с помощью 1D- и 2D-ЯМР спектроскопии продуктов их гидролиза **3a–c** и иодиолиза **4b**. Таким образом, присутствие электроноакцепторного атома кислорода морфолильного заместителя в структуре алкиниламина **1c**, а также пиперидинового и циклопропильного заместителей в соответствующих ацетиленовых субстратах **1a** и **1b** не препятствует 2-цинкоэтилцинкированию тройной углерод-углеродной связи пропаргиламинов. Полученные данные иодиолиза реакционной смеси свидетельствуют о генерации металлоорганического интермедиата **2** с двумя активными металл-углеродными связями, что позволяет отнести изучаемое превращение к реакции 2-цинкоэтилцинкирования или циклоцинкирования. Природа переходного металла металлокомплексного катализатора

сильно влияет на маршрут превращения пропаргиламинов в реакции с Et₂Zn. Так, замена Cp₂ZrCl₂ на NbCl₅ в изучаемой реакции приводит к образованию уже не продуктов 2-цинкоэтилцинкирования, а 1,2-дизамещенных (*2Z*)-алкениламинов, получающихся в результате восстановления замещенных пропаргиламинов [19]. В то же время, при использовании Ti(O-*i*Pr)₄ в качестве катализатора в реакции замещенных ацетиленов с Et₂Zn образуются продукты 2-цинкоэтилцинкирования [16]. Мы полагаем, что прохождение реакции по пути 2-цинкоэтилцинкирования в случае использования Cp₂ZrCl₂ и Ti(O-*i*Pr)₄ обусловлено близкой природой атомов циркония и титана.

Известно, что Zr-катализируемое карбоалюминирование α,ω-бис(аминометил)алкадиенов и триметил(окт-7-ен-1-ин-1-ил)силана с помощью Et₃Al проходит с селективным образованием алкилиденовых производных циклогексана [20, 21]. В настоящей работе мы установили, что аналогичным образом проходит взаимодействие *N,N,N',N'*-тетраметилдека-2,8-диин-1,10-диамина с 2,5 эквивалентами Et₂Zn в присутствии 10 мол. % Cp₂ZrCl₂ и 20 мол. % EtMgBr в растворе диэтилового эфира. В результате реакции при комнатной температуре за 18 ч после дейтеролиза или гидролиза образуется бис-алкилиденное производное циклогексана **5** и **6** (схема 2). Согласно приведенной ниже схеме, при взаимодействии Cp₂ZrCl₂ с EtMgBr происходит быстрый обмен лигандами с образованием Cp₂ZrEt₂, который дает цирконоцен-этиленовый комплекс. При внедрении одной из ацетиленовых связей тетраметилдека-2,8-диин-1,10-диамина по Zr-C

Схема 1. Cp₂ZrCl₂-EtMgBr-катализируемая реакция 2-цинкоэтилцинкирования замещенных 2-алкиниламинов с помощью Et₂Zn.



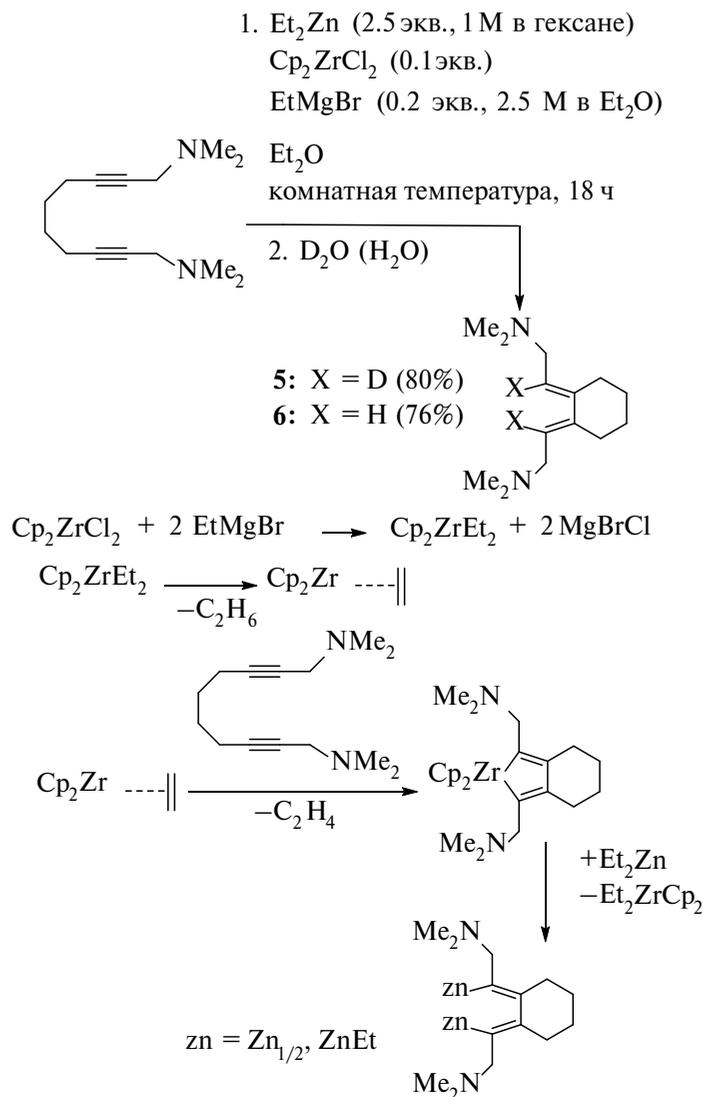
связи данного комплекса происходит вытеснение этилена из координационной сферы атома циркония и сочетание двух ацетиленовых фрагментов с формированием цирконациклопентадиенового интермедиата, последующее переметаллирование которого в каталитическом цикле и последующий дейтеролиз (или гидролиз) приводят к образованию целевого *bis*-алкилиденевого производного циклогексана **5** и **6**. В спектре NOESY соединения **6** наблюдается взаимодействие метиленовой группы *N,N*-диметиламинометильного фрагмента с α -метиленовой группой циклогексанового кольца, что указывает на *E*-конфигурации двойных связей. В спектре COSY продукта гидролиза

6 кросс-пик между триплетным сигналом атома водорода при двойной связи и дублетом метиленовой группы при атоме азота свидетельствует о геминальном расположении атома водорода и *N,N*-диметиламинометильной группы при атоме углерода двойной связи.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Хроматографический анализ проводили на приборе Shimadzu GC-9A, колонка 2000 x 2 мм, неподвижная фаза — силикон SE-30 (5%) на Chromaton N-AW-HMDS (0.125–0.160 мм), газ-носитель — гелий (30 мл/мин), при программировании температуры от 50 до 300 °С со скоростью

Схема 2. Предполагаемый механизм каталитического 2-цинкоэтилцинкирования 2-алкиниламинов.



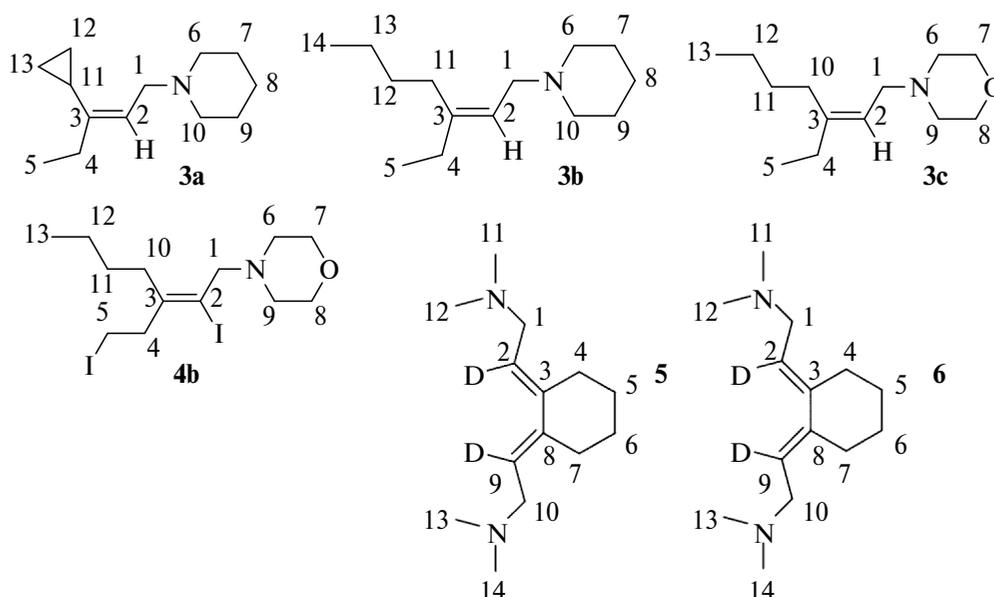
8°С/мин. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны в CDCl₃ на спектрометре “Bruker Avance-500” (125 МГц для ¹³C и 500 МГц для ¹H), химические сдвиги даны относительно SiMe₄. Хромато-масс-спектральный анализ соединений проводили на приборе Shimadzu GCMS-QP2010 Plus (стеклянная капиллярная колонка SLB-5ms 60000 × 0.25мм × 0.25m (Supelco, США), температура источника ионов 200°С, 70 эВ). Реакции каталитического карбоцинирования проводили в токе сухого аргона. Диэтиловый выдерживали над КОН, затем кипятили с натриевой стружкой и перегоняли в токе аргона над LiAlH₄. Использовали коммерчески доступные реагенты: диэтилцинк (1М р-р в гексане), дихлорид бис (циклопентадиенил) циркония (Фирма Sigma-Aldrich). Исходные соединения – 2-алкиниламины [22], этилмагнийбромид [23] синтезированы по методикам, описанным в литературе.

Общая методика. В стеклянный реактор в атмосфере сухого аргона последовательно загружали 2-алкиниламин **1** (2 ммоль), диэтиловый эфир (6 мл), Et₂Zn (1 М в гексане, 5 мл, 5 ммоль), Cr₂ZrCl₂ (58.4 мг, 0.2 ммоль) и этилмагнийбромид (2.5 М в Et₂O, 0.16 мл, 0.4 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре 18 ч. После 18 ч реакцию смесь разбавляли Et₂O (5 мл) и по каплям при 0°С добавляли КОН (25%) (3 мл). После добавления раствора щелочи реакцию смесь

смесь перемешивали при комнатной температуре 1 ч. Водный слой экстрагировали с помощью диэтилового эфира (3 × 5 мл). Комбинированные экстракты промывали насыщенным раствором соли (10 мл) и сушили над безводным CaCl₂. Реакционную массу отфильтровывали от CaCl₂ через бумажный фильтр, концентрировали с помощью ротационного испарителя RV 10 digital V и остаток очищали перегонкой с получением аллиламинов **3a–3c**.

(Z)-1-(3-Циклопропилпент-2-ен-1-ил)пиперидин (3a). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: δ = 0.40–0.50 (м, 2H, C(12)H_A, C(13)H_B), 0.50–0.70 (м, 2H, C(12)H_A, C(13)H_B), 1.00 (т, J = 7.4 Гц, 3H, C(5)H₃), 1.30–1.50 (м, 2H, C(8)H₂), 1.50–1.70 (м, 4H, C(7,9)H₂, 1H, C(11)H₁), 1.73 (кв., J = 7.3 Гц, 2H, C(4)H₂), 2.20–2.60 (м, 4H, C(6,10)H₂), 3.11 (д, J = 6.8 Гц, 2H, C(1)H₂), 5.34 (т, J = 6.7 Гц, 1H, C(2)H₁). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д. = 4.74 (2C(12,13)), 11.78 (C(11)), 13.20 (C(5)), 24.47 (C(8)), 25.43 (C(4)), 26.06 (2C(7,9)), 54.67 (2C(6,10)), 56.57 (C(1)), 121.77 (C(2)), 142.88 (C(3)). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн} (%)) = 193 (16) [M⁺], 178 (45), 164 (24), 136 (8), 111 (34), 98 (62), 84 (100), 67 (58), 55 (40), 41 (39). Выход: 262 мг, 68%. Т. кип. 87 – 89°С (1 ммHg), бесцветная жидкость. C₁₃H₂₃N. Вычислено %: C, 80.76; H, 11.99; N, 7.24. Найдено %: C, 80.7; H, 12.0; N, 7.3.

Схема 3



(Z)-1-(3-Этилгепт-2-ен-1-ил)пиперидин (3b).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: $\delta = 0.92$ (т, $J = 6.4$ Гц, 3H, C(14)H₃), 1.01 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, C(5)H₃), 1.20–1.40 (м, 4H, C(12,13)H₂), 1.40–1.50 (м, 2H, C(8)H₂), 1.50–1.70 (м, 4H, C(7,9)H₂), 1.95–2.10 (м, 4H, C(4,11)H₂), 2.20–2.50 (м, 4H, C(6,10)H₂), 2.95 (д, $J = 6.7$ Гц, 2H, C(1)H₂), 5.25 (т, $J = 6.5$ Гц, 1H, C(2)H₁). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. = 12.71 (C(5)), 14.04 (C(14)), 22.86 (C(13)), 24.47 (C(8)), 26.04 (2C(7,9)), 29.61 и 30.40 и 30.71 (C(4,11,12)), 54.64 (2C(6,10)), 56.69 (C(1)), 120.19 (C(2)), 144.14 (C(3)). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) = 209 (9) [M^+], 178 (8), 152 (1), 110 (4), 85 (72), 84 (100), 55 (17), 41 (19). Выход: 355 мг, 85%. Т. кип. 98 – 100°C (1 ммHg), бесцветная жидкость. C₁₄H₂₇N. Вычислено %: C, 80.31; H, 13.00; N, 6.69. Найдено %: C, 80.4; H, 12.8; N, 6.7.

(Z)-4-(3-Этилгепт-2-ен-1-ил)морфолин (3c).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: $\delta = 0.90$ (т, $J = 6.2$ Гц, 3H, C(13)H₃), 1.00 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, C(5)H₃), 1.20–1.40 (м, 4H, C(11,12)H₂), 1.95–1.10 (м, 4H, C(4,10)H₂), 2.30–2.55 (м, 4H, C(7,8)H₂), 2.98 (д, $J = 6.6$ Гц, 2H, C(1)H₂), 3.60–3.80 (м, 4H, C(6,9)H₂), 5.20 (т, $J = 6.3$ Гц, 1H, C(2)H₁). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. = 12.68 (C(5)), 14.00 (C(13)), 22.82 (C(12)), 29.59 и 30.39 и 30.69 (C(4,10,11)), 53.69 (2C(7,8)), 56.24 (C(1)), 67.04 (2C(6,9)), 119.06 (C(2)), 145.30 (C(3)). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) = 211 (15) [M^+], 182 (8), 154 (9), 124 (23), 95 (77), 87 (100), 57 (44), 41 (29). Выход: 371 мг, 88%. Т. кип. 101 – 103°C (1 ммHg), бесцветная жидкость. C₁₃H₂₅NO. Вычислено %: C, 73.88; H, 11.92; N, 6.63. Найдено %: C, 74.0; H, 11.8; N, 6.7.

Методика иодинолиза продуктов Zr-Mg-катализируемого карбоцинкарирования 2-алкиниламинов. В стеклянный реактор в атмосфере сухого аргона последовательно загружали 4-(гепт-2-ин-1-ил)морфолин (362 мг, 2 ммоль), диэтиловый эфир (6 мл), Et₂Zn (1 М в гексане, 5 мл, 5 ммоль), Cr₂ZrCl₂ (58.4 мг, 0.2 ммоль) и этилмагнийбромид (2.5 М в Et₂O, 0.16 мл, 0.4 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре 18 ч. После 18 ч к реакционной смеси при –78°C добавляли I₂ (1575 мг, 12,5 ммоль) в растворе ТГФ (12.5 мл) и перемешивали при комнатной температуре 10 ч. После 10 ч реакционную смесь разбавляли Et₂O (5 мл) и по каплям при 0°C добавляли 25% КОН. После добав-

ления 25% КОН реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 ч. Водный слой экстрагировали с помощью диэтилового эфира (3 × 5 мл). Комбинированные экстракты последовательно промывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (20 мл), насыщенным раствором NaCl (10 мл) и сушили над безводным CaCl₂. Реакционную массу отфильтровывали от CaCl₂ через бумажный фильтр, концентрировали с помощью ротационного испарителя RV 10 digital V и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением **4b**.

(Z)-4-(2-Иод-3-(2-иодэтил)гепт-2-ен-1-ил)морфолин (4b).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: $\delta = 0.94$ (т, $J = 6.8$ Гц, 3H, C(13)H₃), 1.20–1.50 (м, 4H, C(11,12)H₂), 2.30 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H, C(10)H₂), 2.35–2.55 (м, 4H, C(6,9)H₂), 2.87 (т, $J = 8.2$ Гц, 2H, C(4)H₂), 3.15–3.25 (м, 2H, C(1)H₂, 2H, C(5)H₂), 3.65–3.80 (м, 4H, C(7,8)H₂). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. = 0.98 (C(5)), 13.91 (C(13)), 22.65 (C(12)), 30.99 (C(11)), 32.82 (C(10)), 46.81 (C(4)), 52.73 (2C(6,9)), 64.99 (C(1)), 67.02 (2C(7,8)), 104.17 (C(2)), 147.73 (C(3)). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) = 336 (22) [$M-\text{HI}^+$], 249 (1), 122 (2), 100 (27), 87 (100), 57 (14), 41 (5). Выход: 556 мг, 60%. $R_f = 0.60$ (гексан/этилацетат, 5 : 1), бесцветная жидкость. C₁₃H₂₃I₂NO. Вычислено %: C, 33.71; H, 5.01; I, 54.80; N, 3.02. Найдено %: C, 33.9; H, 5.1; N, 3.2.

Zr-Mg-катализируемое карбоцинкарирование

***N*¹,*N*¹,*N*¹⁰,*N*¹⁰-тетраметилдека-2,8-диин-1,10-диамина.** В стеклянный реактор в атмосфере сухого аргона последовательно загружали 440 мг *N*¹,*N*¹,*N*¹⁰,*N*¹⁰-тетраметилдека-2,8-диин-1,10-диамина (2 ммоль), диэтиловый эфир (6 мл), Et₂Zn (1 М в гексане, 5 мл, 5 ммоль), Cr₂ZrCl₂ (58.4 мг, 0.2 ммоль) и этилмагнийбромид (2.5 М в Et₂O, 0.16 мл, 0.4 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре 18 ч. После 18 ч реакционную смесь разбавляли Et₂O (5 мл) и по каплям при 0°C добавляли D₂O (3 мл). После добавления дейтероводы реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 ч. Водный слой экстрагировали с помощью диэтилового эфира (3 × 5 мл). Комбинированные экстракты промывали насыщенным раствором соли (10 мл) и сушили над безводным CaCl₂. Реакционную массу отфильтровывали от CaCl₂ через бумажный фильтр, кон-

центрировали с помощью ротационного испарителя RV 10 digital V и остаток очищали перегонкой с получением **5**.

(2E,2'E)-2,2'-(Циклогексан-1,2-дилиден)-бис(N,N-диметилаэтан-1-амин-2-d) (5). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: δ = 1.55–1.7 (м, 4H, C(5,6)H₂), 2.15–2.3 (м, 16H, C(4,7)H₂, C(11-14)H₃), 3.19 (с, 4H, C(1,10)H₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д. = 26.51 (2C, C(5,6)), 29.00 (2C, C(4,7)), 45.20 (4C, C(11-14)), 56.29 (2C, C(1,10)), 119.47 (2C, C(2,9)), τ, J = 23.5 Гц), 144.47 (2C, C(3,8)). Выход: 358 мг, 80%. Т. кип. 116–119°С (1 ммHg), бесцветная жидкость. C₁₄H₂₄D₂N₂. Вычислено %: С, 74.94; N, 12.49. Найдено %: С, 75.31; N, 11.21.

(2E,2'E)-2,2'-(Циклогексан-1,2-дилиден)бис(N,N-диметилаэтан-1-амин) (6). Аналогично описанной выше процедуре для синтеза **5** получали **6** из 440 мг N¹,N¹,N¹⁰,N¹⁰-тетраметилдека-2,8-диин-1,10-диамина (2 ммоль) и последующего разложения реакционной массы с помощью H₂O (вместо D₂O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: δ = 1.55–1.7 (м, 4H, C(5,6)H₂), 2.15–2.35 (м, 16H, C(4,7)H₂, C(11-14)H₃), 2.93 (д, 4H, C(1,10)H₂, J = 7.2 Гц), 5.48 (т, 2H, C(2,9)H, J = 7.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д. = 26.52 (2C, C(5,6)), 29.05 (2C, C(4,7)), 45.19 (4C, C(11-14)), 56.39 (2C, C(1,10)), 119.84 (2C, C(2,9)), 144.57 (2C, C(3,8)). Выход: 337 мг, 76%. Т. кип. 117–119°С (1 ммHg), бесцветная жидкость. C₁₄H₂₆N₂. Вычислено %: С, 75.62; Н, 11.79; N, 12.60. Найдено %: С, 75.51; Н, 11.66; N, 12.72.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продемонстрировано, что присутствие морфолильного и пиперидильного заместителей в структуре пропаргиламинов не препятствует регио- и стереоселективному 2-цинкоэтилцинкированию тройной связи. Впервые осуществлена карбоциклизация α,ω-бис(аминометил)алкадинов на основе Cr₂ZrCl₂-EtMgBr-катализируемой реакции карбоциклического с помощью Et₂Zn. Предложен механизм каталитического 2-цинкоэтилцинкирования α,ω-бис(аминометил)алкадинов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Структурные исследования проведены в Региональном Центре коллективного пользования

«Агидель» УФИЦ РАН, Отделение — Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства образования и науки FMRS-2022-0076. Синтез исходных пропаргиламинов, осушка растворителя (диэтилового эфира) были осуществлены в рамках государственного задания Министерства образования и науки FMRS-2022-0075.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Габдуллин Азат Мунаварович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5204-7394>

Кадикова Рита Назифовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4636-1739>

Рамазанов Ильфир Рифович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3846-6581>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Negishi E. *Accounts of Chemical Research*. **1987**, *20*, 65–72. doi 10.1021/ar00134a004
2. Van Horn D.E., Negishi E. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2252–2254. doi 10.1021/ja00475a058
3. Negishi E., Kondakov D.Y., Choueiry D., Kasai K., Takahashi T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9577–9588. doi 10.1021/ja9538039
4. Normant J.F., Alexakis A. *Synthesis*. **1981**, *1981*, 841–870. doi 10.1055/s-1981-29622.
5. Halpern J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1985**, *24*, 274–282. doi 10.1002/anie.198502741
6. Negishi E., *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 2333–2356. doi:10.1351/pac198153122333
7. Negishi E., Van Horn D.E., Yoshida T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6639–6647. doi 10.1021/ja00309a036
8. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., *Изв. АН. Сер. хим.* **1998**, *47*, 816–823. [Dzhemilev U.M., Ibragimov A.G. *Russ. Chem. Bull.* **1998**, *47*, 786–794.] doi 10.1007/BF02498144
9. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., Рамазанов И.Р., Лукьянова М.П., Шарипова А.З. *Изв. АН. Сер. хим.* **2001**, *50*, 465–468. [Dzhemilev U.M., Ibragi-

- mov A.G., Ramazanov I.R., Luk'yanova M.P., Shari-pova A.Z. *Russ. Chem. Bull.* **2001**, *50*, 484–487. doi 10.1023/A:1011321526314
10. Normant J.F., Bourgain M. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2583–2586. doi 10.1016/S0040-4039(01)96925-4
 11. Shirakawa E., Yamasaki K., Yoshida H., Hiyama T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10221–10222. doi 10.1021/ja992597s
 12. Sugimoto M., Shirakura M., Yamamoto A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14438–14439. doi 10.1021/ja064970j
 13. Daini M., Sugimoto M. *Chem. Commun.* **2008**, 5224–5226. doi 10.1039/B809433K
 14. Shirakawa E., Yamagami T., Kimura T., Yamaguchi S., Hayashi T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17164–17165. doi 10.1021/ja0542136
 15. Fallis A.G., Forgiione P. *Tetrahedron.* **2001**, *28*, 5899–5913. doi 10.1016/S0040-4020(01)00422-7
 16. Kadikova R.N., Ramazanov I.R., Mozgovoij O.S., Gabdul-lin A.M., Dzhemilev U.M. *Synlett.* **2019**, *30*, 2019, 311–314. doi 10.1055/s-0037-1612009
 17. Kadikova R.N., Ramazanov I.R., Gabdullin A.M., Mozgovoij O.S., Dzhemilev U.M. *Catalysts.* **2019**, *9*, 1022. doi 10.3390/catal9121022
 18. Kadikova R.N., Ramazanov I.R., Gabdullin A.M., Mozgovoij O.S., Dzhemilev U.M. *RSC Advances.* **2020**, *10*, 17881–17891. doi 10.1039/D0RA02677H
 19. Kadikova R.N., Ramazanov I.R., Gabdullin A.M., Mozgovoij O.S., Dzhemilev U.M. *RSC Advances.* **2021**, *11*, 4631–4638. doi 10.1039/D0RA10132J
 20. Рамазанов И.Р., Кадикова Р.Н., Джемилев У.М. *Изв. АН. Сер. хим.* **2011**, *60*, 99–106. [Ramazanov I.R., Kadikova R.N., Dzhemilev U.M. *Russ. Chem. Bull.* **2011**, *60*, 99–106.] doi 10.1007/s11172-011-0013-2
 21. Negishi E., Montchamp J.-L., Anastasia L., Elizarov A., Choueiry D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2503–2506. doi 10.1016/S0040-4039(98)00349-9
 22. Bieber L.W., Da Silva M.F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8281–8283. doi 10.1016/j.tetlet.2004.09.079
 23. Иоффе С.Т., Несмеянов А.Н. *Методы элементоорганической химии. Магний, бериллий, кальций, стронций, барий.* 1963. М.: Изд-во Академии Наук СССР, 561 с.

Cp₂ZrCl₂-EtMgBr-CATALYSED REACTION OF 2-ZINCOETHYLZINCATION OF 2-ALKYNYLAMINES

A. M. Gabdullin, R. N. Kadikova*, and I. R. Ramazanov

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

*e-mail: kadikritan@gmail.com

Received April 7, 2022; revised April 18, 2022; accepted April 20, 2022

It was found that the Cp₂ZrCl₂-EtMgBr-catalyzed reaction of 2-alkynylamines with Et₂Zn leads to the regio- and stereoselective formation of (2*Z*)-allylamines in high yield. It has been established that the presence of morpholyl and piperidyl substituents in the structure of propargylamines does not interfere with the regio- and stereoselective 2-zincoethylzincation of the triple bond. Carbocyclization of α,ω-bis(aminomethyl)alkadiynes based on the Cp₂ZrCl₂-EtMgBr-catalyzed carbocyclization reaction with Et₂Zn was carried out for the first time. A mechanism for the catalytic 2-zincoethylzincation of α,ω-bis(aminomethyl)alkadiynes was proposed.

Keywords: 2-alkynylamines, 2-zincoethylzincation, α,ω-bis(aminomethyl)alkadiynes, (2*Z*)-allylamines, zirconocene catalysis, diethylzinc

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕТИЛЕНЦИКЛОАЛКАНОВ С $\text{BF}_3 \cdot \text{TГФ}$, КАТАЛИЗИРУЕМОЕ Cr_2TiCl_2

© 2024 г. Л. И. Тулябаева^{a,*}, Р. Р. Салахутдинов^a, А. Р. Тулябаев^a, Т. В. Тюмкина^a,
М. Ф. Абдуллин^b

^a Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН, Россия, 450075 Уфа, просп. Октября, 141

^b Уфимский институт химии УФИЦ РАН, Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71

*e-mail: khusainova_ink@mail.ru

Поступила в редакцию 13.07.2022 г.

После доработки 23.07.2022 г.

Принята к публикации 24.07.2022 г.

Впервые осуществлено Cr_2TiCl_2 -катализируемое взаимодействие метиленициклоалканов с $\text{BF}_3 \cdot \text{TГФ}$ в тетрагидрофуране с образованием целевых 1-фтор-1-бораспиракарбоциклов, а также продуктов изомеризации исходного мономера (1-метиленициклоалк-1-енов). Структура продуктов реакции установлена на основе данных одно- (^1H , ^{13}C Dept, ^{11}B , ^{19}F) и двумерной (COSY, HSQC, HMBC) спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии в комбинации с квантово-химическими расчетами химических сдвигов ЯМР ^{13}C .

Ключевые слова: метиленициклоалканы, циклоборирование, изомеризация, спироборакарбоциклы, $\text{BF}_3 \cdot \text{TГФ}$, Cr_2TiCl_2

DOI: 10.31857/S0514749224010065, EDN: ENKBVQ

ВВЕДЕНИЕ

Комплексы титана служат эффективными катализаторами многих практически важных химических процессов. Разработаны титан-катализируемые методы образования связей C–C, C–O и C–N [1–5], гидрирования непредельных соединений [6], модифицированная реакция Кулинковича [7], циклотримеризация алкинов/алкенов [8], реакция Паусона–Ханда [9], реакции одноэлектронного переноса [10], гидроаминирования алкинов [11], изомеризации олефинов [12, 13]. Использование этих методов позволяет получать широкий спектр продуктов, таких как циклопропиловые спирты и амины, замещенные бензолы, лактоны, пирролидины, пирролы и даже природные соединения [14].

Комплексы титана показали себя также эффективными катализаторами в синтезе органических соединений бора, которые являются перспективными мономерами для создания новых материалов [15] и лекарственных препаратов [16–18]. Так,

например, для построения связи B–C были разработаны титан-катализируемые методы гидроборирования [4, 19, 20] и дегидроборилирования алкенов/алкинов [21], в том числе и нами [22].

Недавно мы показали, что комплекс титана Cr_2TiCl_2 в присутствии акцептора галоген-ионов Mg позволяет реакцией циклоборирования α -олефинов с помощью галогенидов бора и алкил(арил)галогенборанов получать редкие и труднодоступные соединения – борациклопропаны – 1-хлор(фтор)- и 1-алкил(арил)-2-замещенные борираны **1**, **2** (схема 1) [23–28].

При этом обнаружено [24], что в условиях Ti-катализируемой реакции α -олефинов с $\text{BF}_3 \cdot \text{TГФ}$, наряду с 1-фтор-2-алкилбориранами **3**, образуются продукты изомеризации исходных α -олефинов – алк-2-ены **4** (схема 2).

Процесс изомеризации двойной связи также наблюдали в реакции циклоборирования α, ω -ди-

енов [28], катализируемой Cr_2TiCl_2 . Так, только одна двойная связь α,ω -диена вовлекается в реакцию циклоборирования, в то время как вторая связь изомеризуется под действием координационно-ненасыщенного титаноцена « Cr_2Ti », образующегося в условиях реакции из Cr_2TiCl_2 и Mg, что приводит к 1-фтор-2-алкенилбориранам **5** (схема 3). Наряду с 2-алкенилбориранами **5**, в этих реакциях образуются 2-алкилборираны **6**.

Восстановление второй двойной связи в исходном α,ω -диене происходит с участием гидридного комплекса титана (схема 4), формирующегося *in situ* при взаимодействии титаноцена « Cr_2Ti » с ТГФ [28].

С целью исследования реакции каталитического циклоборирования непредельных соединений, а также синтеза новых классов циклических борорганических соединений мы расширили ряд исходных мономеров до напряженных метиленциклоалканов, предполагая, что использование метиленциклоалканов в этой реакции позволит

получать труднодоступные спириборакарбоциклы (схема 5). Важно отметить, что бораспираны являются достаточно редкими соединениями, методы синтеза [29–32] которых основаны на реакции [2+2]-циклоприсоединения метиленборанов к ацетиленам [29] или ацетону [30] при низких температурах, и до наших исследований катализаторы в синтезе бораспиранов не использовались.

В настоящей работе приведены результаты исследования реакции метиленциклоалканов с $\text{BF}_3 \cdot \text{ТГФ}$ под действием катализатора Cr_2TiCl_2 в присутствии Mg.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с вышеизложенным сначала изучена реакция метиленциклододекана с $\text{BF}_3 \cdot \text{ТГФ}$ в присутствии Cr_2TiCl_2 и Mg в разработанных условиях [мономер – $\text{BF}_3 \cdot \text{ТГФ} - \text{Cr}_2\text{TiCl}_2 - \text{Mg}$ в соотношении 1 : 4 : 1 : 0.2 : 1, ТГФ, 50°C, 6 ч]. В спектре ЯМР ^{11}B реакционной смеси зафиксировано 2 сигнала атома бора: сигнал при δ_{B} 0.00 м.д. соответствует исходному $\text{BF}_3 \cdot \text{ТГФ}$, взятому в избытке,

Схема 1. Катализируемый Cr_2TiCl_2 синтез 1,2-дизамещенных бориранов 1,2.

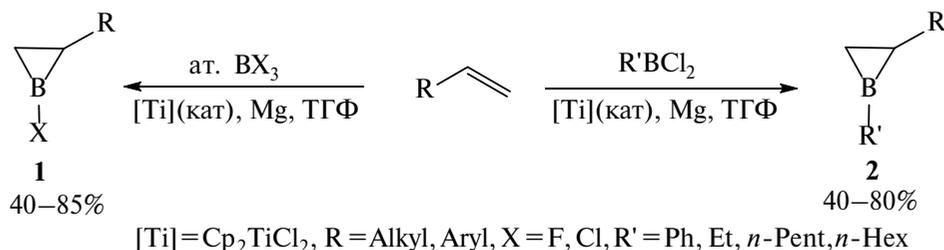


Схема 2. Взаимодействие α -олефинов с $\text{BF}_3 \cdot \text{ТГФ}$ под действием Cr_2TiCl_2 .

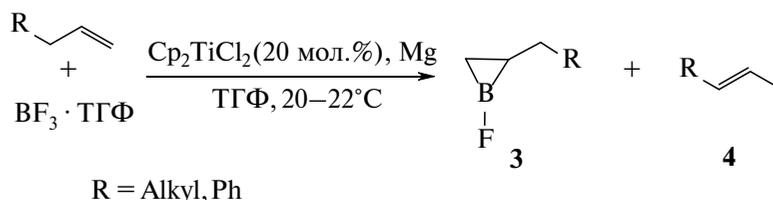
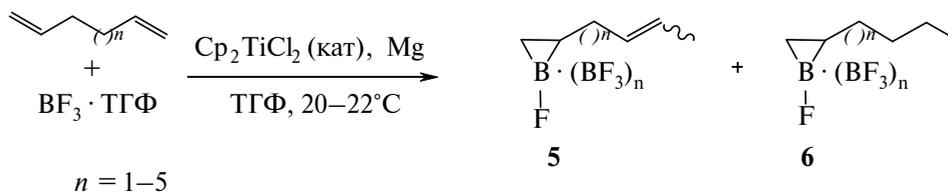


Схема 3. α,ω -Диены в Cr_2TiCl_2 -катализируемом синтезе бориранов.



а сигнал при $\delta_{\text{B}} -0.91$ м.д. отнесен к продукту реакции – целевому 1-фтор-замещенному спироборирану (рис. 1 а). Сильнопольный сигнал атома бора ($\delta_{\text{B}} -0.91$ м.д.) свидетельствует о наличии тетракоординированного атома бора, что связано с комплексообразованием спироборирана с молекулой растворителя (ТГФ). Эти выводы были сделаны на основе ранее полученных спектральных данных для 1-фтор-2-алкилбориранов, для которых сигнал δ_{B} проявляется в области от -1.10 до -1.78 м.д. [24]. Сигнал атома фтора 1-фторзамещенного спироборирана проявляется при $\delta_{\text{F}} -151.72$ м.д. (рис. 1 б)

В масс-спектре обнаружен пик фрагментарного иона с m/z 196 (рис. 2). Вероятно, нестабильный 1-фторзамещенный бораспиран **7** окисляется в кювете с растворителем (ТГФ) с образованием продукта

окисления **8** (схема 6), для которого и зафиксирован пик с m/z 196, характеризующий отрыв группы BF от молекулы. В литературе известны примеры, когда от борорганической молекулы отщепляется борсодержащий фрагмент вместе с заместителем, например, $\text{B}(\text{OH})_2$ или $\text{OB}(\text{OH})$ [33]. При этом какие-либо данные по идентификации органических соединений бора с фрагментом $\text{B}-\text{F}$ методом масс-спектрометрии в литературе нами не найдены.

В спектре ЯМР ^{13}C реакционной смеси зафиксированы ожидаемые сигналы циклоалканового каркаса (δ_{C} в диапазоне от ~ 15 до 38 м.д.) (рис. 3). Однако спиробориран **7** является не единственным продуктом реакции, о чем свидетельствует количество сигналов CH_2 -групп в сильнопольной области спектра ЯМР ^{13}C . Кроме того, в сла-

Схема 4. Предполагаемая схема образования гидридного комплекса титана.

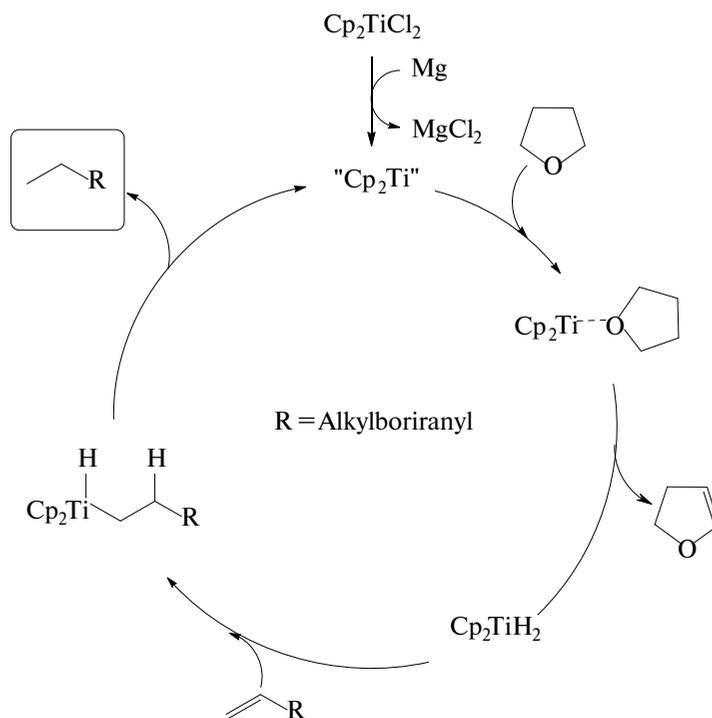
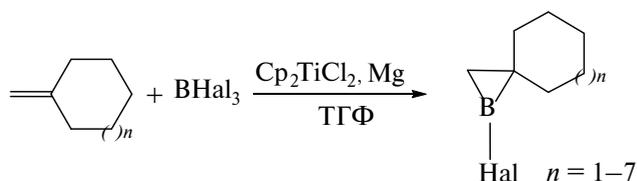


Схема 5. Предполагаемая схема образования спироборакарбоциклов по реакции метиленициклоалканов с BHal_3 под действием Cp_2TiCl_2 .



бопальной области спектра наблюдаются сигналы sp^2 -гибридизованных атомов углерода при δ_C 126.25, 127.80, 133.47, 135.29 м.д. (рис. 3). На основании того, что в DEPTQ-эксперименте сигналы

при δ_C 133.47, 135.29 м.д. не проявляются, мы сделали вывод о том, что они не связаны с протонами и являются четвертичными. Этот же эксперимент DEPTQ позволил обнаружить еще один

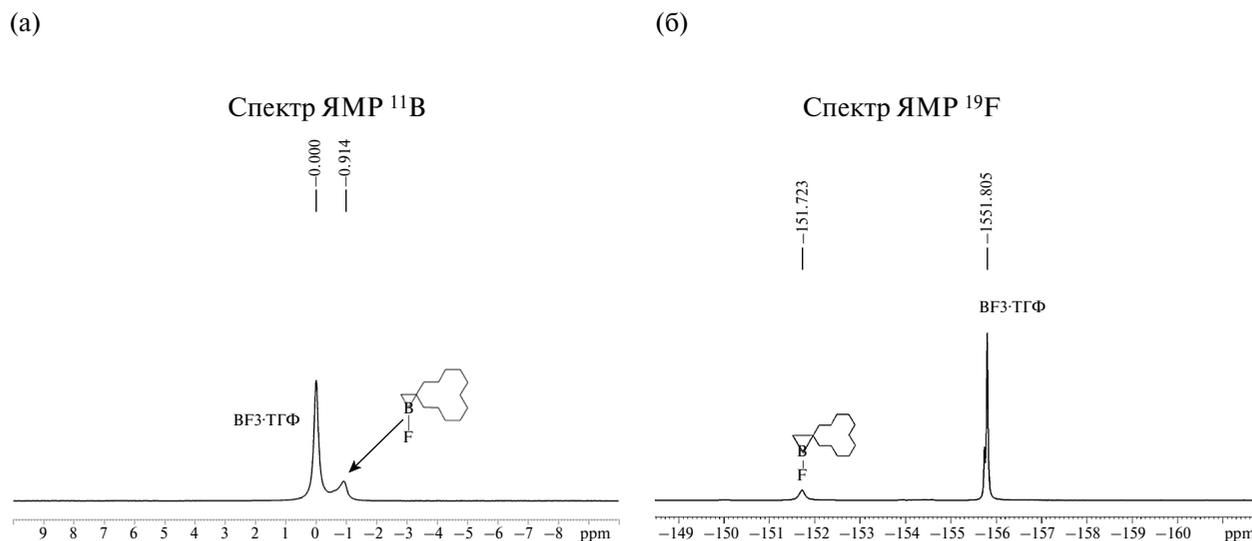


Рис. 1. Спектры ЯМР ^{11}B (а) и ^{19}F (б) реакционной смеси после взаимодействия метиленициклододекана с $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ в присутствии $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/\text{Mg}$ (CDCl_3 , 298 К)

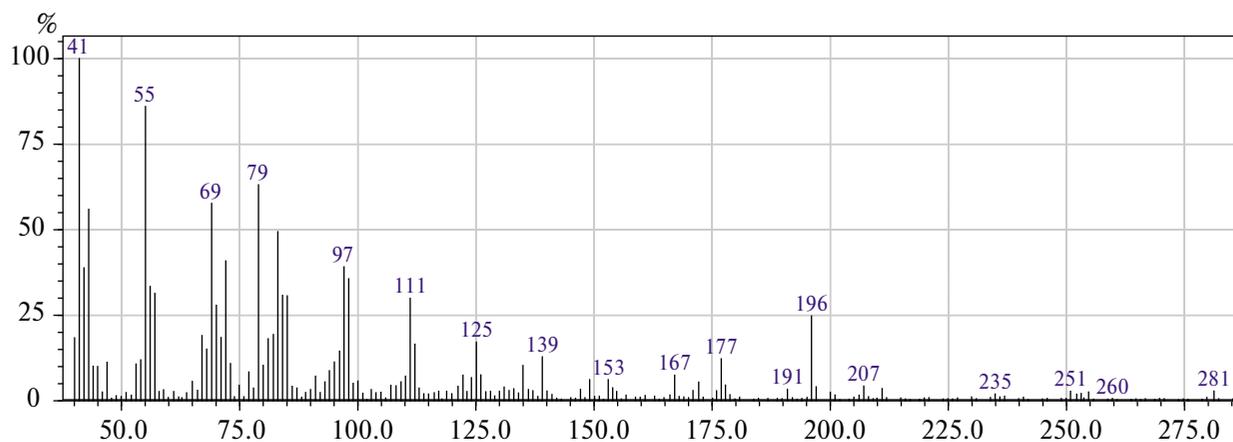
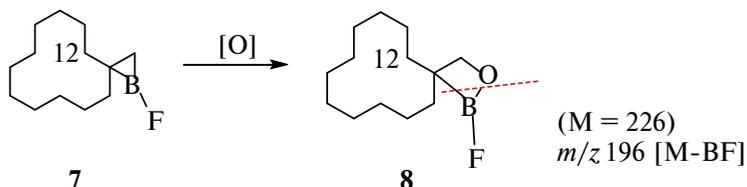


Рис. 2. Масс-спектр борорганического соединения 8

Схема 6. Окисление 1-фторзамещенного бораспирана 7.



набор сигналов при δ_{C} 15.08, 23.05 м.д. В спектре ЯМР ^1H им соответствуют сигналы протонов при δ_{H} 1.62 и 1.68 м.д., проявляющиеся в виде характеристичных синглетов. Одновременно в спектре ЯМР ^1H наблюдали еще один набор сигналов при δ_{H} 5.11 м.д. ($\text{t}, =\text{CH}, J 7.6$ Гц) и δ_{H} 5.33 м.д. ($\text{t}, =\text{CH}, J 7.6$ Гц). Двойной набор сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C (рис. 3) свидетельствует об образовании 2 изомеров.

Отнесение сигналов для каждого из изомеров было предложено на основе данных двумерных гетероядерных экспериментов ЯМР (HSQC, HMBC, рис. 4), которые позволили однозначно идентифицировать второй продукт реакции как 1-метилциклододец-1-ен. Ключевыми корреляциями в спектре HMBC являются взаимодействия протонов δ_{H} 1.62 (с) и 1.68 м.д. (с) с четвертичными атомами углерода при δ_{C} 133.47, 135.29 м.д. и атомами углерода СН-групп при δ_{C} 127.80, 126.25 м.д., соответственно.

В масс-спектре обоих изомеров обнаружен пик молекулярного иона с m/z 180 (рис. 5), соответствующий 1-метилциклододец-1-ену.

Таким образом, данные одно- ($^1\text{H}, ^{13}\text{C}$) и двумерной гомо-(COSY) и гетероядерной (HSQC, HMBC) спектроскопии ЯМР позволили идентифицировать продукты Cr_2TiCl_2 -катализируемого взаимо-

действию метиленициклододекана с $\text{BF}_3 \cdot \text{TГФ}$ как 1-фтор-1-бораспира[2.11]тетрадекан **7** (35–48%) и (*Z/E*)-1-метилциклододец-1-ен **9** (~50 %) (схема 7). (*Z/E*)-1-Метилциклододец-1-ен **9** образуется в результате изомеризации исходного метиленициклододекана в условиях каталитической реакции с $\text{BF}_3 \cdot \text{TГФ}$ под действием Cr_2TiCl_2 . Аналогичный процесс изомеризации олефинов наблюдали в Cr_2TiCl_2 -катализируемых реакциях α -олефинов с $\text{BF}_3 \cdot \text{TГФ}$ в условиях реакции циклоборирования [24]. Выход (*Z/E*)-1-метилциклододец-1-ена **9** рассчитан определен взвешиванием. При интегрировании протонного спектра ЯМР ^1H (рис. 3) получена информация о соотношении продукта циклоборирования **7** и изомеризации (*Z/E*)-**9**.

Мы предположили, что сигнал δ_{C} 15.08 в спектре ЯМР ^{13}C соответствует метильной группе *E*-изомера соединения **9**, которая экранируется метиленовой группой при атоме C^3 ($\text{C}^3\text{H}_2-\text{C}^2\text{H}=\text{C}^1$) вследствие стерического сжатия между ними. Сигнал при δ_{C} 23.1 м.д. относится к метильной группе *Z*-изомера, которая, в свою очередь, подобного экранирования не испытывает.

Для подтверждения нашего предположения проведены квантово-химические расчеты (метод GIAO B3LYP/сс-pVDZ, программа GAUSSIAN 09 D.01 [34]) химических сдвигов ЯМР ^{13}C для обоих

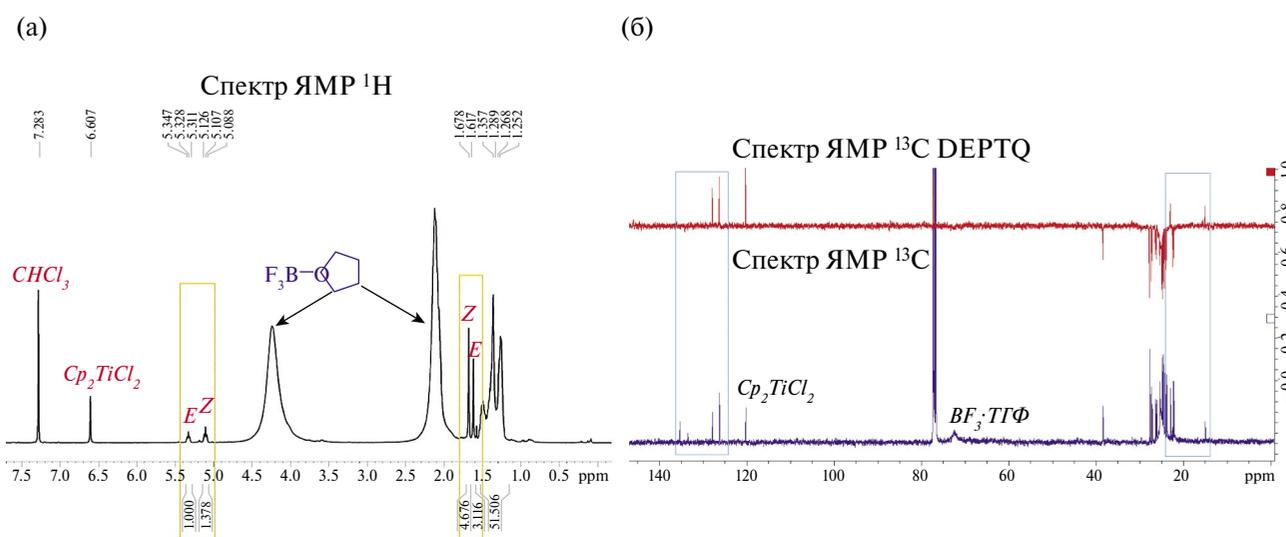


Рис. 3. Спектры ЯМР ^1H (а) и ^{13}C (б) (вместе с ^{13}C DEPTQ) реакционной смеси после взаимодействия метиленициклододекана с $\text{BF}_3 \cdot \text{TГФ}$ в присутствии $\text{Cr}_2\text{TiCl}_2/\text{Mg}$ (CDCl_3 , 298 К)

изомеров. Согласно нашим расчетам химический сдвиг ЯМР ^{13}C метильной группы *E*-изомера составляет 15.7 м.д., а метильной группы *Z*-изомера — 24.8 м.д., что согласуется с экспериментальными данными (рис. 6). Полученные нами экспериментальные данные также согласуются с литературными для гомолога с меньшим размером цикла, а именно для *Z/E*-1-метилциклооктена [35, 36].

При использовании в качестве мономеров метиленициклоалканов с меньшим размером цикла (метиленициклооктана и метиленициклогексана) изомерия наблюдается только для 1-метилциклоокт-1-ена (*Z/E*)-**11** (схема 8).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все реакции проводили в атмосфере сухого аргона. Использовали коммерческие метиленици-

клогексан, $\text{BF}_3 \cdot \text{TГФ}$ и Cr_2TiCl_2 . ТГФ абсолютизировали кипячением над металлическим натрием и использовали свежеперегнанным. Одномерные (^1H , ^{13}C , ^{11}B , ^{19}F) и двумерные (COSY, HSQC, HMBC) спектры ЯМР записаны на спектрометре Bruker Avance 400 (Германия) с рабочими частотами 400.13 (^1H), 100.62 (^{13}C), 128.33 МГц (^{11}B), 376.37 МГц (^{19}F), растворитель — CDCl_3 . При регистрации спектров ЯМР ^1H и ^{13}C в качестве внутреннего стандарта использовали Me_4Si , для спектров ^{11}B — $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, для спектров ^{19}F — CCl_3F . Хроматомасс-спектральный анализ продуктов реакции проводили на приборе Shimadzu GCMS QP2010 Ultra (Япония), капиллярная колонка Supelco PTE-5 (60 м × 0.25 мм), газ-носитель — гелий, программируемая температура от 40 до 280°C со скоростью 8 град/мин, энергия ионизации

Схема 7. Катализируемое Cr_2TiCl_2 взаимодействие метиленициклододекана с $\text{BF}_3 \cdot \text{TГФ}$.

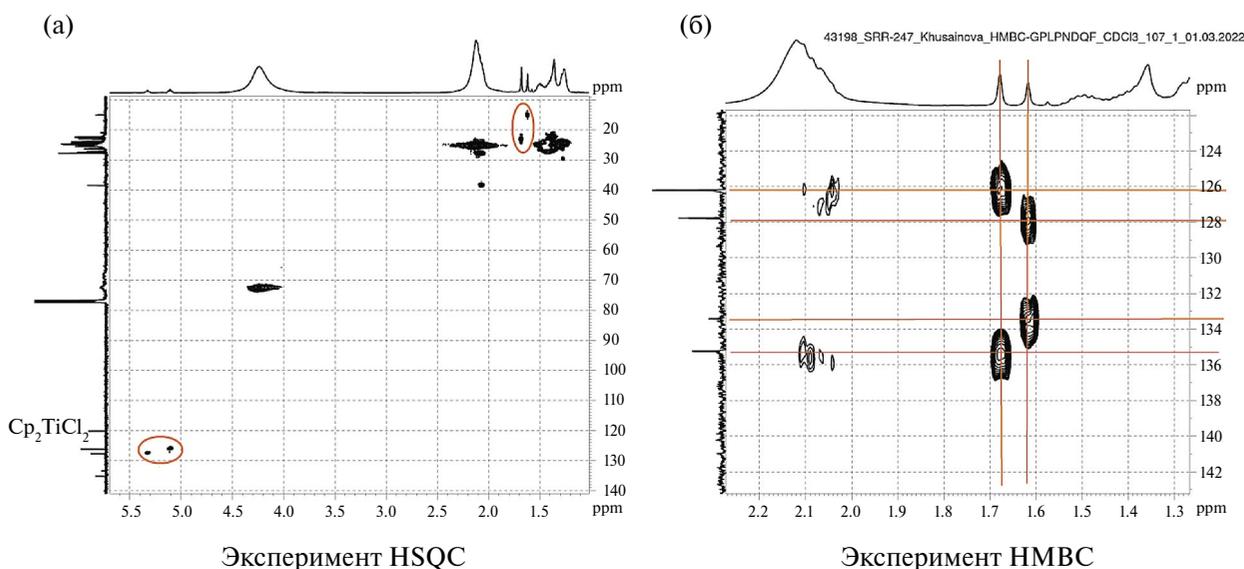
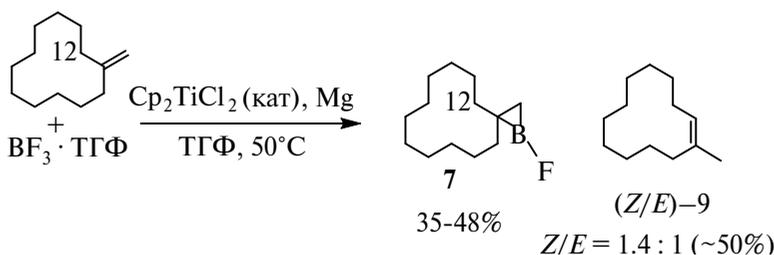


Рис. 4. Эксперименты HSQC (а) и HMBC (фрагмент) (б) реакционной смеси после взаимодействия метиленициклододекана с $\text{BF}_3 \cdot \text{TГФ}$ в присутствии $\text{Cr}_2\text{TiCl}_2/\text{Mg}$

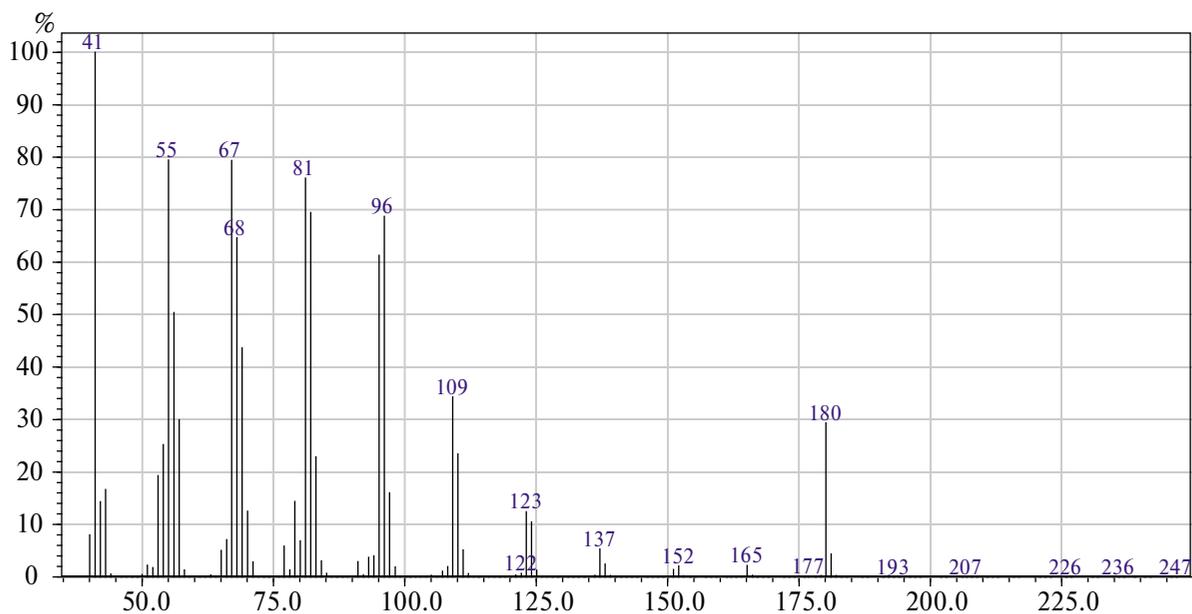


Рис. 5. Масс-спектр 1-метилциклододец-1-ена **9**

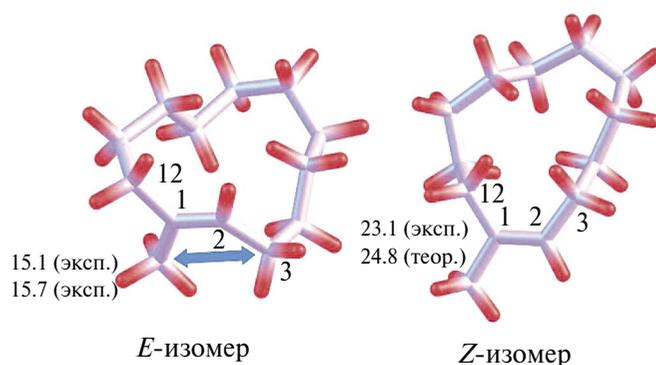
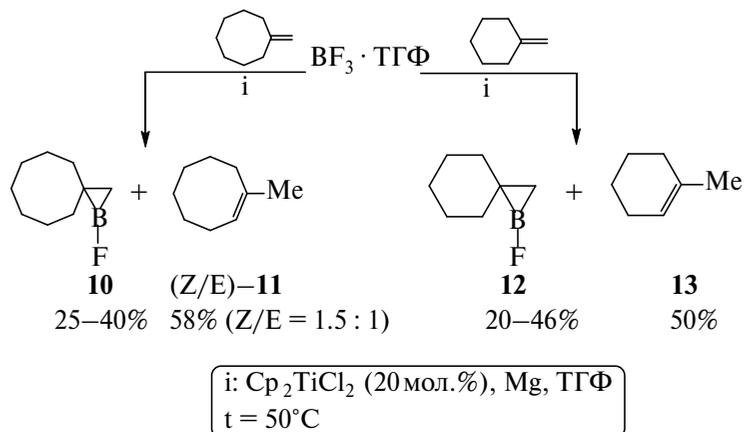


Рис. 6. Структура (*Z/E*)-изомеров 1-метилциклододец-1-ена, оптимизированная методом B3LYP/cc-pVDZ (химические сдвиги ЯМР ^{13}C приведены в м.д.)

Схема 8. Катализируемое Cr_2TiCl_2 взаимодействие метиленициклоалканов с $\text{BF}_3 \cdot \text{ТГФ}$



70 эВ, температура инжектора 260°C, температура ионного источника 200°C).

Метиленциклооктан (метиленциклододекан) синтезирован по реакции циклооктанона (циклододеканона) с реагентом Виттига (метилентрифенилфосфоран CH_2PPh_3), полученным взаимодействием бромид (или йодида) трифенилметилфосфония с BuLi (или $t\text{-BuOK}$) в Et_2O по методикам [37, 38]. Спектральные отнесения полученных метиленциклоалканов соответствовали ранее полученным [39, 40].

Химические сдвиги ЯМР ^{13}C *Z/E*-изомеров соединения **9** рассчитаны с помощью метода GIAO B3LYP/сс-pVDZ в рамках модели поляризационного континуума PCM (в качестве растворителя был использован хлороформ) с использованием программы GAUSSIAN 09 D.01 [34]. Оптимизация геометрических параметров и расчет матрицы гессиана для *Z/E*-изомеров соединения **9** выполнены в рамках того же квантово-химического подхода. Метод B3LYP/сс-pVDZ был предложен ранее, и его высокая точность в прогнозировании химических сдвигов ЯМР ^{13}C протестирована для широкого ряда органических соединений [41].

Реакция метиленциклоалканов с $\text{VF}_3 \cdot \text{TGF}$ в присутствии катализатора Cr_2TiCl_2 . В стеклянный реактор (20 мл) в атмосфере аргона при перемешивании последовательно загружали при 0°C 10 мл ТГФ, 0.04 г (1.6 ммоль) Mg (порошок), 0.72 г (4 ммоль) метиленциклододекана (или 0.50 г метиленциклооктана, или 0.38 г метиленциклогексана), 0.2 г (0.8 ммоль) Cr_2TiCl_2 , 2.24 г (16 ммоль) $\text{VF}_3 \cdot \text{TGF}$. Смесь перемешивали при 50°C в течение 6–8 ч. Избыток магния отфильтровывали, растворитель выпаривали и продукты реакции анализировали методами ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{11}B , ^{19}F . Соединения (*Z/E*)-**9**, (*Z/E*)-**11**, **13** очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент — петролейный эфир), взвешивали для определения выходов. При интегрировании протонного спектра ЯМР ^1H получали информацию о выходе соединений **7**, **10**, **12**.

1-Фтор-1-бораспиро[2.11]тетрадекан (7). Выход 35–48 %. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.20–1.55 м (9 CH_2 , циклододекановый фрагмент). Спектр

ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: область ~22–27 (9 CH_2 , циклододекановый фрагмент). Спектр ЯМР ^{11}B , δ , м.д.: –0.91. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д.: –151.72. [Сигналы атомов углерода и водорода в спектрах ЯМР ^{13}C и ^1H группы $\text{CH}_2\text{-B-C}(\text{CH}_2)(\text{CH}_2)$, непосредственно связанных с квадрупольным атомом бора или удаленных от него на 2–3 химические связи, не обнаружены в шкале времени ЯМР[42].

(*Z/E*)-1-Метилциклододец-1-ен (9). Выход 0.36 г (50 %), бесцветная маслянистая жидкость. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.20–1.50 м (18H, 9 CH_2), 1.62 с (3H, CH_3), 1.68 с (3H, CH_3), 1.78 м (H^A , $\text{CH}_2\text{-C=}$), 1.91 м (H^B , $\text{CH}_2\text{-C=}$), 2.06 м (2H, $\text{CH}_2\text{-C=}$), 5.11 т (=CH, J 7.6 Гц), 5.33 т (=CH, J 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.08 (CH_3), 22.29, 22.49, 23.77, 23.05 (CH_3), 24.06, 24.15, 24.66 (4C), 24.86, 24.91, 26.08, 26.34, 27.11, 27.32, 27.71 (2C), 38.38, 38.48, 126.19, 127.76, 133.42, 135.24. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 180 (30) [M] $^+$, 165 (2) [$M - \text{CH}_3$] $^+$. Найдено, %: C 86.43; H 13.25. $\text{C}_{13}\text{H}_{24}$. Вычислено, %: C 86.58; H 13.42.

1-Фтор-1-бораспиро[2.7]декан (10). Выход 25–40 %. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.20–1.72 м (5 CH_2 , циклооктановый фрагмент). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: область ~24–29 (5 CH_2 циклооктана). Спектр ЯМР ^{11}B , δ , м.д.: –0.98. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д.: –151.56. [В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C сигналы группы $\text{CH}_2\text{-B-C}(\text{CH}_2)(\text{CH}_2)$ не обнаружены в шкале времени ЯМР].

(*Z/E*)-1-Метилциклоокт-1-ен (11). Выход 0.29 г (58 %), бесцветная жидкость. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.80–1.57 м (16H), 1.68 с (3H, CH_3), 1.72 с (3H, CH_3), 1.77–2.30 м (8H, 2 $\text{CH}_2\text{-C=}$, 2 $\text{CH}_2\text{-CH=}$), 5.25 т (1H, =CH, J 7.8 Гц), 5.36 м (1H, =CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.18 (CH_3), 23.45 (CH_3), 26.17, 26.60 (2C), 27.80, 27.98, 30.08, 30.22, 30, 34, 30.98, 33.48, 36.61, 41.58, 124.00, 127.16, 135.87, 137.01. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 124 (29) [M] $^+$. Найдено, %: C 87.23; H 12.77. C_9H_{16} . Вычислено, %: C 87.02; H 12.98.

1-Фтор-1-бораспиро[2.5]октан (12). Выход 20–46 %. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.10–1.50 м (3 CH_2 , циклогексановый фрагмент). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: область ~25–29 (3 CH_2 циклогексана). Спектр ЯМР ^{11}B , δ , м.д.: –1.01. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д.: –151.70. [В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C сигналы

лы группы $\text{CH}_2\text{-В-C}(\text{CH}_2)(\text{CH}_2)$ не обнаружены в шкале времени ЯМР].

1-Метилциклогекс-1-ен (13). Выход 0.19 г (50%), бесцветная жидкость. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.00–1.57 (м, 4H, 2CH_2), 1.60 (с, 3H, CH_3), 1.82–2.02 (м, 4H, $\text{CH}_2\text{-C=}$, $\text{CH}_2\text{-CH=}$), 5.24 (т, 1H, $=\text{CH}$, J 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.78, 23.41 (CH_3), 25.59, 26.60, 30.02, 123.18, 134.98. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 96 (32) $[M]^+$, 71 (1) $[M - \text{CH}_3]^+$. Найдено, %: C 87.61; H 12.30. C_7H_{12} . Вычислено, %: C 87.42; H 12.58.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые осуществлено взаимодействие метиленциклоалканов с $\text{BF}_3 \cdot \text{TGF}$ под действием катализатора Sr_2TiCl_2 и Mg в TGF. Установлено, что в реакции метиленциклоалканов с $\text{BF}_3 \cdot \text{TGF}$ в условиях реакции циклоборирования, наряду с целевыми 1-фторзамещенными спироборакарбонциклами, образуются продукты изомеризации исходного мономера – 1-метилциклоалк-1-ены (в случае метиленциклододекана и метиленциклооктана в виде Z/E изомеров). Существование Z/E -изомеров подтверждено с использованием квантово-химических расчетов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Структурные исследования проведены в Региональном Центре коллективного пользования «Агидель» УФИЦ РАН, Отделение — Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН, в рамках выполнения государственного задания (FMRS-2022-0075).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Тулябаева Лилия Инверовна, ORCID ID: 0000-0002-3159-2868

Салахутдинов Рустам Ринатович, ORCID ID: 0000-0003-3631-0708

Тулябаев Артур Радисович, ORCID ID: 0000-0002-6566-4794

Тюмкина Татьяна Викторовна, ORCID ID: 0000-0001-8127-9135

Абдуллин Марат Фаритович, ORCID ID: 0000-0002-9894-213X

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Fortier S., Gomez-Torres A. *Chem. Commun.* **2021**, 57, 10292–10316. doi: 10.1039/d1cc02772g
- Okamoto S. *Chem. Rec.* **2016**, 16, 857–872. doi: 10.1002/tcr.201500277-
- Sato F., Urabe H., Okamoto S. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2835–2886. doi: 10.1021/cr9902771
- Davis-Gilbert Z.W., Tonks I.A. *Dalton Trans.* **2017**, 46, 11522–11528. doi 10.1039/c7dt02319g
- Beaumier E.P., Pearce A.J., See X.Y., Tonks I.A. *Nat. Rev. Chem.* **2018**, 3, 16–34. doi 10.1038/s41570-018-0059-x
- Zhang Y., Liao S., Xu Y., Chen S. *J. Organomet. Chem.* **1990**, 382, 69–76. doi 10.1016/0022-328x(90)85216-1
- Kulinkovich O.G., de Meijere A. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2789–2834. doi 10.1021/cr980046z
- Ozerov O.V., Patrick B.O., Ladipo F.T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6423–6431. doi 10.1021/ja994543o
- Blanco-Urgoiti J., Añorbe L., Pérez-Serrano L., Domínguez G., Pérez-Castells J. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 32–42. doi 10.1039/b300976a
- Gansäuer A., Hildebrandt S., Michelmann A., Dahmen T., von Laufenberg D., Kube C., Fianu G.D., Flowers R.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 7003–7006. doi 10.1002/anie
- Pohlki F., Doye S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2305–2308. doi 10.1002/1521-3773(20010618)40:12<2305::aid-anie2305>3.0.co;2-7
- Yamamoto A. *Organotransition Metal Chemistry*. N.-Y. Wiley. **1986**, 372–374
- Isagawa K., Tatsumi K., Kosugi H., Otsuji Yo. *Chem. Lett.* **1977**, 1017–1120. doi 10.1246/cl.1977.1017
- Manßen M., Schafer L. L. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, 49, 6947–6994. doi 10.1039/d0cs00229a
- Ji L., Griesbeck S., Marder T.B. *Chem. Sci.* **2017**, 8, 846–863. doi 10.1039/c6sc04245g

16. Тевяшова А.Н., Чудинов М.В. *Усп. химии*. **2021**, *90*, 451–487. [Tevyashova A.N., Chudinov M.V. *Russ. Chem. Rev.* **2021**, *90*, 451–487.] doi 10.1070/RCR4977
17. Lesnikowski Z.J. *Expert Opin. Drug Discov.* **2016**, *11*, 569–578. doi 10.1080/17460441.2016.1174687
18. Silva M.P., Saraiva L., Pinto M., Sousa M.E. *Molecules*. **2020**, *25*, 4323. doi 10.3390/molecules25184323
19. He X., Hartwig J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1696–1702. doi 10.1021/ja9516773
20. Lee H.S., Isagawa K., Toyoda H., Otsuji Y. *Chem. Lett.* **1984**, *13*, 673–676. doi 10.1246/cl.1984.673
21. Motry D.H., Smith M.R.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6615–6616. doi 10.1021/ja00129a035
22. Khusainova L.I., Khafizova L.O., Ryazanov K.S., Tyumkina T.V., Dzhemilev U.M. *J. Organomet. Chem.* **2019**, *898*, 120858. doi 10.1016/j.jorganchem.2019.07.009
23. Хусаинова Л.И., Хафизова Л.О., Тюмкина Т.В., Джемилев У.М. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 1551–1557. [Khusainova L.I., Khafizova L.O., Tyumkina T.V., Dzhemilev U.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1517–1523.] doi 10.1134/S1070428015110019
24. Хусаинова Л.И., Хафизова Л.О., Тюмкина Т.В., Джемилев У.М. *ЖОХ*. **2016**, *86*, 1046–1049. [Khusainova L.I., Khafizova L.O., Tyumkina T.V., Dzhemilev U.M. *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**, *86*, 1038–1041.] doi 10.1134/S1070363216060335
25. Khusainova L.I., Khafizova L.O., Tyumkina T.V., Ryazanov K.S., Popodko N.R., Dzhemilev U.M. *J. Organomet. Chem.* **2018**, *873*, 73–77. doi 10.1016/j.jorganchem.2018.08.005
26. Khusainova L.I., Khafizova L.O., Tyumkina T.V., Ryazanov K.S., Dzhemilev U.M. *J. Organomet. Chem.* **2017**, *832*, 12–17. doi 10.1016/j.jorganchem.2017.01.009
27. Джемилев У.М., Хусаинова Л.И., Рязанов К.С., Хафизова Л.О. *Изв. АН. Сер. хим.* **2021**, *70*, 1851–1892. [Dzhemilev U.M., Khusainova L.I., Ryazanov K.S., Khafizova L.O., *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2021**, *70*, 1851–1892.] doi 10.1007/s11172-021-3292-2
28. Khusainova L.I., Khafizova L.O., Tyumkina T.V., Salakhutdinov R.R., Dzhemilev U.M. *J. Organomet. Chem.* **2021**, *950*, 121981. doi 10.1016/j.jorganchem.2021.121981
29. Wehrmann R., Klusik H., Berndt A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 369–370. doi 10.1002/anie.198403691
30. Klusik H., Berndt A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, *22*, 877–878. doi 10.1002/anie.198308771
31. Pues C., Baum G., Massa W., Berndt A., *Z. Naturforsch. B.* **1988**, *43*, 275–279. doi 10.1515/znb-1988-0307
32. Glaser B., Mayer E.P., Nöth H., Rattay W., Wietelmann U. *Z. Naturforsch. B.* **1988**, *43*, 449–456. doi 10.1515/znb-1988-0411
33. Falck J. R., Bondlela M., Venkataraman S. K., Srinivas D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7148–7150. doi 10.1021/jo015838z
34. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Petersson G.A., Nakatsuji H., Li X., Caricato M., Marenich A., Bloino J., Janesko B.G., Gomperts R., Mennucci B., Hratchian H.P., Ortiz J.V., Izmaylov A.F., Sonnenberg J.L., Williams-Young D., Ding F., Lipparini F., Egidi F., Goings J., Peng B., Petrone A., Henderson T., Ranasinghe D., Zakrzewski V.G., Gao J., Rega N., Zheng G., Liang W., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Throssell K., Montgomery J.A., Jr., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Millam J.M., Klene M., Adamo C., Cammi R., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Farkas O., Foresman J.B., Fox D.J. Gaussian 09, Revision A.02. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2016**.
35. Adam W., Stegmann V.R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3600–3607. doi 10.1021/ja017017h
36. Shea K.J., Kim J.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3044–3051. doi 10.1021/ja00034a042
37. Fitjer L., Quabeck U. *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 855–864. doi 10.1080/00397918508063883
38. Wittig G., Schoellkopf U. *Org. Synth., Coll.* **1960**, *40*, 66. doi 10.15227/orgsyn.040.0066
39. Barluenga J., Fernandez-Simon J.L., Concellon J.M., Yus M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1988**, *1*, 3339–3343. doi 10.1039/p19880003339
40. Lebel H., Davi M., Díez-González S., Nolan S.P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 144–149. doi 10.1021/jo061781a
41. Xin D., Sader C.A., Chaudhary O., Jones P.-J., Wagner K., Tautermann C.S., Yang Z., Busacca C.A., Saraceno R., Fandrick K.R., Gonnella N.C., Horspool K., Hansen G., Senanayake C.H. *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 5135–5145. doi 10.1021/acs.joc.7b00321
42. Wrackmeyer B. *Annu. Rep. NMR Spectrosc.* **1988**, *20*, 61–203. doi 10.1016/s0066-4103(08)60170-2

Cp_2TiCl_2 -Catalyzed Interaction of Methylenecycloalkane with $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$

L. I. Tulyabaeva^{a,*}, R. R. Salakhutdinov^a, A. R. Tulyabaev^a, T. V. Tyumkina^a, and M. F. Abdullin^b

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

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

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

Received July 13, 2022; revised July 23, 2022; accepted July 24, 2022

The Cp_2TiCl_2 -catalyzed interaction of methylenecycloalkanes with $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ in tetrahydrofuran was carried out for the first time with the formation of target 1-fluoro-1-boraspriocarbocycles and also isomerization products of a starting monomer (1-methylcycloalk-1-enes). The structure of reaction products was elucidated using one- (^1H , ^{13}C Dept, ^{11}B , ^{19}F) and two-dimensional (COSY, HSQC, HMBC) NMR spectroscopy, mass spectrometry combined with quantum-chemical calculations of ^{13}C NMR chemical shifts.

Keywords: methylenecycloalkanes, cycloboration, isomerization, spiroboracarbocycles, $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$, Cp_2TiCl_2

СИНТЕЗ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ (4-(БЕНЗО[*d*][1,3]ДИОКСОЛ-6-ИЛ)ТЕТРАГИДРО-2*H*- ПИРАН-4-ИЛ)МЕТИЛЗАМЕЩЕННЫХ АРИЛОКСИ- ПРОПАНОЛАМИНОВ, АМИНОАМИДОВ И СУЛЬФАНИЛАМИДОВ

© 2024 г. Ж. С. Арустамян, Р. Э. Маркарян, Г. Г. Мкрян, А. А. Агекян*, Г. А. Паносян,
Ж. М. Буниатян, Р. Е. Мурадян

*Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА,
Армения, 0014 Ереван, просп. Азатутян, 26
e-mail: aaghekyan@mail.ru

Поступила в редакцию 15.06.2022 г.

После доработки 23.06.2022 г.

Принята к публикации 24.06.2022 г.

Алкилированием нитрила 3,4-метилендиоксифенилуксусной кислоты 2,2-дихлордиэтиловым эфиром получен соответствующий нитрил, восстановлением которого алюмогидридом лития выделен (4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метиламин. Взаимодействием последнего с арилоксиметилоксиранами получены соответствующие 1-((4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метиламино)-3-арилоксипропан-2-олы. Реакцией того же амина с хлорацетилхлоридом выделен хлорацетамид, взаимодействием которого с вторичными аминами и гетерилтиолами синтезированы соответствующие замещенные амино- и сульфанилацетамиды — производные (4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метиламина. Изучена антиоксидантная активность полученных соединений.

Ключевые слова: (4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метиламин, арилоксиаминопропанол, хлорацетамид, аминоксид, сульфаниламид

DOI: 10.31857/S0514749224010072, **EDN:** ENFSQA

ВВЕДЕНИЕ

Структура бензо[*d*][1,3]диоксола входит в состав многих природных и синтетических соединений, обладающих широким спектром биологической активности. В частности, они проявляют седативную, гипотензивную, противосудорожную, антибактериальную, противоопухолевую, спазмолитическую активность и др. [1–6]. Исследования выявили соединения с широким спектром действия также среди производных арилтетрагидропиранилметиламина [7, 8]. В то же время одними из наиболее распространенных фармакофорных фрагментов в биологически активных

соединениях являются амидная, аминоксидная, аминоксидпропанольная группы [9–12]. В связи с этим и по сей день актуальна задача синтеза ряда соединений, включающих вышеперечисленные фрагменты. Представленная работа посвящена синтезу новых производных (4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метиламина с арилоксипропанольными, аминоксидными и гетерилсульфанилацетильными заместителями.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве исходного продукта нами использован 2-(бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)ацетонитрил (1).

Последний конденсацией с 2,2'-дихлордиэтиловым эфиром в среде диметилформамида в присутствии едкого натра и при температурном режиме 70–75°C с выходом 65% переведен в соответствующий 4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)-тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбонитрил (**2**), восстановлением которого алюмогидридом лития выделен ключевой 4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)-тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метиламин (**3**). Реакцией последнего как с 2-(феноксиметил)оксираном (**4a**), так и с замещенными в *para*-положении ароматического кольца арилоксиметилоксиранами **4b–d** в среде изопропилового спирта и каталитических количеств воды синтезированы целевые арилоксиаминопропанола, действием эфирного раствора хлористого водорода переведенные в соответствующие гидрохлориды **5a–d** (схема 1).

Для синтеза amino- и сульфанилацетильных производных проведено ацилирование амина **3** хлорангидридом хлоруксусной кислоты, в результате которого с выходом 73% выделен *N*-((4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-2-хлорацетамид (**6**). Конденсацией последнего с гетероциклическими аминами (пирролидин, пиперидин, морфолин, *N*-метил- и *N*-бензилпиперазины) в смеси диоксана и этилового спирта (10 : 1) в присутствии каталитических количеств KI синтезирован ряд aminoацетамидов **7a–e**, охарактеризованных в виде гидрохлоридов. Реакцией того же хлорамида **6** с замещенными пиримидин- и три-

азолтиолами **8a–d** в спиртовой среде в присутствии KOH получены соответствующие гетерилсульфанилзамещенные производные **9a–d** (схема 2).

Строение и чистота полученных веществ подтверждены физико-химическими методами и ТСХ.

Изучена антиоксидантная активность синтезированных соединений в гомогенатах ткани головного мозга крыс в опытах *in vitro* [13, 14]. Об антиоксидантной активности судили по процентным изменениям количества малонового диальдегида (МДА) в опытных пробах по сравнению с контролем. Соединения изучали в концентрации 10⁻³ М и вносили в инкубационную среду непосредственно перед инкубацией. В качестве контроля выступала проба, в которую вместо соединений вносили растворитель.

Результаты исследований показали, что все соединения в разной степени проявляют антиоксидантную активность. Наиболее выраженное действие выявлено у соединений **5b** и **5d**, под влиянием которых наблюдается ингибирование процесса окисления липидов в виде снижения количества МДА на 45 и 41% соответственно по сравнению с контролем. Относительно слабое действие в ряду амидов отмечается у соединений **7a–e** и **9b** и в среднем составляет 24%. Остальные соединения проявляют незначительную ингибирующую активность (17%).

Схема 1

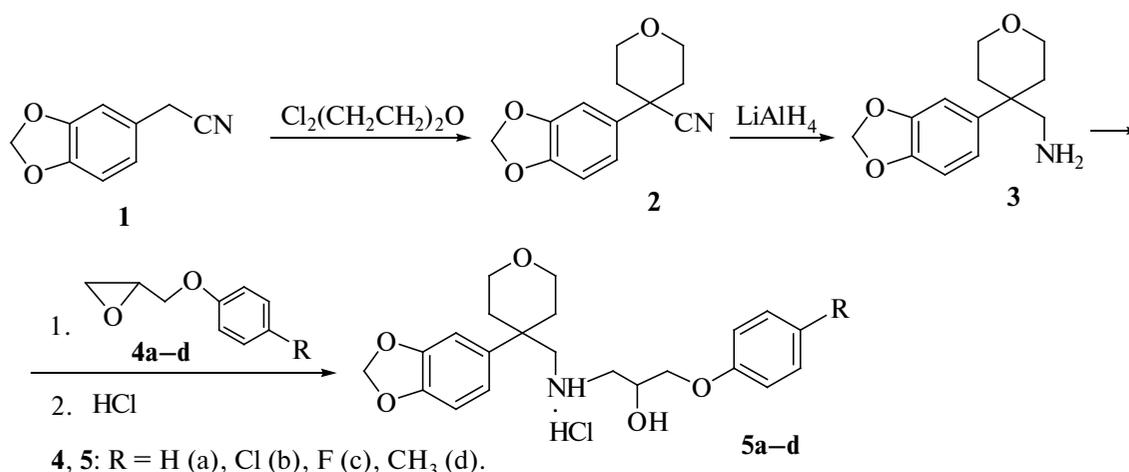
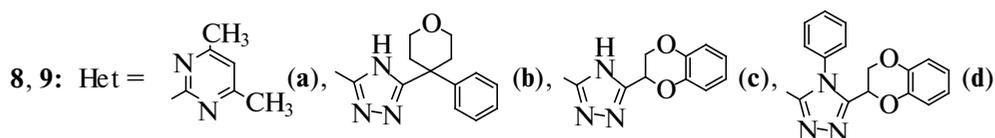
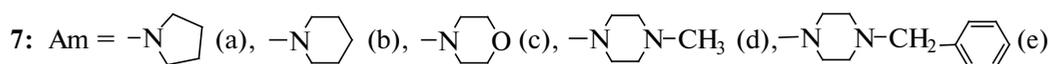
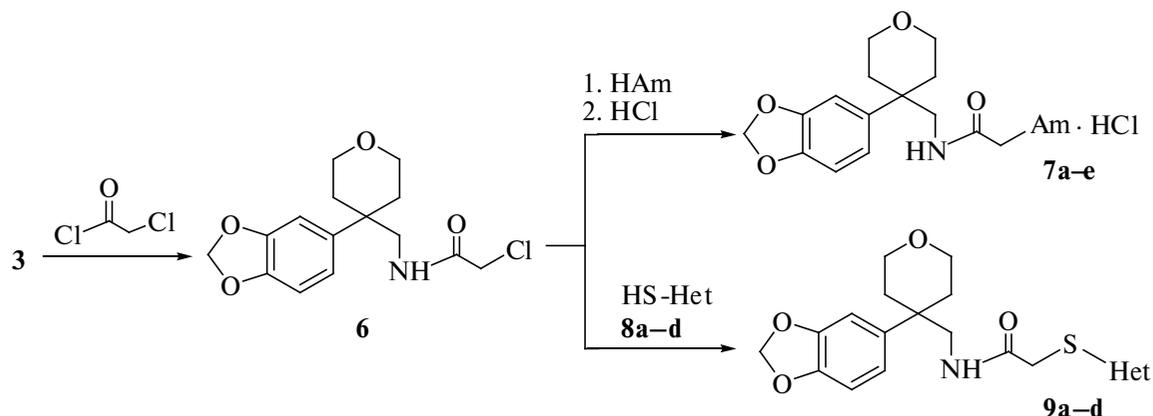


Схема 2



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры сняты на спектрометре Nicolet Avatar 330 FT-IR (США) в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹H и ¹³C – на спектрометре Varian Mercury-300 (США) в ДМСО-*d*₆, рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт — ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике “Voëtius” (Германия). ТСХ проведена на пластинках Silufol UV-254, подвижная фаза для гидрохлоридов **5a–d** и **7a–e** бензол-ацетон, 1 : 5, пары аммиака, а для соединений **9a–d** бензол-ацетон, 2 : 3, проявитель — пары иода. Часть использованных реактивов — арилоксиметилоксираны и гетерилтиолы, синтезированы нами ранее, а остальные-приобретены из фирмы “Sigma-Aldrich”.

4-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрил (2). К 32.0 г (0.2 моль) нитрила **1** в 100 мл абсолютного ДМФА при перемешивании прибавляли 24.0 г (0.6 моль) мелкоизмельченного NaOH, перемешивали 0.5 ч при температуре 50–55°C и прибавляли по каплям 43.0 г (0.3 моль) 2,2'-дихлордиэтилового эфира, поддерживая температуру на уровне 70–75°C. По окончании прибавления смесь перемешивали при этой же

температуре в течение 6 ч. К охлажденной смеси прибавляли 80 мл воды, продукт реакции экстрагировали дихлорэтаном (3 × 80 мл), экстракт сушили CaCl₂, растворитель отгоняли и остаток перегоняли в вакууме. Выход 29.7 г (65%), т.кип.180–186°C (2 мм рт.ст.), т.пл. 92–93°C (гексан), *R*_f 0.62 (бензол–эфир, 6 : 1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 2230 (CN). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.98–2.09 м (4H, CH₂), 3.69–3.78 м (2H) и 3.96–4.03 м (2H, OCH₂), 6.00 с (2H, OCH₂O), 6.82 д.д (1H, *J* 8.1, 0.5 Гц), 6.96 д.д (1H, *J* 8.1, 2.0 Гц) и 7.00 д.д (1H, C₆H₃, *J* 2.0, 0.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 36.0 (2C), 40.5, 64.0 (2C), 100.8, 105.8, 107.8, 118.3, 120.9, 133.4, 146.8, 147.7. Найдено, %: С 67.48; Н 5.45; N 5.92. C₁₃H₁₃NO₃. Вычислено, %: С 67.52; Н 5.67; N 6.06.

(4-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метиламин (3). К 7.6 г (0.2 моль) LiAlH₄ в 150 мл абсолютного эфира при перемешивании прибавляли по каплям 23.1 г (0.1 моль) нитрила **2** в 150 мл абсолютного бензола и реакционную смесь кипятили 18 ч. Комплекс разлагали водой, отфильтровывали, фильтрат сушили, отгоняли растворитель и остаток перегоняли. Выход 15.7 г (67%), т.кип.162–165°C (2 мм рт.ст.), т.пл. 80–81°C (гептан), *R*_f 0.48 (бензол–ацетон, 1 : 1, пары

аммиака). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3310, 3210 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.79 ш.с (2H, NH_2), 1.74 д.д.д (2H, J 13.9, 9.0, 3.8 Гц) и 1.94–2.03 м (2H, CH_2), 2.64 с (2H, NCH_2), 3.43 д.д.д (2H, J 11.5, 9.0, 2.8 Гц) и 3.65 д.д.д (2H, OCH_2 , J 11.5, 5.5, 3.8 Гц), 5.94 с (2H, OCH_2O), 6.71 д.д (1H, J 8.2, 1.8 Гц), 6.75 д.д (1H, J 8.2, 0.5 Гц) и 6.79 д.д (1H, C_6H_3 , J 1.8, 0.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 33.5 (2C), 40.8, 53.0, 63.2 (2C), 100.2, 107.1, 107.3, 119.6, 137.6, 145.0, 147.4. Найдено, %: C 66.28; H 7.11; N 5.83. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 66.36; H 7.28; N 5.95.

Гидрохлориды замещенных арилоксипропаноламинов 5a–d. *Общая методика.* Смесь 1.0 г (0.004 моль) амина **3**, 0.004 моль арилоксиметилоксирана **4a–d** и 2–3 капель воды в 50 мл изопропилового спирта кипятили 12 ч. Растворитель отгоняли досуха, к остатку прибавляли 10% HCl до pH 2.0, экстрагировали примеси бензолом и кислый слой подщелачивали 10% NaOH до pH 8.0. Выделившееся масло экстрагировали бензолом, экстракт промывали водой, сушили Na_2SO_4 , отгоняли растворитель, остаток — маслообразные основания. Действием эфирного раствора HCl на эфирные растворы оснований получали соответствующие гидрохлориды **5a–d**, которые перекристаллизовывали из этанола.

Гидрохлорид 1-((4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)-тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метиламино)-3-феноксипропан-2-ола (5a). Получен из 0.6 г оксирана **4a**. Выход 1.17 г (65%), т.пл. 140–142°C, R_f 0.64. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.95–2.07 м (2H) и 2.20–2.34 м (2H, CH_2), 2.76–3.06 м (2H, NCH_2), 3.16–3.32 м (2H, NCH_2), 3.38–3.52 м (2H) и 3.67–3.78 м (2H, OCH_2), 3.82 д.д (1H, J 9.9, 5.9 Гц) и 3.94 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$, J 9.9, 4.8 Гц), 4.22–4.34 м (1H, CH), 5.73 ш.с (1H, OH), 5.92 с (2H, OCH_2O), 6.79–6.98 м (3H) и 7.19–7.26 м (2H, C_6H_5), 7.02 д (1H, J 8.1 Гц), 7.14 д.д (1H, J 8.1, 1.9 Гц) и 7.21 д (1H, C_6H_3 , J 1.9 Гц), 8.56 ш.с (1H, NH), 9.42 ш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 33.8, 33.9, 38.6, 51.7, 57.4, 62.7 (2C), 64.1, 69.8, 100.6, 107.5, 108.0, 115.8 (2C), 120.5, 124.7, 128.6 (2C), 134.0, 146.0, 147.9, 156.7. Найдено, %: C 62.48; H 6.56; Cl 8.32; N 3.21. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: C 62.63; H 6.69; Cl 8.40; N 3.32.

Гидрохлорид 1-((4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)-тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метиламино)-3-(4-хлорфеноксипропан-2-ола (5b). Получен из 0.73 г окси-

рана **4b**. Выход 1.16 г (60%), т.пл. 197–198°C, R_f 0.56. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.96–2.07 м (2H) и 2.18–2.31 м (2H, CH_2), 2.79–3.07 м (2H, NCH_2), 3.15–3.31 м (2H, NCH_2), 3.40–3.50 м (2H) и 3.68–3.78 м (2H, OCH_2), 3.84 д.д (1H, J 9.9, 5.8 Гц) и 3.92 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$, J 9.9, 4.9 Гц), 4.23–4.32 м (1H, CHON), 5.77 ш.с (1H, OH), 5.98 с (2H, OCH_2O), 6.83 д (1H, J 8.2 Гц), 6.93 д.д (1H, J 8.2, 1.9 Гц) и 7.01 д (1H, C_6H_3 , J 1.9 Гц), 6.85–6.91 м (2H) и 7.18–7.23 м (2H, C_6H_4), 8.47 ш.с (1H, NH), 8.71 ш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 33.76, 33.84, 38.6, 51.6, 57.5, 62.7 (2C), 64.1, 69.9, 100.5, 107.6, 108.0, 115.8 (2C), 120.5, 124.7, 128.6 (2C), 134.0, 146.0, 147.9, 156.8. Найдено, %: C 57.77; H 5.73; Cl 15.48; N 3.02. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClNO}_5 \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: C 57.90; H 5.96; Cl 15.54; N 3.07.

Гидрохлорид 1-((4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)-тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метиламино)-3-(4-фторфеноксипропан-2-ола (5c). Получен из 0.67 г оксирана **4c**. Выход 1.0 г (62%), т.пл. 183–184°C, R_f 0.58. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.95–2.08 м (2H) и 2.18–2.32 м (2H, CH_2), 2.79–3.07 м (2H, NCH_2), 3.16–3.30 м (2H, NCH_2), 3.39–3.51 м (2H) и 3.68–3.77 м (2H, OCH_2), 3.81 д.д (1H, J 9.8, 5.9 Гц) и 3.91 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$, J 9.8, 4.8 Гц), 4.22–4.31 м (1H, CHON), 5.76 ш.с (1H, OH), 5.98 с (2H, OCH_2O), 6.83 д (1H, J 8.2 Гц), 6.94 д.д (1H, J 8.2, 1.8 Гц) и 7.01 д (1H, C_6H_3 , J 1.8 Гц), 6.84–6.99 м (4H, C_6H_4), 8.47 ш.с (1H, NH), 8.71 ш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 33.77, 33.84, 38.6, 51.6, 57.5, 62.7 (2C), 64.1, 70.2, 100.6, 107.6, 108.0, 115.2 (2C), 115.4 (2C), 120.5, 134.0, 146.0, 147.9, 154.2, 156.6. Найдено, %: C 59.92; H 6.11; Cl 7.93; F 4.21; N 3.01. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FNO}_5 \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: C 60.07; H 6.19; Cl 8.06; F 4.32; N 3.18.

Гидрохлорид 1-((4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)-тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метиламино)-3-(*p*-толилокси)пропан-2-ола (5d). Получен из 0.65 г оксирана **4d**. Выход 1.1 г (59.4%), т.пл. 178–180°C, R_f 0.62. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.96–2.08 м (2H) и 2.18–2.32 м (2H, CH_2), 2.26 с (3H, CH_3), 2.78–3.08 м (2H, NCH_2), 3.14–3.30 м (2H, NCH_2), 3.40–3.50 м (2H) и 3.68–3.76 м (2H, OCH_2), 3.77 д.д (1H, J 9.8, 6.2 Гц) и 3.90 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$, J 9.8, 4.8 Гц), 4.21–4.30 м (1H, CHON), 5.73 ш.с (1H, OH), 5.98 с (2H, OCH_2O), 6.72–6.77 м (2H) и 6.98–7.03 м (2H, C_6H_4), 6.83 д (1H, J 8.2 Гц), 6.94 д.д (1H, J 8.2, 1.9 Гц) и 7.01 д (1H, C_6H_3 , J 1.9 Гц), 8.49 ш.с (1H, NH),

8.72 ш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19.9, 33.8, 33.9, 38.6, 51.8, 57.5, 62.7 (2C), 64.1, 69.5, 100.5, 107.5, 108.0, 114.0 (2C), 120.5, 129.0, 129.2 (2C), 134.0, 146.0, 147.9, 155.9. Найдено, %: С 63.15; Н 6.78; Cl 8.03; N 3.19. $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: С 63.37; Н 6.94; Cl 8.13; N 3.21.

***N*-((4-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-2-хлорацетамид (6)**. К смеси 12.0 г (0.05 моль) амина **3** и 3.95 г (0.05 моль) безводного пиридина в 100 мл абсолютного бензола при перемешивании и охлаждении ледяной водой прибавляли по каплям 5.64 г (0.05 моль) хлорангидрида хлоруксусной кислоты в 40 мл абсолютного бензола. Продолжали перемешивание при комнатной температуре 4 ч и еще 1 ч при 60°C. По охлаждении прибавляли 30 мл воды, слой разделяли, бензольный слой промывали водой, сушили Na_2SO_4 и растворитель отгоняли. Остаток кристаллизовали и перекристаллизовывали из эфира. Выход 11.7 г (73%), т.пл. 168–170°C, R_f 0.65 (бензол–ацетон, 1 : 1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3276 (NH), 1664 (NC=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.79 д.д.д (2H, J 14.0, 8.6, 3.7 Гц) и 1.90–1.99 м (2H, CH_2), 3.28 д (2H, NCH_2 , J 6.3 Гц), 3.44 д.д.д (2H, J 11.5, 8.6, 3.0 Гц) и 3.69 д.д.д (2H, OCH_2 , J 11.5, 5.7, 3.7 Гц), 3.88 с (2H, CH_2Cl), 5.96 с (2H, OCH_2O), 6.75–6.76 м (2H) и 6.83 д.д (1H, C_6H_3 , J 1.5, 0.7), 7.35 уш.т (1H, NH, J 6.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 33.1 (2C), 40.2, 42.0, 48.6, 63.0 (2C), 100.3, 107.0, 107.5, 119.4, 137.1, 145.3, 147.4, 165.3. Найдено, %: С 57.62; Н 5.73; Cl 11.22; N 4.31. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4$. Вычислено, %: С 57.79; Н 5.82; Cl 11.37; N 4.49.

Гидрохлориды замещенных аминокетамидов 7а–е. Общая методика. К 1.5 г (0.005 моль) хлорамида **6**, растворенного в смеси 20 мл диоксана и 2 мл абсолютного этанола, прибавляли 0.01 моль соответствующего амина и 10 мг KI. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 10 ч. Растворитель отгоняли, к остатку прибавляли 10% HCl до pH 2.0, экстрагировали бензолом. Отделяли слои, кислый слой подщелачивали 10% NaOH до pH 8.0, выделившееся масло экстрагировали бензолом (3 × 30 мл). Бензольные экстракты промывали водой, сушили Na_2SO_4 и растворитель отгоняли. Остаток — маслообразные основания — действием эфирного раствора HCl перевели в гидрохлориды **7а–е**, которые перекристаллизовывали из этанола.

Гидрохлорид *N*-((4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-2-(пирролидин-1-ил)ацетамида (7а). Получен из 0.7 г пирролидина. Выход 1.12 г (61%), т.пл. 182–184°C, R_f 0.72. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.84 д.д.д (2H, J 14.1, 9.3, 3.7 Гц) и 1.90–2.12 м (6H, CH_2), 3.03 ш.с (2H, NCH_2), 3.30 д (2H, NHCH_2 , J 6.2 Гц), 3.40 ш.с (2H, NCH_2), 3.43 д.д.д (2H, J 11.6, 9.3, 2.5 Гц) и 3.69 д.д.д (2H, OCH_2 , J 11.6, 5.0, 3.7 Гц), 3.93 с (2H, NCH_2CO), 5.94 с (2H, OCH_2O), 6.75 д (1H, J 8.2 Гц), 6.80 д.д (1H, J 8.2, 1.8 Гц) и 6.88 д (1H, C_6H_3 , J 1.8 Гц), 8.62 уш.т (1H, NH, J 6.2 Гц), 11.20 уш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.8 (2C), 33.5 (2C), 40.1, 49.0, 52.5 (2C), 53.8, 63.0 (2C), 100.2, 107.3, 107.4, 119.9, 136.8, 145.1, 147.2, 163.8. Найдено, %: С 59.45; Н 6.98; Cl 9.15; N 7.28. $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: С 59.60; Н 7.11; Cl 9.26; N 7.32.

Гидрохлорид *N*-((4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-2-(пиперидин-1-ил)ацетамида (7б). Получен из 0.8 г пиперидина. Выход 1.2 г (63%), т.пл. 192–194°C, R_f 0.68. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.35–1.51 м (6H, β, γ - CH_2), 1.77 д.д.д (2H, J 13.8, 7.7, 3.4 Гц) и 1.94 д.д.д (2H, CH_2 , J 13.8, 6.5, 3.1 Гц), 2.30–2.41 м (4H, α - CH_2), 2.78 уш.с (2H, NCH_2CO), 3.36 д (2H, NHCH_2 , J 6.3 Гц), 3.50 д.д.д (2H, J 11.6, 7.7, 3.1 Гц) и 3.71 д.д.д (2H, OCH_2 , J 11.6, 6.5, 3.4 Гц), 5.96 с (2H, OCH_2O), 6.74 д.д (1H, J 8.2, 1.7 Гц), 6.78 д (1H, J 8.2 Гц) и 6.83 д (1H, C_6H_3 , J 1.7 Гц), 6.89 уш.д (1H, NH, J 6.3 Гц), 10.20 уш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 23.0, 25.3 (2C), 33.5 (2C), 39.6, 47.4, 54.1 (2C), 61.4, 62.9 (2C), 100.3, 106.7, 107.5, 119.0, 137.5, 145.3, 147.6, 168.2. Найдено, %: С 60.37; Н 7.23; Cl 8.68; N 7.02. $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: С 60.52; Н 7.36; Cl 8.93; N 7.06.

Гидрохлорид *N*-((4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-2-морфолиноацетамида (7с). Получен из 0.9 г морфолина. Выход 1.2 г (64%), т.пл. 188–190°C, R_f 0.70. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.78–1.88 м (2H) и 2.03–2.12 м (2H, CH_2), 3.12 ш.с (4H, NCH_2), 3.33 д (2H, NHCH_2 , J 6.2 Гц), 3.40–3.48 м (2H) и 3.66–3.74 м (2H, OCH_2), 3.80–3.90 м (6H, OCH_2 и NCH_2CO), 5.95 с (2H, OCH_2O), 6.76 д (1H, J 8.2 Гц), 6.80 д.д (1H, J 8.2, 1.8 Гц) и 6.88 д (1H, C_6H_3 , J 1.8 Гц), 8.59 ш.с (1H, NH), 11.65 ш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 33.6 (2C), 40.1, 49.0, 50.6 (2C), 56.1, 62.8 (2C), 63.1

(2С), 100.3, 107.4, 107.5, 120.0, 136.8, 145.1, 147.2, 163.0. Найдено, %: С 57.13; Н 6.69; Cl 8.81; N 6.93. $C_{19}H_{26}N_2O_5 \cdot HCl$. Вычислено, %: С 57.21; Н 6.82; Cl 8.89; N 7.02.

Дигидрохлорид *N*-((4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)-тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамида (7d). Получен из 1.0 г *N*-метилпиперазина. Выход 1.3 г (59%), т.пл. 192–194°C, R_f 0.65. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.74–1.87 м (2H) и 1.96–2.08 м (2H, CH_2), 2.23 с (3H, NCH_3), 3.30 д (2H, $NHCH_2$, J 6.3 Гц), 3.41 уш.т (2H, J 10.3 Гц) и 3.64–3.73 м (2H, OCH_2), 3.43–3.61 м (8H, CH_2), 3.92 уш.с (2H, NCH_2CO), 5.98 с (2H, OCH_2O), 6.75–6.83 м (2H) и 6.90 уш.с (1H, C_6H_5), 8.25 уш.с (1H, NH), 12.3 ш.с (2H, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.8, 33.4 (2C), 40.1, 41.5, 47.7, 48.8, 55.7 (2C), 63.1 (2C), 100.5, 107.4, 107.6, 119.9, 136.9, 145.2, 147.3, 163.6. Найдено, %: С 53.45; Н 6.82; Cl 15.65; N 9.28. $C_{20}H_{29}N_3O_4 \cdot 2HCl$. Вычислено, %: С 53.57; Н 6.97; Cl 15.81; N 9.37.

Дигидрохлорид *N*-((4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)-тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-2-(4-бензилпиперазин-1-ил)ацетамида (7e). Получен из 1.8 г *N*-бензилпиперазина. Выход 1.7 г (68%), т.пл. 178–180°C, R_f 0.63. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.74–1.85 м (2H) и 1.96–2.06 м (2H, CH_2), 3.30 д (2H, $NHCH_2$, J 6.3 Гц), 3.36–3.58 м (10H, OCH_2 и NCH_2), 3.63–3.72 м (2H, OCH_2), 3.91 ш.с (2H, NCH_2CO), 4.41 уш.с (2H, NCH_2Ar), 5.94 с (2H, OCH_2O), 6.74–6.80 м (2H) и 6.89 уш.с (1H, C_6H_5), 7.40–7.47 м (3H) и 7.69–7.74 м (2H, C_6H_5), 8.22 уш.т (1H, NH, J 6.3 Гц), 12.1 ш.с (2H, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 33.4 (2C), 40.1, 46.3 (2C), 47.5 (2C), 48.8, 63.1 (4C), 100.4, 107.4, 107.5, 119.8, 128.3 (3C), 129.0, 131.7 (2C), 136.9, 145.2, 147.3, 163.5. Найдено, %: С 59.39; Н 6.58; Cl 13.42; N 7.93. $C_{26}H_{33}N_3O_4 \cdot 2HCl$. Вычислено, %: С 59.54; Н 6.73; Cl 13.52; N 8.01.

Замещенные сульфанилацетамиды 9a–d. *Общая методика*. К раствору 0.0032 моль соответствующего тиола **8a–d** в 40 мл этанола прибавляли 0.34 г (0.006 моль) КОН и перемешивали 1 ч при температуре 30–40°C. Затем прибавляли по каплям 1.0 г (0.0032 моль) хлорацетамида **6** в 30 мл этанола и нагревали 3 ч при 50–60°C. Отгоняли этанол, к остатку прибавляли 30 мл воды, образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из этанола.

2-(4,6-Диметилпиримидин-2-илтио)-*N*-((4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)ацетамид (9a). Получен из 0.45 г тиола **8a**. Выход 0.9 г (67%), т.пл. 148–150°C, R_f 0.45. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.67–1.87 м (4H, CH_2), 2.31 с (6H, CH_3), 3.33 д (2H, NCH_2 , J 6.4 Гц), 3.39–3.48 м (2H, OCH_2), 3.59 с (2H, SCH_2), 3.63–3.72 м (2H, OCH_2), 5.92 с (2H, OCH_2O), 6.46–6.54 м (2H) и 6.62 уш.с (1H, C_6H_5), 6.83 с (1H), 7.09 уш.т (1H, NH, J 6.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.9 (2C), 33.2 (2C), 33.4, 40.1, 47.8, 63.0 (2C), 100.2, 106.3, 107.1, 115.5, 119.0, 137.7, 144.9, 147.2, 166.3 (2C), 167.8, 169.1. Найдено, %: С 60.53; Н 5.92; N 10.00; S 7.61. $C_{21}H_{25}N_3O_4S$. Вычислено, %: С 60.70; Н 6.06; N 10.11; S 7.72.

2-(5-(Тетрагидро-4-фенил-2*H*-пиран-4-ил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтио)-*N*-((4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)ацетамид (9b). Получен из 0.78 г тиола **8b**. Выход 1.18 г (69%), т.пл. 118–120°C, R_f 0.58. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.64–1.74 м (2H) и 1.77–1.87 м (2H, CH_2), 2.12 д.д (2H, J 13.2, 11.0, 4.2 Гц) и 2.58 уш.д (2H, CH_2 , J 13.2 Гц), 3.22 д (2H, NCH_2 , J 6.3 Гц), 3.33–3.44 м (4H, OCH_2), 3.58–3.67 м (2H) и 3.77 д.д (2H, OCH_2 , J 11.6, 4.2, 3.0 Гц), 3.63 с (2H, SCH_2), 5.93 с (2H, OCH_2O), 6.57 д.д (1H, J 8.2, 1.7 Гц), 6.64 д (1H, J 8.2 Гц) и 6.76 д (1H, C_6H_5 , J 1.7 Гц), 7.10–7.20 м (1H) и 7.21–7.31 м (4H, C_6H_5), 7.33 уш.т (1H, NH, J 6.3 Гц), 13.50 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 33.1 (2C), 34.78, 34.85 (2C), 40.1, 41.0, 48.6, 63.0 (2C), 63.9 (2C), 100.3, 106.8, 107.4, 119.4, 125.3 (2C), 125.9, 127.8 (2C), 137.2, 145.2, 145.5, 147.5, 155.7, 162.5, 167.3. Найдено, %: С 62.53; Н 5.93; N 10.32; S 5.81. $C_{28}H_{32}N_4O_5S$. Вычислено, %: С 62.67; Н 6.01; N 10.44; S 5.98.

2-(5-(2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-2-ил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтио)-*N*-((4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)ацетамид (9c). Получен из 0.75 г тиола **8c**. Выход 1.1 г (65%), т.пл. 130–132°C, R_f 0.56. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.69–1.79 м (2H) и 1.84–1.93 м (2H, CH_2), 3.28 д (2H, NCH_2 , J 6.3 Гц), 3.37–3.45 м (2H) и 3.62–3.70 м (2H, OCH_2), 3.72 с (2H, SCH_2), 4.30 д.д (1H, J 11.5, 8.0 Гц) и 4.44 д.д (1H, OCH_2CH , J 11.5, 2.6 Гц), 5.22 д.д (1H, CH , J 8.0, 2.6 Гц), 5.92 с (2H, OCH_2O), 6.62 д.д (1H, J 8.2, 1.8 Гц), 6.67 д (1H, J 8.2 Гц) и 6.76 д (1H, C_6H_5 , J 1.8 Гц), 6.79–6.89 м (4H, C_6H_4), 7.44 уш.т (1H, NH, J 6.3 Гц), 13.52 уш.с (1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 33.2 (2C), 34.8, 40.2, 48.6, 63.0 (2C), 65.4, 68.2, 100.3, 106.8, 107.4, 116.6, 116.8, 119.3, 120.9, 121.0, 137.2, 142.4, 142.5, 145.1, 147.3, 154.6, 156.0, 167.1. Найдено, %: С 58.73; Н 5.08; N 10.83; S 6.16. $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 58.81; Н 5.13; N 10.97; S 6.28.

2-(5-(2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-2-ил)-4-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтио)-*N*-((4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)ацетамид (9d). Получен из 1.0 г тиола **8d**. Выход 1.0 г (53%), т.пл. 196–198°C, R_f 0.42. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.78–1.89 м (2H) и 1.93–2.02 м (2H, CH_2), 3.32 д (2H, NCH_2 , J 6.4 Гц), 3.41–3.48 м (2H) и 3.65–3.73 м (2H, OCH_2), 3.75 с (2H, SCH_2), 4.32 д.д (1H, J 11.6, 8.0 Гц) и 4.45 д.д (1H, OCH_2CH , J 11.6, 2.5 Гц), 4.85 д.д (1H, CH , J 8.0, 2.5 Гц), 5.93 с (2H, OCH_2O), 6.60 д.д (1H, J 8.2, 1.8 Гц), 6.65 д (1H, J 8.2 Гц) и 6.74 д (1H, C_6H_3 , J 1.8 Гц), 6.76–6.86 м (4H, C_6H_4), 7.32 уш.г (1H, NH , J 6.4 Гц), 7.38–7.43 м (2H) и 7.48–7.56 м (3H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 33.1 (2C), 34.8, 40.2, 48.6, 63.0 (2C), 65.3, 68.3, 100.2, 106.7, 107.3, 116.6, 116.8, 119.4, 120.9, 121.0, 125.3 (2C), 125.9, 127.8 (2C), 137.2, 142.4, 142.5, 145.1, 147.5, 154.3, 156.0, 162.5, 167.3. Найдено, %: С 63.28; Н 5.11; N 9.48; S 5.31. $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 63.47; Н 5.15; N 9.55; S 5.47.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан оптимальный метод синтеза (4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метиламина алкилированием нитрила 3,4-метилendioксифенилуксусной кислоты 2,2-дихлордиэтиловым эфиром и последующим восстановлением выделенного нитрила. В результате раскрытия оксиранового кольца вышеуказанным амином получен ряд арилоксиметилпропаноламинов. Изучена возможность синтеза аминометил- и сульфанилметиламидов на основе полученного из амина хлорацетамида.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Арустамян Жасмина Саркисовна, ORCID ID: 0000-0002-0541-5315

Маркарян Рузанна Эдуардовна, ORCID ID: 0000-0002-5066-0870

Мкрян Геворг Гургенович, ORCID ID: 0000-0001-9879-9524

Агекян Ася Агековна, ORCID ID: 0000-0001-6151-4951

Паносян Генрих Агавардович, ORCID ID: 0000-0001-8311-6276

Мурадян Рафаэль Егиазарович, ORCID ID: 0000-0002-4110-9454

Буниатян Жанна Мамиконовна, ORCID ID: 0000-0002-3152-3176

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hikichi Y. *Jap. J. Phytopath.* **1993**, *59*, 369–374. doi 10.3186/ijphytopath.59.369
- Nagate T., Kurashige S., Mitsuhashi S. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1980**, *17*, 203–208. doi 10.1128/AAC.17.2.203
- Crestey F., Jensen A.A., Borch M., Andreasen J.T., Andersen J., Balle T., Kristensen J.L. *J. Med. Chem.* **2013**, *56* (23), 9673–9682. doi 10.1021/jm4013592
- Коноваленко А.С., Шаблыкин О.В., Броваретс В.С., Шаблыкина О.В., Москвина В.С., Козитский А.В. *XTC.* **2020**, *56* (8), 1021–1029. [Konovalenko A.S., Shablykin O.V., Brovarets V.S., Shablykina O.V., Moskvina V.S., Kozytskiy A.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56* (8), 1021–1029.] doi 10.1007/s10593-020-02769-3
- Crestey F., Jensen A.A., Soerensen C., Magnus C.B., Andreasen J.T., Peters G.H.J., Kristensen J.L. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 1719–1729. doi 10.1021/acs.jmedchem.7601895
- Хушматов Ш.С., Жумаев И.З., Журакулов Ш.Н., Саидов А.Ш., Виноградова В.И. *Хим.-фарм. ж.* **2020**, *54* (1), 9–13. [Khushmatov Sh.S., Zhumaev I.Z., Zhurakulov Sh.N., Saidov A.Sh., Vinogradova V.I. *Pharm. Chem. J.* **2020**, *54* (1), 7–11.] doi 10.1007/s11094-020-02148-4
- Watanuki S., Matsuura K., Tomura Y., Okada M., Okazaki T., Ohta M., Tsukamoto S. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5628–5638. doi 10.1016/j.bmc.2011.07.030
- Агекян А.А., Мкрян Г.Г., Цатинян А.С., Норавян О.С., Гаспарян Г.В. *ЖОрХ.* **2016**, *52* (2), 226–230. [Aghekyan A.A., Mkryan G.G., Tsatinyan A.S., Noravyan O.S., Gasparyan G.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52* (2), 209–213.] doi 10.1134/S1070428016020081

9. Kankanala J., Marchand Ch., Abdelmalak M., Aihara H., Pommier Y., Wang Z. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 2734. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b01973
10. Davies S.G., Fletcher A.M., Frost A.B., Kennedy M.S., Roberts P.M., Thomson J.E. *Tetrahedron.* **2016**, *72*, 2139. doi 10.1016/j.tet.2016.03.008
11. Lacivita E., Schepetkin I.A., Stama M.L., Kirpotina L.N., Colabufo N.A., Perrone R., Khlebnikov A.I., Quinn M.T., Leopoldo M. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23* (14), 3913–3924. doi 10.1016/j.bmc.2014.12.007
12. Агекян А.А., Мкрян Г.Г., Цатинян А.С., Норавян О.С., Гаспарян Г.В. *ЖОрХ.* **2017**, *53* (3), 364–367. [Aghekyan A.A., Mkryan G.G., Tsatinyan A.S., Noravyan O.S., Gasparyan G.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53* (3), 362–365.] doi 10.1134/S1070428017030083
13. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.А. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. СПб, **2000**, 90–94.
14. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Даев А.И., Козлов А.В. *Свободные радикалы в живых системах.* ВИНТИ, **1991**, *29*, 126–130.

Synthesis and Antioxidant Activity (4-(Benzo[*d*][1,3]-dioxol-6-yl)-tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methylsubstituted Aryloxypropanolamines, Aminoamides and Sulfanilamides

Zh. S. Arustamyan, R. E. Margaryan, G. G. Mkryan, A. A. Aghekyan*, H. A. Panosyan, Zh. M. Buniatyan, and R. E. Muradyan

*The Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA,
prosp. Azatutyana 26, Yerevan, 0014 Armenia
e-mail: aaghekyan@mail.ru

Received June 15, 2022; revised June 23, 2022; accepted June 24, 2022

Alkylation of 3,4-methylenedioxyphenylacetonitrile with 2,2-dichlorodiethyl ether gave the corresponding nitrile the reduction of which with lithium aluminum hydride isolated (4-(benzo[*d*][1,3]dioxol-6-yl)-tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methylamine. The interaction of the latter with aryloxymethyloxiranes gave the corresponding 1-((4-(benzo[*d*][1,3]dioxol-6-yl)-tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methylamino)-3-aryloxypropan-2-ols. By the reaction of the same amine with chloroacetyl chloride isolated chloroacetamide, the interaction of which with a variety of secondary amines and heterylthiols synthesized the corresponding substituted amino- and sulfanylacetamides - derivatives of (4-(benzo[*d*][1,3]dioxol-6-yl)-tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methylamine. The antioxidant activity of the obtained compounds was studied.

Keywords: (4-(benzo[*d*][1,3]dioxol-6-yl)-tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methylamine, aryloxyaminopropanol, aminoamide, sulfanilamide

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

© 2024 г. Ш. Ю. Хажиев^a, М. А. Хусаинов^b, Р. А. Халиков^c, В. А. Катаев^c,
Т. В. Тюмкина^d, Е. С. Мещерякова^d, Л. М. Халилов^d, В. В. Кузнецов^{b, e, *}

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

^b Уфимский государственный нефтяной технический университет,
Россия, 450062 Уфа, ул. Космонавтов, 1

^c Башкирский государственный медицинский университет,
Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3

^d Институт нефтехимии и катализа РАН, Россия, 450075 Уфа, просп. Октября, 141

^e Уфимский университет науки и технологий,
Россия, 450008 Уфа, ул. К. Маркса, 12

*e-mail: kuzmaggy@mail.ru

Поступила в редакцию 23.07.2022 г.

После доработки 10.08.2022 г.

Принята к публикации 11.08.2022 г.

С помощью спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и данных рентгеноструктурного анализа исследовано строение 5,5-бис(бромметил)-2-метил-2-(4-хлорфенил)-1,3-диоксана. Его молекулы в кристаллическом состоянии и в растворах существуют в конформации кресло с аксиальным ароматическим заместителем. В рамках DFT метода PBE с использованием базисных наборов 3ζ и def2-SVP установлены маршрут конформационных превращений и значения потенциальных барьеров внутреннего вращения ароматической группы для изолированной молекулы и растворов в хлороформе и бензоле (кластерная модель).

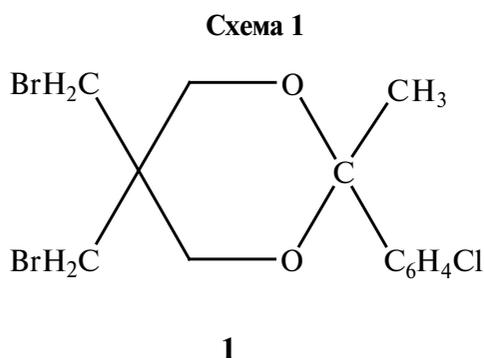
Ключевые слова: 1,3-диоксан, рентгеноструктурный анализ, ЯМР, конформер, кластерная модель, компьютерное моделирование

DOI: 10.31857/S0514749224010087, **EDN:** ENFJMC

ВВЕДЕНИЕ

Замещенные 1,3-диоксаны являются классическими объектами конформационного анализа, с которых началось подробное исследование влияния гетероатомов на конформационные характеристики гетероаналогов циклогексана [1–4]. Помимо этого, данные соединения активно используются в качестве реагентов тонкого органического синтеза [5–8], жидкокристаллических композиций [9], а также для создания новых перспективных лекарственных соединений [10, 11],

в частности с атомами галогенов в замещающих группах [12]. Дополнительный интерес к 5,5-бис(галогенметил)-1,3-диоксанам связан с наличием 2 реакционных центров: – атомов галогенов у атома C⁵ кольца, – способных вступать в реакции нуклеофильного замещения [13]. Молекулы формалей 5,5-бис(галогенметил)-1,3-диоксанов при комнатной температуре характеризуются быстрой в шкале времени ЯМР интерконверсией цикла [14]. В случае несимметричных кеталей реализуется конформация *кресло* с аксиальным ароматическим заместителем у атома C² кольца [15]. Все это



обусловило выбор цели настоящей работы, посвященной изучению строения и конформационных превращений неопisanного ранее 5,5-бис(бромметил)-2-метил-2-(4-хлорфенил)-1,3-диоксана (**1**) (схема 1) с помощью спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , рентгеноструктурного анализа, а также оценке влияния молекул растворителя на относительные энергии минимумов и переходных состояний на поверхности потенциальной энергии (ППЭ) данного соединения (кластерная модель) в рамках DFT-приближения PBE (базисные наборы 3 ζ и def2-SVP, программное обеспечение ПРИРОДА [16]).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

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

Было проведено рентгеноструктурное исследование кристаллов **1**. Кристаллографические характеристики приведены в экспериментальной части, а диоксан **1** зарегистрирован в Кембриджской базе структурных данных под № CCDC 2162488 [17].

Установлено, что структура молекулы кетала **1** отвечает конформации *кресло* с ароматическим заместителем в аксиальном положении. При этом молекулы исследуемого соединения формируют триклинные кристаллы с пространственной

группой P-1 (рис. 1). Для гетероатомной части гетероциклического кольца характерны ожидаемые длины связей C–O (1.404–1.427 Å) и значения валентных углов, близкие к 110–114°. Эндоциклические торсионные углы также отвечают наблюдаемым в конформации *кресло* (табл. 1) [1, 3, 15].

Сравнение значений межплоскостных углов α и β , установленных по результатам рентгеноструктурных измерений [15, 18] и в настоящей работе, свидетельствует о влиянии заместителей у атома C² в кеталах **1–3** на параметры складчатости 1,3-диоксанового кольца в кристаллической фазе (рис. 2). Так, появление атома хлора в фенильном заместителе в случае кетала **1** приводит к возрастанию угла α на 2.2° и уменьшению угла β на 0.9°

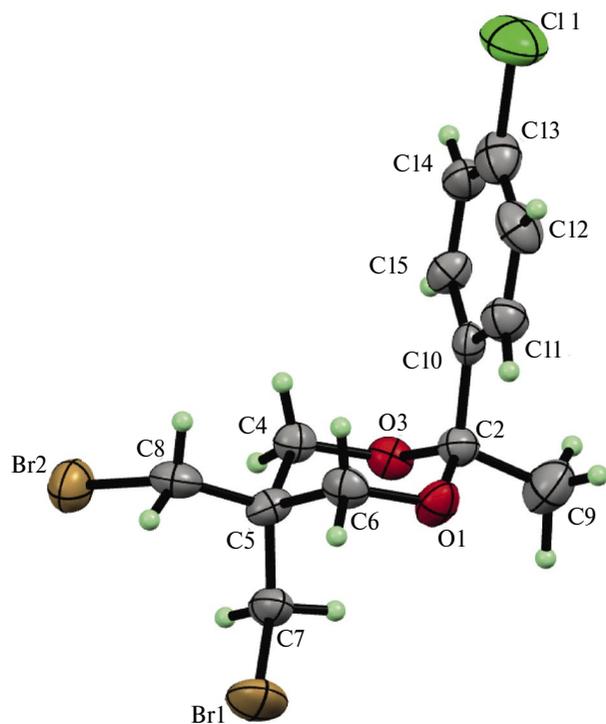
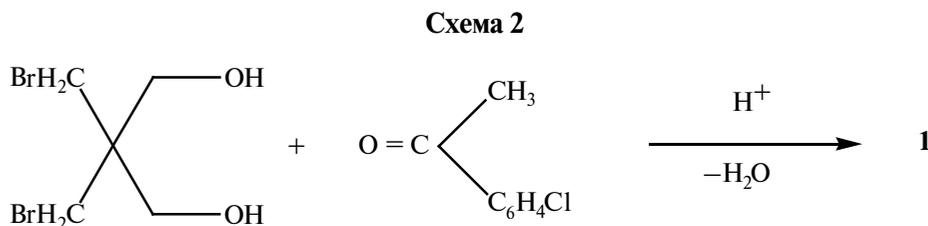


Рис. 1. Молекула соединения **1** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний ($p = 50\%$)



по сравнению с диоксаном **2**. В случае 2 фенильных заместителей у атома C² (кеталь **3**) тенденция к уплощению гетероатомного фрагмента и увели-

чению складчатости углеродной части цикла сохраняется. При этом максимальная сумма углов α и β (261.1°) наблюдается для диоксана **1**. Отмечен-

Таблица 1. Избранные длины связей, валентные и торсионные углы в молекуле диоксана **1**

Связь	Длина связи, Å		Валентный угол	Ф, град.		Торсионный угол	τ, град.	
	расчет	эксперимент		расчет	эксперимент		расчет	эксперимент
Br ₁ -C ₇	1.969	1.964(9)	O ₁ -C ₂ -O ₃	110.7	111.1(7)	O ₁ -C ₂ -O ₃ -C ₄	55.0	54.5(10)
O ₁ -C ₂	1.427	1.404(10)	C ₂ -O ₃ -C ₄	114.6	114.4(6)	C ₂ -O ₃ -C ₄ -C ₅	-57.5	-56.5(9)
O ₃ -C ₂	1.426	1.417(9)	O ₃ -C ₄ -C ₅	111.6	110.9(6)	O ₃ -C ₄ -C ₅ -C ₆	54.0	54.5(10)
O ₃ -C ₄	1.421	1.427(10)	C ₄ -C ₅ -C ₆	105.3	104.8(7)	C ₄ -C ₅ -C ₆ -O ₁	-53.8	-56.5(10)
O ₁ -C ₆	1.421	1.412(11)	C ₅ -C ₆ -O ₁	111.7	111.5(7)	C ₅ -C ₆ -O ₁ -C ₂	56.6	59.4(13)
C ₂ -C ₁₀	1.540	1.538(12)	C ₆ -O ₁ -C ₂	114.4	113.5(6)	C ₆ -O ₁ -C ₂ -O ₃	-54.3	-55.6(10)
C ₁₃ -Cl ₁	1.744	1.752(10)	Br ₁ -C ₇ -C ₅	114.2	112.3(6)	C ₄ -C ₅ -C ₇ -Br ₁	176.4	172.6(6)
C ₂ -C ₉	1.527	1.518(12)	Cl ₁ -C ₁₃ -C ₁₄	119.7	119.7(7)	O ₁ -C ₂ -C ₁₀ -C ₁₁	30.2	32.7(10)

Данные расчета приведены для изолированной молекулы в вакууме: конформера *кресло* с арильным заместителем в аксиальном положении (*Ka*), метод PBE/def2-SVP.

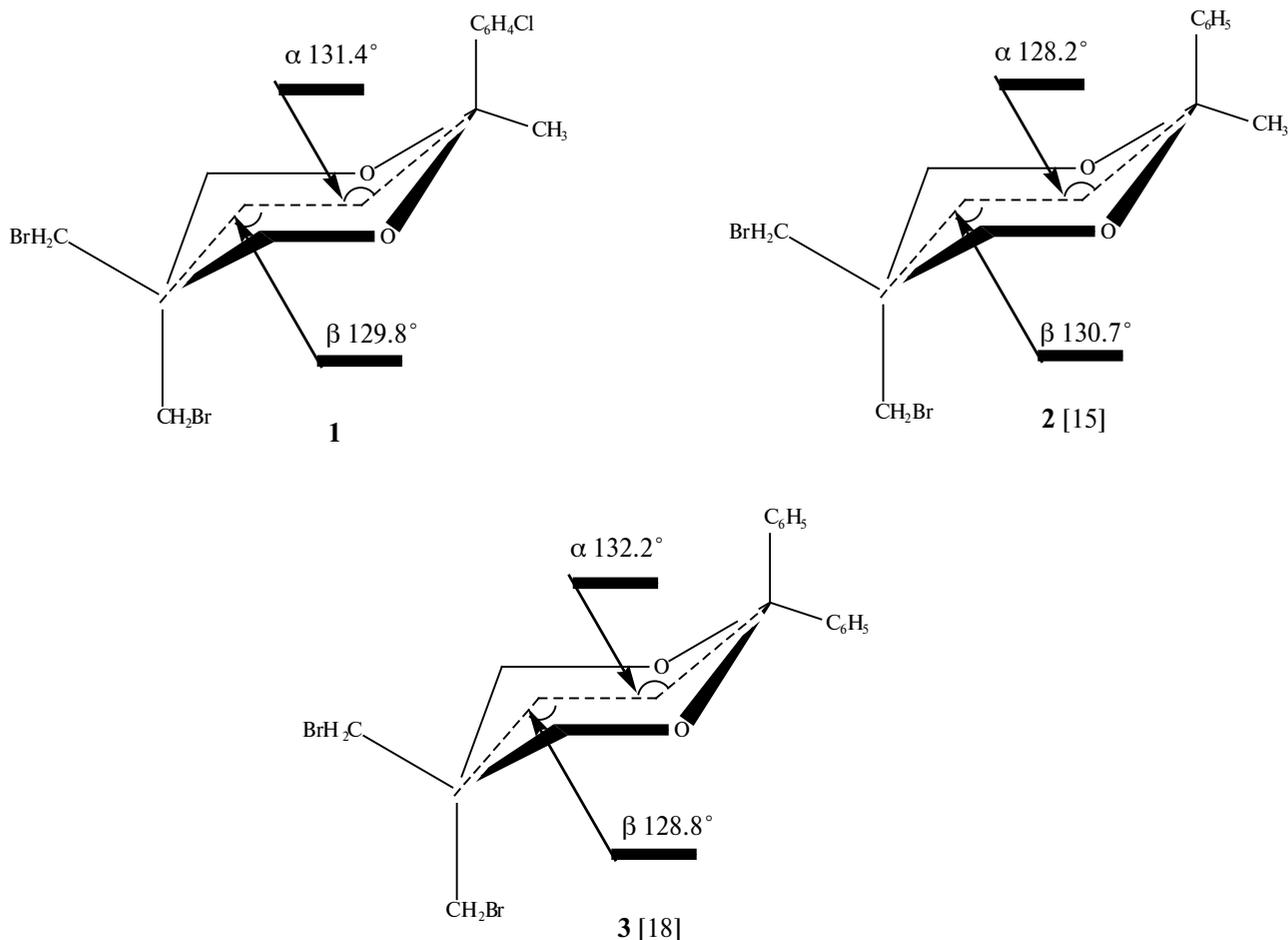


Рис. 2. Межплоскостные углы в 1,3-диоксанах **1–3**

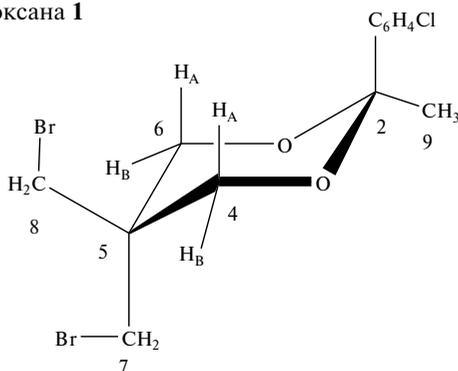
ные изменения являются результатом совокупного действия стерических и электронных факторов.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C в растворах CDCl_3 и C_6D_6 (табл. 2) по данным 1D и 2D спектроскопии с использованием режимов NOESY, COSYHH и HSQC свидетельствуют о пребывании молекул кетала **1** при комнатной температуре в конформации *кресло*. На это указывает диастереотопный характер метиленовых протонов при магнитно эквивалентных углеродных атомах C^4 и C^6 гетероциклического кольца ($\Delta\delta$ 0.4–0.5 м.д.), проявляющихся в спектре ЯМР ^1H в виде 2 дублетов с геминальной константой 2J 11.7–11.8 Гц. Метиленовые протоны бромметильных заместителей при атоме C^5 кольца магнитно неэквивалентны ($\Delta\delta$ 0.9–1.3 м.д.); при этом на основании NOESY эксперимента установлено, что сигнал протонов аксиальной CH_2Br группы проявляется в более слабом поле (табл. 2). Сигнал наиболее слабопольного углеродного атома гетероциклического кольца в спектре ЯМР ^{13}C принадлежит атому C^2 (100.6–101.0 м.д.).

Полученные результаты подтверждаются данными конформационного анализа диоксана **1** в рамках расчетных приближений PBE/3 ζ и PBE/def2-SVP. На ППЭ этого соединения выявлены минимумы, отвечающие аксиальному (*Ka*) и экваториальному (*Ke*) конформерам *кресло*, (из которых первый является главным), *2,5-твист*-форме, (*2,5-T*), а также переходным состояниям ПС-1 и ПС-2, соответствующим конформациям *полу-кресло* (схема 3). Расчетные значения длин связей, а также валентных и торсионных углов для конформера *Ka* близки значениям рентгеноструктурного эксперимента (табл. 1).

Относительные энергии всех форм, отвечающих стационарным точкам на ППЭ для изолированной молекулы диоксана **1**, а также для кластеров с растворителями, представлены в табл. 3. Ранее нами показано, что кластерная модель, предполагающая в ходе квантовохимического расчета явный учет молекул растворителя, приводит к хорошему совпадению экспериментальных

Таблица 2. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C диоксана **1**



Растворитель	Протоны	ЯМР ^1H , δ , м.д.	Атомы С	ЯМР ^{13}C , δ , м.д.
CDCl_3	CH_3	1.6 (с)	C^9	31.4
	H_A	3.5 (д) ($-^2J$ 11.8 Гц)	C^2	101.0
	H_B	3.9 (д) ($-^2J$ 11.8 Гц)	C^4, C^6	66.1
	CH_2Br (<i>a</i>)	4.0 (с)	C^5	37.5
	CH_2Br (<i>e</i>)	3.1 (с)	C^7	35.9
	C_6H_4	7.3–7.4 (м)	C^8	34.6
			$\text{C}_{\text{аром.}}$	128.0–138.2
C_6D_6	CH_3	1.4 (с)	C^9	31.0
	H_A	3.1 (д) ($-^2J$ 11.7 Гц)	C^2	100.6
	H_B	3.6 (д) ($-^2J$ 11.7 Гц)	C^4, C^6	65.6
	CH_2Br (<i>a</i>)	3.8 (с)	C^5	37.0
	CH_2Br (<i>e</i>)	2.5 (с)	C^7	35.8
	C_6H_4	7.0–7.2 (м)	C^8	34.3

Примечание: с — синглет, д — дублет, м — мультиплет.

и расчетных результатов, связанных с термодинамикой конформационных превращений замещенных 1,3-диоксанов; при этом соответствие данным эксперимента достигается при учете уже 4 молекул растворителя [19]. Поэтому в настоящей работе исследованы кластеры $1@4 \text{CHCl}_3$ и $1@4 \text{C}_6\text{H}_6$. Оптимизированные системы $Ka@4 \text{CHCl}_3$ и $Ka@4 \text{C}_6\text{H}_6$ представлены на рис. 3 и 4. Молекулы хлороформа окружают диоксан **1**, группируясь в основном со стороны аксиального ароматического заместителя над диоксановым кольцом; минимальное расстояние между атомом хлора растворителя и субстратом составляет 3 Å. В случае системы $Ka@4 \text{C}_6\text{H}_6$ молекулы бензола распределены вокруг диоксана **1** более равномерно; минимальное расстояние между атомом водорода растворителя и субстратом составляет в этом случае 2.7 Å. В рамках РВЕ/3 ζ среди локальных минимумов более стабильна форма *2,5-T*, а в случае РВЕ/def2-SVP — форма *Ke* (за исключением системы $1@4 \text{C}_6\text{H}_6$). Присутствие молекул растворителя заметно повышает потенциальные барьеры интерконверсии кольца (формы *ПС-1* и *ПС-2*) и внутреннего вращения аксиальной арильной группы. При этом ве-

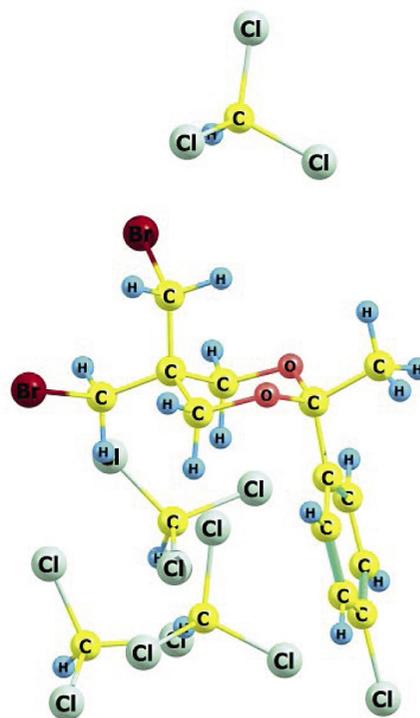
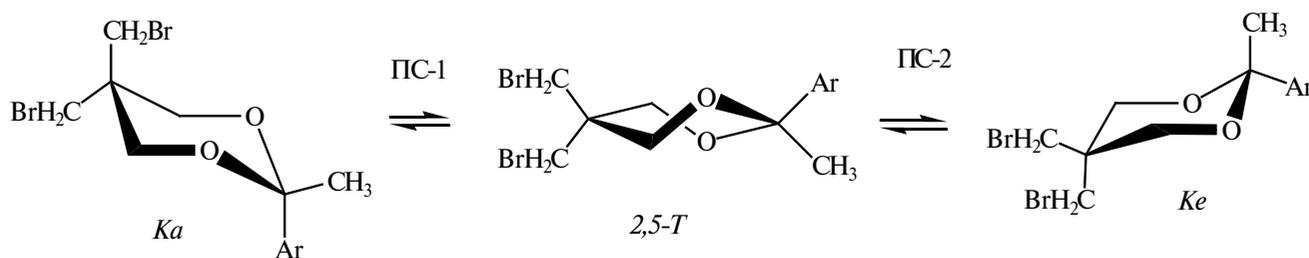


Рис. 3. Кластер $Ka@4 \text{CHCl}_3$ (приближение РВЕ/def2-SVP)

Схема 3

Минимумы



Переходные состояния



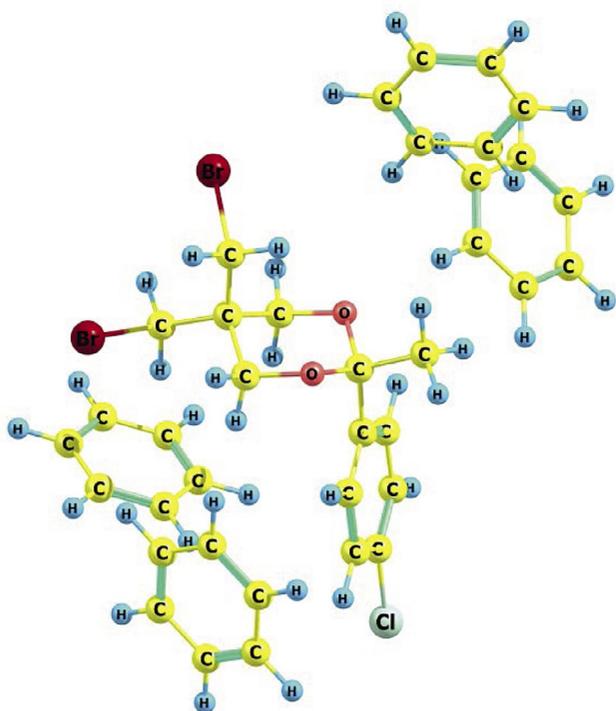


Рис. 4. Кластер $Ka@4 C_6H_6$ (приближение PBE/3 ζ)

личина ΔG^\ddagger_{298} аксиального арильного заместителя в 2.3–4.6 раза выше, чем экваториального (табл. 3). Полученные результаты находятся в соответствии с приведенными в литературе: экспериментальные значения барьеров интерконверсии замещенных 1,3-диоксанов составляют ΔG^\ddagger_{298} 8–11 ккал/моль [1].

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

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР получены на спектрометре Bruker Avance 400 (ФРГ) с рабочими частотами 400.13 МГц (1H) и 100.62 МГц (^{13}C в растворе $CDCl_3$; внутренним стандартом являлся сигнал растворителя).

Рентгеноструктурный анализ проведен на автоматическом четырехкружном дифрактометре XCalibur Eos (США) (графитовый монохроматор, $Mo K\alpha$ излучение, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, w -сканирование, $2\theta_{max} = 62^\circ$). Сбор и обработка данных произведены с помощью программы CrysAlis^{Pro} Oxford

Diffraction Ltd., версия 1.171.36.20 [20]. Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода локализованы в разностном синтезе Фурье и уточнены изотропно. Расчеты выполняли по программе SHELX97 [21]; представление атомов эллипсоидами тепловых колебаний получено в рамках программы PLATON [22]. Элементарная кристаллическая ячейка включает одну молекулу соединения **1**. Кристаллографические данные и условия рентгеноструктурного эксперимента: T 293(2) К; кристаллическая система — триклинная; пространственная группа P-1; параметры ячейки — a 6.7180(8) Å , b 11.2091(15) Å , c 11.3263(14) Å ; α 112.425(12)°, β 105.948(11)°, γ 92.725(10)°, V 746.84(18) Å^3 , Z 2; $\rho_{ввч}$ 1.772 мг/мм³, μ 5.597 мм⁻¹, $F(000)$ 392.0; область сканирования по θ 4.102–58.02 град.; область индекса отражений $-8 \leq h \leq 8$, $-14 \leq k \leq 12$, $-14 \leq l \leq 13$; независимых отражений 3422 ($R_{int} = 0.0925$, $R_{sigma} = 0.1450$), GOOF 1.041; для отражений с $I_{hkl} > 2\sigma(I)$ $R_1 = 0.0916$, $wR_2 = 0.2057$; для всех отражений $R_1 = 0.1629$, $wR_2 = 0.2599$; $\Delta\rho_{min}/_{max}$ 1.30/–1.30 $e\text{Å}^{-3}$.

Первоначальная оптимизация геометрии конформера *кресло* Ka кетала **1** осуществлялась в рамках программного обеспечения HyperChem 8.0 (метод AM1) [23], и далее — с помощью методов PBE/3 ζ и PBE/def2-SVP (ПРИРОДА [16]). Функционал PBE, основанный на принципе обобщенного градиентного приближения (GGA) [24], хорошо зарекомендовал себя при анализе замещенных 1,3-диоксанов и родственных систем [3, 15, 18, 19]. Базис тройного валентного расщепления 3 ζ , разработанный ранее [25], является нерелятивистским атомным базисом гауссового типа, содержащим диффузную часть и поляризационные функции. Близким к нему по свойствам является и базис def2-SVP [26]. Последний оказался более информативным в ходе сравнительной расчетной оценки барьера внутреннего вращения в этане [27]. Моделирование интерконверсии цикла и внутреннего вращения ароматического заместителя проводили методом сканирования соответствующих торсионных углов. Значения потенциальных барьеров установлены с помощью процедуры поиска переходных состояний в рамках программного обеспечения ПРИРОДА. Принадлежность

Таблица 3. Энергетические параметры конформационных превращений молекул диоксана 1

Метод	Соединение	$\Delta G^0_{298} (\Delta G^\ddagger_{298})^a$, ккал/моль	$\Delta S^0_{298} (\Delta S^\ddagger_{298})^a$, кал/моль · К
PBE/3 ζ	Изолированная молекула 1		
	<i>Ke</i>	2.48	1.40
	<i>2,5-T</i>	1.79	2.42
	ПС-1	(7.80)	(1.56)
	ПС-2	(8.75)	(-0.34)
	Барьер вращения С-Аг (<i>Ka</i>) ⁶	(11.08)	(-5.40)
	Барьер вращения С-Аг (<i>Ke</i>) ⁶	(3.43)	(-6.48)
	1@4 СНCl₃		
	<i>Ke</i>	4.61	-3.83
	<i>2,5-T</i>	2.74	1.55
	ПС-1	(9.32)	(-3.51)
	ПС-2	(10.91)	(2.23)
	Барьер вращения С-Аг (<i>Ka</i>) ⁶	(11.76)	(-6.42)
	Барьер вращения С-Аг (<i>Ke</i>) ⁶	(2.55)	(-0.11)
	1@4 C₆H₆		
	<i>Ke</i>	3.67	-2.41
	<i>2,5-T</i>	2.46	1.03
	ПС-1	(9.98)	(-4.45)
	ПС-2	(14.04)	(-4.09)
	Барьер вращения С-Аг (<i>Ka</i>) ⁶	(11.27)	(-10.01)
PBE/def2-SVP	Изолированная молекула 1		
	<i>Ke</i>	2.22	1.72
	<i>2,5-T</i>	2.32	2.39
	ПС-1	(8.18)	(-0.36)
	ПС-2	(8.98)	(0.41)
	Барьер вращения С-Аг (<i>Ka</i>) ⁶	(11.64)	(-5.53)
	Барьер вращения С-Аг (<i>Ke</i>) ⁶	(4.42)	(-6.69)
	1@4 СНCl₃		
	<i>Ke</i>	2.21	-9.92
	<i>2,5-T</i>	2.52	-5.08
	ПС-1	(9.56)	(-9.66)
	ПС-2	(9.49)	(-5.21)
	Барьер вращения С-Аг (<i>Ka</i>) ⁶	(13.06)	(-11.41)
	1@4 C₆H₆		
	<i>Ke</i>	3.48	-3.74
	<i>2,5-T</i>	2.30	4.81
	ПС-1	(9.24)	(0.14)
	ПС-2	(12.66)	(2.36)
	Барьер вращения С-Аг (<i>Ka</i>) ⁶	(12.16)	(-12.94)

^a Относительно формы *Ka*. ⁶ Относительно основного состояния данного конформера.

стационарных точек ППЭ к переходному состоянию подтверждалась наличием одной мнимой частоты в соответствующем гессиане, а к минимуму — отсутствием мнимых частот. Модельные кластеры формировали последовательным прибавлением молекул растворителя в окрестность исследуемого 1,3-диоксана с помощью программных средств HyperChem, после чего полученную систему оптимизировали в рамках РВЕ.

5,5-бис(Бромметил)-2-метил-2-(4-хлорфенил)-1,3-диоксан (1). Эквимолярную смесь (0.01 моль, 2.62 г) 2,2-бис(бромметил)-1,3-пропандиола (Sigma-Aldrich) и 1.55 г *n*-хлорацетофенона в 70 мл бензола в присутствии 0.1 г *n*-толуолсульфокислоты кипятили с обратным холодильником до прекращения выделения воды в ловушке Дина—Старка (12 ч) и после охлаждения до комнатной температуры в течение 1 ч продолжали перемешивание в присутствии 0.5 г гидрокарбоната натрия. Осадок отфильтровывали, промывали бензолом (2 × 10 мл). Фильтрат отгоняли под вакуумом на водяной бане. В колбу с желтоватым остатком прибавляли 50 мл гексана, нерастворимый остаток отфильтровывали, промывали 5 мл гексана. Фильтрат переносили в фарфоровую чашку и удаляли растворитель под вытяжкой при комнатной температуре. Остаток промывали гексаном (2 × 5 мл). Полученный белый порошок перекристаллизовывали из метанола, сушили при 40–50°C. Выход продукта составил 0.47 г (12.3%). Температура плавления 70.5–71.0°C.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методами рентгеноструктурного анализа и спектроскопии ЯМР установлено, что молекулы 5,5-бис(бромметил)-2-метил-2-(4-хлорфенил)-1,3-диоксана существуют в конформации *кресло* с аксиальным арильным заместителем у атома C² кольца. Маршрут конформационных превращений в растворах хлороформа и бензола, выявленный с помощью DFT приближений РВЕ/3ξ и РВЕ/def2-SVP (кластерная модель, 4 молекулы растворителя), включает: главный минимум на ППЭ, соответствующий конформации *кресло* с аксиальным арильным заместителем; локальные минимумы, отвечающие 2,5-*твист*-форме и конформации *кресло* с арильным заместителем в экваториальном положении; переходные состоя-

ния, отвечающие формам *полукресло*. Полученные расчетные и приведенные в литературе экспериментальные значения потенциальных барьеров интерконверсии цикла находятся в соответствии. Установлены также расчетные значения барьера внутреннего вращения арильного заместителя у атома C² кольца.

БЛАГОДАРНОСТИ

Структурные исследования диоксана **1** проведены в Региональном Центре коллективного пользования «Агидель» УФИЦ РАН, отделение — Институт нефтехимии и катализа РАН (г. Уфа).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Хажиев Шамиль Юрьевич, ORCID ID: 0000-0003-1040-8475

Хусаинов Марат Абзалович, ORCID ID: 0000-0003-4498-2598

Халиков Рустам Ахтямьянович, ORCID ID: 0000-0003-2926-3309

Катаев Валерий Алексеевич, ORCID ID: 0000-0001-8351-0601

Тюмкина Татьяна Викторовна, ORCID ID: 0000-0001-8127-9135

Мещерякова Екатерина Сергеевна, ORCID ID: 0000-0001-9401-8153

Халилов Леонард Мухибович, ORCID ID: 0000-0002-2095-9097

Кузнецов Валерий Владимирович, ORCID ID: 0000-0002-3021-761X

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Внутреннее вращение молекул*. Ред. В.Дж. Орвилл-Томас. М.: Мир, 1977, 355.
2. Eliel E. *Pure Appl. Chem.* **1971**, 25, 509–525. doi 10.1351/pac197125030509
3. Кузнецов В.В. *ЖОрХ.* **2014**, 50, 1247–1265. [Kuznetsov V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, 50, 1227–1246.] doi 10.1134/S1070428014090012
4. K. Pihlaja K., Kivelä H., Vainiotalo P., Steele W.V. *Molecules.* **2020**, 25, 2762. doi 10.3390/molecules25122762

5. Рахманкулов Д.Л., Караханов Р.А., Злотский С.С., Кантор Е.А., Имашев У.Б., Сыркин А.М. *Итоги науки и техники. Технология органических веществ*. М.: ВИНТИ, **1979**, 5, 6–248.
6. Janssens J., Risseuw M.D.P., Eycken J.V., Calenbergh S.V. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 6405–6431. doi 10.1002/ejoc.201801245
7. Cooksey J., Gunn A., Philip J. Kocienski P.J., Kuhl A., Uppal S., Christopher J.A., Bell R. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1719–1731. doi 10.1039/B400242C
8. Sinz C.J., Rychnovsky S.D. *Top. Curr. Chem.* **2001**, 216, 50–93. doi 10.1007/3-540-44726-1_2
9. Maebayashi H., Fuchigami T., Gotoh Y., Inoue M. *Org. Process Res. Dev.* **2019**, 23, 477–483. doi 10.1021/acs.oprd.8b00408
10. Zeng L., Xu G., Gao P., Zhang M., Hong L., Zhang J. *Tur. J. Med. Chem.* **2015**, 93, 109–120. doi 10.1016/j.ejmec.2015.01.062
11. Franchini S., Sorbi C., Linciano P., Camevale G., Tait A., Ronsisvalle S., Buccioni M., Del Bello F., Cilia A., Pironal L., Denora N., Iacobazzi R.M., Brasili L. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 176, 310–325. doi 10.1016/j.ejmec.2019.05.024
12. Тугарова А.В., Казакова А.Н., Камнев А.А., Злотский С.С. *ЖОХ*. **2014**, 84, 1652–1655. [Tugarova A.V., Kazakova A.N., Kamnev A.A., Zlotskij S.S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2014**, 84, 1930–1933.] doi 10.1134/S1070363214100119
13. Курмаева Е.С., Чалова О.Б., Чистоедова Г.И., Лапука Л.Ф., Киладзе Т.К., Кантор Е.А., Рахманкулов Д.Л. *ЖОХ*. **1985**, 21, 131–135.
14. Бочкор С.А., Лапука Л.Ф., Курмаева Е.С., Чалова О.Б., Злотский С.С., Рахманкулов Д.Л. *ХГС*. **1987**, 607–608. [Bochkor S.A., Lapuka L.F., Kurmaeva E.S., Chalova O.B., Zlotskii S.S., Rakhmankulov D.L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1987**, 23, 500–502.] doi 10.1007/BF00476374
15. Хажиев Ш.Ю., Хусаинов М.А., Халиков Р.А., Тюмкина Т.В., Мешчерякова Е.С., Халилов Л.М., Кузнецов В.В. *ЖОХ*. **2019**, 89, 197–201. [Khazhiev Sh. Yu., Khusainov M.A., Khalikov R.A., Tyumkina T.V., Meshcheryakova E.S., Khalilov L.M., Kuznetsov V.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, 89, 199–203.] doi 10.1134/S0044460X19020057
16. Лайков Д.Н., Устынюк Ю.А. *Изв. РАН. Сер. хим.* **2005**, 804–810. [Laikov D.N., Ustynyuk Yu.A. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2005**, 54, 820–826.] doi 10.1007/s11172-005-0329-x <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures>
17. Хажиев Ш.Ю., Хусаинов М.А., Халиков Р.А., Катаев В.А., Тюмкина Т.В., Мешчерякова Е.С., Халилов Л.М., Кузнецов В.В. *ЖОХ*. **2020**, 56, 9–15. [Khazhiev Sh. Yu., Khusainov M.A., Khalikov R.A., Kataev V.A., Tyumkina T.V., Meshcheryakova E.S., Khalilov L.M., Kuznetsov V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 1–6.] doi 10.1134/S1070428020010017
18. Хажиев Ш.Ю., Хусаинов М.А., Халиков Р.А., Катаев В.А., Тюмкина Т.В., Мешчерякова Е.С., Халилов Л.М., Кузнецов В.В. *ЖОХ*. **2021**, 57, 1146–1153. [Khazhiev Sh. Yu., Khusainov M. A., Khalikov R.A., Kataev V.A., Tyumkina T.V., Meshcheryakova E.S., Khalilov L.M., Kuznetsov V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, 57, 1268–1274.] doi 10.1134/S1070428021080054
19. CrysAlisPRO, Oxford Diffraction /Agilent Technologies UK Ltd, Yarnton, England
20. Sheldrick G. M. *Acta Crystallogr.* **2008**, A64, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930.
21. Spek A.L. *Acta Crystallogr.* **2009**, D65 148–155. doi 10.1107/S09074 4 490804362X
22. HyperChem 8.0. <http://www.hyper.com>.
23. Perdew J.P., Burke K., Ernzerhof M. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, 77, 3865–3868. doi 10.1103/PhysRevLett.77
24. Laikov D.N. *Chem. Phys. Lett.* **1997**, 281, 151–156. doi 10.1016/S0 0 09- 2614(97)01206-2
25. Schäfer A., Horn H., Ahlrichs R. *J. Chem. Phys.* **1992**, 97, 2571–2577. doi 10.1063/1.463096
26. Бочкор С.А., Кузнецов В.В. *Тенденции развития науки и образования*. **2020**, 64(1), 142–145. doi 10.18411/lj-08-2020-29

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

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

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

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

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

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

^e Ufa University of Science and Technology, ul. K. Marksa 12, Ufa, 450008 Russia

*e-mail: kuzmaggy@mail.ru

Received July 23, 2022; revised August 10, 2022; accepted August 11, 2022

The structure of 5,5-bis(bromomethyl)-2-methyl-2-(4-chlorophenyl)-1,3-dioxane was investigated using NMR ¹H, ¹³C and X-ray data. Molecules of this compound in crystalline phase and in solutions have a *chair* form with axial orientation of aromatic substituent. The rout of conformational transformations and the potential barriers of internal rotation of aromatic group for isolated molecule and solutions in chloroform and benzene (explicit model) were established by the computer simulation using DFT approach PBE (basis sets 3ζ and def2-SVP).

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

СИНТЕЗ 3-АЛКИЛ-5-(ДИЭТИЛАМИНОМЕТИЛ)-1-(1,3-ТИАЗОЛ)ПИРАЗОЛОВ

© 2024 г. А. Р. Караева, М. И. Шатирова*, Б. А. Мамедов, Ш. Ф. Нагиева, Л. Я. Гаджиева

*Институт полимерных материалов Министерства науки и образования Азербайджанской Республики, Азербайджан, 5004 Сумгаит, ул. С. Вургуна, 124
e-mail: mshatirova@mail.ru

Поступила в редакцию 21.06.2022 г.

После доработки 13.07.2022 г.

Принята к публикации 14.07.2022 г.

Реакцией 3-алкил-5-(диэтиламинометил)пиразолов с хлорангидридом монохлоруксусной кислоты синтезированы пиразолы с хлорметилкарбонильным заместителем. Благодаря присутствию в молекуле реакционноспособных COCH_2Cl групп пиразолы подвергнуты гетероциклизации с тиокарбамидами (тиобензамидом, тиокарбамидом и фенилтиокарбамидом) в присутствии триэтиламина в среде этанола, в результате получены ранее неизвестные 3-алкил-5-диэтиламинометил-1-(1,3-тиазол)замещенные производные пиразола.

Ключевые слова: пиразолы, тиокарбамиды, тиазолы, гетероциклизация, фармакофорные группы

DOI: 10.31857/S0514749224010091, **EDN:** EMXWFD

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время производные пиразола активно используются в органической химии. Молекулы, содержащие в своей структуре пиразольное кольцо, проявляют широкий спектр биологической активности: антибактериальной, антиоксидантной, противодиабетической, антидепрессантной, антиаритмической, противораковой, противовоспалительной, противогрибковой, обезболивающей, противовирусной, жаропонижающей, гербицидной и др. [1–8]. Необходимо отметить, что жизненно важные лекарственные средства, такие как антипирин, анальгин, амидопирин, целекоксиб, фипронил, римонабант и другие, обладают лечебным эффектом, за который отвечает молекула пиразола [9–11].

Известно, что комбинация фармакофорных групп с одинаковыми свойствами обладает более выраженной биологической активностью. Пиразолы, содержащие в молекуле тиазольные

фрагменты, способны проявлять эффективные противовирусные, антибактериальные, противогрибковые и другие свойства [12–16], поэтому исследования в области синтеза новых производных такого ряда соединений представляют как научный, так и практический интерес.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Цель нашей работы заключалась в получении производных пиразола, содержащих в молекуле гетероциклический фрагмент тиазола. В связи с этим использовали один из распространенных методов получения 1,3-тиазолов [17, 18]. В первую очередь нами были синтезированы 3-алкил-5-(диэтиламинометил)пиразолы с хлорметилкарбонильным заместителем (**1**, **2**) в положении 1 соответственно (схема 1) [19–21].

Синтезированные 3-алкил-5-(диэтиламинометил)-1-(2-хлорметилкарбонил)пиразолы **1**, **2** оказались удобными синтонами для получения

1,3-тиазольного цикла. Установлено, что атом хлора и карбонильная группа в молекуле пиразола **1**, **2**, находящиеся в хлорметилкарбонильной цепочке, обладают высокой подвижностью. Реакция протекает при взаимодействии пиразолов **1**, **2** с тиобензамидом, тиокарбамидом и фенилтиокарбамидом в присутствии эквимольного количества триэтиламина в среде этилового спирта и приводит к образованию соответствующих новых производных 1-(1,3-тиазол)пиразола **3–8** с выходами 69–72% (схема 2).

Состав полученных соединений **3–8** установлен на основании данных элементного анализа, структура и молекулярная масса подтверждены методами ИК, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C спектроскопии. В ИК спектрах всех синтезированных соединений отсутствуют полосы поглощения в области $\nu = 1710\text{--}1735\text{ см}^{-1}$, относящиеся к карбонильной группе 1-(1-хлорметилкарбонил)пиразолов **1**, **2**, и при этом появляются полосы поглощения связи $\text{C}=\text{N}$ тиазольного кольца **3–8** с частотой $\nu = 1681\text{--}1664\text{ см}^{-1}$.

В ЯМР ^1H спектрах производных **3–8** исчезают синглеты COCH_2Cl (4.20–4.35 м.д.), принадлежащие исходному пиразолу, и появляются соответствующие синглетные сигналы в области $\delta = 7.75\text{--}7.54$ м.д. одного протона тиазольного ядра. Кроме сигнала пиразольного и тиазольного цикла, в спектрах соединений с фенилтиазольным заместителем **3**, **4** наблюдается мультиплетный сигнал ароматического кольца в области 7.05–7.49 м.д., фрагментам NH производных **7**, **8** соответствует уширенный синглет в области 9.95–10.15 м.д., а группа NH_2 связанного тиазольного цикла характеризуется синглетным сигналом в области 6.80–6.89 м.д. В спектрах ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C синтезированных соединений **3–8** наблюдаются другие характеристические сигналы атомов водорода и углерода в соответствующих областях δ , м.д.

ЭКСПЕРИМЕНАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений **3–8** регистрировали на спектрометре “Furye-Nikolet Protoge-460” в интервале $400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$. Спектры ЯМР ^1H сняты на спектрометре “Bruker Avance-500” в растворе

Схема 1

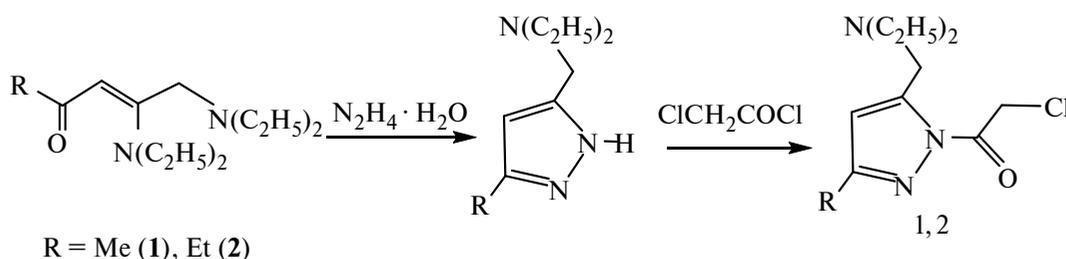
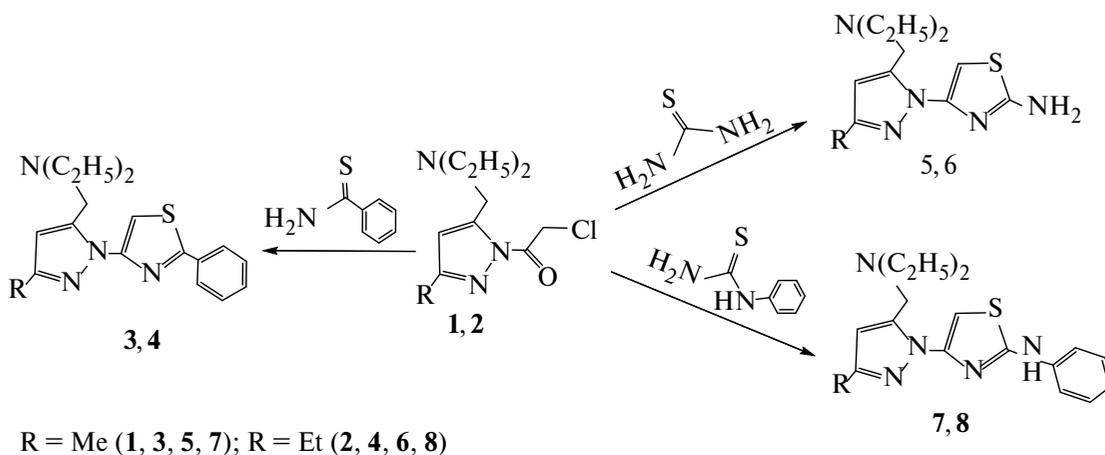


Схема 2



ДМСО- d_6 , химические сдвиги определены относительно ТМС. Чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254.

3-Алкил-5-(диэтиламинотетил)-1-(2-фенил(амино, фениламино)тиазол)пиразолы 3–8. *Общая методика.* К раствору 0.24 г (1 ммоль) 5-(диэтиламинотетил)-1-(2-хлорметилкарбонил)-3-метилпиразола (или 5-(диэтиламинотетил)-1-(2-хлорметилкарбонил)-3-этилпиразола) и 0.10 г (1 ммоль) триэтиламина в 30 мл этанола при перемешивании прибавляли 0.13 г (1 ммоль) тиобензамида или 0.07 г (1 ммоль) тиокарбамида, фенилтиокарбамид 0.15 г (1 ммоль). Полученную реакционную смесь кипятили 4–5 ч. После охлаждения до комнатной температуры осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из этанола и сушили на воздухе.

5-(Диэтиламинотетил)-1-(2-фенилтиазол)-3-метилпиразол (3). Выход 0.22 г (69%). Желтые кристаллы, т.пл. 185–186°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3136 ($\text{CH}_{\text{пиразол}}$), 3085, 3050, 3032 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 1674 ($\text{C}=\text{N}$), 1619, 1453 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.12 т (6H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, J 6.7 Гц), 2.03 с (3H, CH_3), 2.66 к (4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, J 6.7 Гц), 3.48 с (2H, CH_2N), 6.08 с (1H $_{\text{пиразол}}$), 7.12–7.41 м (5H, Ph), 7.75 с (1H $_{\text{тиазол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11.2 (CH_3), 13.3 (2 CH_3), 50.5 (2 CH_2), 55.4 (CH_2), 102 ($\text{CH}_{\text{пиразол}}$), 120.5 ($\text{C}_{\text{тиазол}}$), 124.8 (CH , Ar), 127.4 (2 CH , Ar), 131 (2 CH , Ar), 140.9 ($\text{C}_{\text{пиразол}}$), 143 (C, Ar), 145.2 ($\text{C}_{\text{пиразол}}$), 159.7 ($\text{C}_{\text{тиазол}}$), 171 ($\text{C}_{\text{тиазол}}$). Найдено, %: C 65.75; H 6.98; N 17.97; S 9.21. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 66.25; H 6.74; N 17.17; S 9.81.

5-(Диэтиламинотетил)-1-(2-фенилтиазол)-3-этилпиразол (4). Выход 0.23 г (68%). Желтые кристаллы, т.пл. 192–193°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3146 ($\text{CH}_{\text{пиразол}}$), 3095, 3045, 3030 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 1679 ($\text{C}=\text{N}$), 1604, 1493 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.08 т (6H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, J 6.9 Гц), 1.25 т (3H, CH_2CH_3 , J 6.9 Гц), 2.46 к (4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, J 6.9 Гц), 2.96 к (2H, CH_2CH_3 , J 6.9 Гц), 3.38 с (2H, CH_2N), 6.20 с (1H $_{\text{пиразол}}$), 7.05–7.49 м (5H, Ph), 7.69 с (1H $_{\text{тиазол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.2 (CH_3), 13 (2 CH_3), 20.2 (CH_2), 49.8 (2 CH_2), 54.8 (CH_2), 101.9 ($\text{CH}_{\text{пиразол}}$), 120 ($\text{C}_{\text{тиазол}}$), 124 (CH , Ar), 127 (2 CH , Ar), 131.2 (2 CH , Ar), 141.5 ($\text{C}_{\text{пиразол}}$), 144.2 (C, Ar), 146 ($\text{C}_{\text{пиразол}}$), 159 ($\text{C}_{\text{тиазол}}$), 171.5 ($\text{C}_{\text{тиазол}}$). Най-

дено, %: C 67.45; H 6.74; N 16.87; S 8.91. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 67.05; H 7.04; N 16.47; S 9.41.

5-(Диэтиламинотетил)-1-(2-аминотиазол)-3-метилпиразол (5). Выход 0.18 г (71%). Желтые кристаллы, т.пл. 156–157°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2998 ($\text{CH}_{\text{пиразол}}$), 1680 ($\text{C}=\text{N}$), 1605, 1471 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.01 т (6H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, J 6.9 Гц), 2.64 к (4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, J 6.9 Гц), 3.35 с (2H, CH_2N), 6.12 с (1H $_{\text{пиразол}}$), 6.80 с (2H, NH_2), 7.65 с (1H $_{\text{тиазол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 10.8 (CH_3), 13.3 (2 CH_3), 50.5 (2 CH_2), 55.4 (CH_2), 102 ($\text{CH}_{\text{пиразол}}$), 120.5 ($\text{C}_{\text{тиазол}}$), 140.9 ($\text{C}_{\text{пиразол}}$), 145.2 ($\text{C}_{\text{пиразол}}$), 159 ($\text{C}_{\text{тиазол}}$), 172 ($\text{C}_{\text{тиазол}}$). Найдено, %: C 54.05; H 6.78; N 26.03; S 12.46. $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 54.33; H 7.16; N 26.41; S 12.07.

5-(Диэтиламинотетил)-1-(2-аминотиазол)-3-этилпиразол (6). Выход 0.19 г (69%). Желтые кристаллы, т.пл. 168–169°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3114 (NH_2), 2925 ($\text{CH}_{\text{пиразол}}$), 1681 ($\text{C}=\text{N}$), 1655, 1449 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.01 т [6H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, J 7.1 Гц], 2.64 к [4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, J 7.1 Гц], 2.55 к [4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, J 7.1 Гц], 3.08 к (2H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 3.35 с (2H, CH_2N), 6.02 с (1H $_{\text{пиразол}}$), 6.89 с (2H, NH_2), 7.32 с (1H $_{\text{тиазол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12 (CH_3), 14 (2 CH_3), 20 (CH_2), 51.8 (2 CH_2), 55.1 (CH_2), 101.8 ($\text{CH}_{\text{пиразол}}$), 121.2 ($\text{C}_{\text{тиазол}}$), 141 ($\text{C}_{\text{пиразол}}$), 145.9 ($\text{C}_{\text{пиразол}}$), 160 ($\text{C}_{\text{тиазол}}$), 170 ($\text{C}_{\text{тиазол}}$). Найдено, %: C 55.18; H 7.03; N 25.76; S 11.98. $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 55.91; H 7.52; N 25.09; S 11.47.

5-(Диэтиламинотетил)-1-(2-фениламинотиазол)-3-метилпиразол (7). Выход 0.24 г (72%). Желтые кристаллы, т.пл. 198–200°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3240 (NH), 3182 ($\text{CH}_{\text{пиразол}}$), 3065, 3025, 2955 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 1674 ($\text{C}=\text{N}$), 1619, 1453 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.02 т (6H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, J 6.7 Гц), 2.02 с (3H, CH_3), 2.65 к (4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, J 6.7 Гц), 3.48 с (2H, CH_2N), 6.08 с (1H $_{\text{пиразол}}$), 7.10–7.44 м (5H, Ph), 7.75 с (1H $_{\text{тиазол}}$), 10.15 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11.9 (CH_3), 13.2 (2 CH_3), 50 (2 CH_2), 55 (CH_2), 102.1 ($\text{CH}_{\text{пиразол}}$), 120.9 ($\text{C}_{\text{тиазол}}$), 123.8 (CH , Ar), 125.4 (2 CH , Ar), 129.1 (2 CH , Ar), 140 ($\text{C}_{\text{пиразол}}$), 145 (C, Ar), 145.8 ($\text{C}_{\text{пиразол}}$), 159.7 ($\text{C}_{\text{тиазол}}$), 171.3 ($\text{C}_{\text{тиазол}}$). Найдено, %: C 62.84; H 6.96; N 20.28; S 9.65. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 63.34; H 6.74; N 20.52; S 9.38.

5-(Диэтиламинометил)-1-(2-фениламино)-3-этилпиразол (8). Выход 0.25 г (70%). Желтые кристаллы, т.пл. 211–212°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3205 (NH), 3108 ($\text{CH}_{\text{пиразол}}$), 3042, 3025, 2992 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 1664 (C=N), 1618, 1443 (C=C, C=N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.11 т (6H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, J 6.9 Гц), 1.55 т (3H, CH_2CH_3 , J 6.9 Гц), 2.41 к (4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, J 6.9 Гц), 2.86 к (2H, CH_2CH_3 , J 6.9 Гц), 3.48 с (2H, CH_2N), 6.21 с (1H $_{\text{пиразол}}$), 7.15–7.64 м (5H, Ph), 7.54 с (1H $_{\text{тиазол}}$), 9.95 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11 (CH_3), 13 (2CH_3), 20 (CH_2), 49 (2CH_2), 54 (CH_2), 101.9 ($\text{CH}_{\text{пиразол}}$), 120.5 ($\text{C}_{\text{тиазол}}$), 124.3 (CH Ar), 125.9 (2CH, Ar), 129 (2CH, Ar), 141.2 ($\text{C}_{\text{пиразол}}$), 144.7 (C, Ar), 146 ($\text{C}_{\text{пиразол}}$), 161 ($\text{C}_{\text{тиазол}}$), 172.5 ($\text{C}_{\text{тиазол}}$). Найдено, %: C 64.62; H 6.73; N 19.14; S 9.45. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NS}$. Вычислено, %: C 64.22; H 7.04; N 19.7; S 9.01.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что высокоподвижный хлорметилкарбонильный заместитель в молекуле 3-алкил-5-(диэтиламинометил)пиразолов подвергается гетероциклизации при взаимодействии с амидами (тиобензамидом, тиокарбамидом и фенилтиокарбамидом) в присутствии триэтиламина с образованием соответствующих новых производных 1-(1,3-тиазол)пиразола с выходами 69–72%. Синтезированные соединения, содержащие в молекуле комбинацию фармакофорных групп, можно рассматривать в качестве потенциальных биологически активных веществ и синтонов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Караева Айнур Рамизовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7115-2974>

Шатирова Махруза Исмаиловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7305-9981>

Мамедов Вахтияр Аждарович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6135-832X>

Нагиева Шахла Фарзалиевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5714-0934>

Гаджиева Ламия Яхьяевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1185-3255>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hira A., Ameer F.Z., Sajjad A. *J. Chil. Chem. Soc.* **2020**, 65 (1), 4746–4753. doi 10.4067/S0717-97072020000104746
- Khalifa M.E., Gobouri A.A., Kabli F.M., Altalhi T.A., Almalki A. S.A., Mohamed M.A. *Molecules.* **2018**, 23 (12), 3285–3294. doi 10.3390/molecules23123285
- Dadiboyena S., Nefzi A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46 (11), 5258–5275. doi 10.1016/j.ejmech.2011.09.016
- Bandgar B.P., Gawande S.S., Bodade R.G., Gawande N.M. Khobragade, C.N. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17 (24), 8168–8173. doi 10.1016/j.bmc.2009.10.035
- Abdellatif K.R.A., Fadaly W.A.A., Elshaiher Y.A.M.M., Ali W.A.M., Kamel G.M. *Bioorg. Chem.* **2018**, 77, 568–578. doi 10.1016/j.bioorg.2018.02.018.
- Hassan S.Y. *Molecules.* **2013**, 18 (3), 2683–2711. doi 10.3390/molecules18032683.
- Кораблина Д.Д., Ворожцов Н.И., Свиридова Л.А., Каленикова Е.И., Медведев О.С. *Хим.-фарм. ж.* **2016**, 50 (5), 3–18. [Korablina D.D., Vorozhtov N.I., Sviridova L.A., Kalenikova E.I., Medvedev O.S. *Pharm. Chem. J.* **2016**, 50, 281–295.] doi 10.30906/0023-1134-2016-50-5-3-18
- Грапов А.Ф. *Усп. хим.* **1999**, 68 (8), 773–784. [Grapov A.F. *Russ. Chem. Rev.* **1999**, 68 (8), 697–707.] doi 10.1070/RC1999v068n08ABEN000510
- Машковский М.Д. *Лекарственные средства*, Москва: Новая волна, **2020**, 16, 1216.
- Jayanthi A., Anudurga G. *Pesticide Biochem. Physiol.* **2019**, 155, 90–100. doi 10.1016/j.pestbp.2019.01.011
- Chong Shi, Chaowei Ma, Haojie Ma, Xioqiang Zhou, Jinhui Cao, Yuxing. Fan, Guosheng Huang. *Tetrahedron.* **2016**, 72 (27–28), 4055–4058. doi 10.1016/j.tet.2016.05.034
- Abdalla M., Gomha S., Elaziz M.A., Serag N. *Turk. J. Chem.* **2016**, 40, 441–453. doi 10.3906/kim-1506-13
- Samar S.T., Mengyao L., Abdelbasset A.F. *Arkivoc.* **2020**, (i), 180–218. doi 10.24820/ark.5550190.p011.308
- Gomha S.M., Khalil K.D. *Molecules.* **2012**, 17 (8), 9335–9347. doi 10.3390/molecules17089335
- Cukurovali A., Yilmaz I., Gur S., Kazaz C. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41 (2), 201–207. doi 10.1016/j.ejmech.2005.01.013

16. Hamad Elgazwy A.S., Nassar E., Zaki M.Y. *Org. Chem. Curr. Res.*, **2012**, 1 (5), 112.
17. Hantzsch A., Weber J.H. *Beric. Deuts. Chem. Gesell.* **1887**, 20 (2), 3118–3132.
doi 10.1002/cber.188702002200
18. Hamed F.I., Mohamed A.A., Abouziad A.S. *OALib. J.* **2017**, 4 (5), 1–14.
doi 10.4236/oalib.1103526
19. Гаджилы Р.А., Дикусар Е.А., Алиев А.Г., Караева А.Р., Нагиева Ш.Ф., Поткин В.И. *ЖОрХ.* **2015**, 51 (4), 547–550. [Gadzhili R.A., Dikusar E.A., Aliev A.K., Karaeva A.R., Nagieva Sh.F., Potkin V.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51 (4), 530–533.]
doi 10.1134/S1070428015040120
20. Karayeva A.R. *Chem. Prob.* **2019**, 4 (17), 584.
doi 10.32737/2221-8688-2019-4-584-590
21. Гаджилы Р.А., Алиев А.Г., Караева А.Р., Нагиева Ш.Ф. *Третья всероссийская научная конференция “Успехи синтеза и комплексообразования”*, 21–25 апреля, Москва, **2014**, часть 1, 103.

Synthesis of 3-Alkyl-5-(diethylaminomethyl)- 1-(1,3-thiazole)pyrazoles

A. R. Karayeva, M. I. Shatirova*, B. A. Mamedov, Sh. F. Nagieva, and L. I. Gadzhdiyeva

*Institute of Polymer Materials of Ministry of Science and Education of Republic of Azerbaijan,
ul. S. Vurgun 124, Sumgait, AZ 5004 Azerbaijan
e-mail: mshatirova@mail.ru

Received June 21, 2022; revised July 13, 2022; accepted July 14, 2022

By the reaction of 3-alkyl-5-(diethylaminomethyl) pyrazoles with chloroanhydride of monochloroacetic acid, the pyrazoles with chloromethyl carbonyl substituent have been synthesized. Due to presence of reactive COCH₂Cl groups in a molecule, the pyrazoles have been subjected to heterocyclization with thioarbamides (thiobenzamide, thioarbamide and phenylthioarbamide) in the presence of triethyleamine in a medium of ethanol, as a result of which the previously unknown 3-alkyl-5-diethylaminomethyl-1-(1,3-thiazol)substituted pyrazole derivatives have been obtained.

Keywords: pyrazoles, thioarbamides, thiazoles, heterocyclization, pharmacophore groups

ПРИСОЕДИНЕНИЕ ТИОФЕНОЛОВ К КРЕМНИЙСОДЕРЖАЩИМ ЕНИНАМ И ЕНИНОНАМ

© 2024 г. С. А. Соков^{a, b}, К. В. Гордон^a, С. С. Злотский^b, А. А. Голованов^{a, *}

^a ФГБОУ ВО «Тольяттинский государственный университет»,
Россия, 445020 Тольятти, ул. Белорусская, 14 (центральный кампус)

^b ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет»,
Россия, 450064 Уфа, ул. Космонавтов, 1

*e-mail: aleksandgolovanov@yandex.ru

Поступила в редакцию 11.06.2022 г.

После доработки 21.06.2022 г.

Принята к публикации 22.06.2022 г.

Содержащие группы Me_3Si , Et_3Si и $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ пропинилиденовые производные малонового эфира и кислоты Мельдрума, как и кросс-сопряженные енины, стереоселективно присоединяют 4-метил-, 4-метокси- и 4-хлортиофенол в условиях основного катализа. При этом с высокими выходами образуются сульфанильные соединения, включающие бута-1,3-диеновый и пента-1,4-диен-3-оновый фрагменты. Продукты тиолирования ениновых производных малонового эфира и кислоты Мельдрума сохраняют группы Me_3Si , Et_3Si и $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$, а при тиолировании 5-триалкилсилил-1-фенилпент-1-ен-4-ин-3-онов происходит десилилирование. Установлены некоторые закономерности механизмов рассматриваемых реакций, а также разработаны стереоселективные методы получения серусодержащих полиненасыщенных соединений.

Ключевые слова: кислота Мельдрума, малоновый эфир, нуклеофильное присоединение, тиофенолы, реакционная способность, стереоселективность, диены, енины, активность C-электрофилов, триалкилсилильные защитные группы

DOI: 10.31857/S0514749224010106, EDN: EMTMGC

ВВЕДЕНИЕ

Реакции кремнийсодержащих активированных ацетиленов с S-нуклеофилами и динуклеофилами применяются при получении соединений тиофенового ряда [1], 2,3-дигидропиран-4-онов [2, 3], 1,3-дитиоциклоалканов [4–10] и других соединений [11, 12]. Присутствующие в интермедиах триметил- и триэтилсилильные группы легко удаляются [13], что позволяет осуществлять дальнейшие превращения с высоким выходом и селективностью [6, 11]. Вместе с тем известно, что частичное или полное десилилирование может происходить уже на стадии взаимодействия субстрата с нуклеофилом [1, 14, 15].

Проблема хемо- и стереоселективности возникает и в синтезе на основе активированных ени-

нов, которые содержат несколько реакционных центров [16, 17]. Известно, что триметилсилилпроизводные общей формулы $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CCH}=\text{X}$ (где X = CHCOMe , CHCO_2Me , CHCN , NAlk , NAr) способны присоединять тиолы и тиофенол как по двойной связи $\text{C}=\text{C}$ ($\text{C}=\text{N}$), так и по связи $\text{C}\equiv\text{C}$, причем состав и структура продуктов преимущественно зависят от природы растворителя [18–20]. 5-Триметилсилил-1-фенилпент-1-ен-4-ин-3-он при взаимодействии с NaSH в метилцеллозольве образует производное дигидро-4H-тиопиран-4-онона, причем реакция протекает с отщеплением группы Me_3Si [2, 3].

Широкие возможности синтеза электрофилов енинового типа, а также уникальные свойства ряда продуктов, полученных на их основе,

определяют актуальность изучения превращений кремнийсодержащих енинов и енинонов [16, 17]. Продукты тиолирования активированных енинов и кросс-сопряженных енинонов представляют самостоятельный интерес в качестве флуоресцентных материалов, красителей, сольватохромных и нелинейных оптических материалов [21]. Поэтому целью настоящей работы является определение факторов, влияющих на регио- и стереоселективность нуклеофильного присоединения тиофенолов к синтезированным, согласно разработанным нами методам [21, 22] енинам и енинонам, содержащим триалкилсилильные группы, и установление строения образующихся продуктов. Исследование представляет также определенный теоретический интерес в контексте применения принципа ортогональной стабильности защитных групп при планировании многостадийного синтеза [23].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

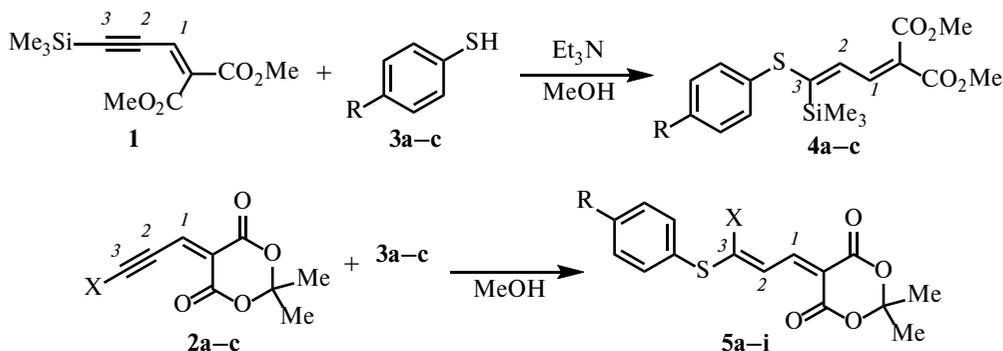
Объекты исследования — активированные енины **1**, **2a–c** получали конденсацией кремнийсодержащих α -ацетиленовых альдегидов с малоновым эфиром и кислотой Мельдрума соответственно [21, 22]. Согласно шкале Майра, данные C-электрофилы должны существенно различаться по своей активности, поскольку электрофильность арилиденовых производных кислоты Мельдрума приблизительно в 10^{11} превосходит таковую для арилиденмалонатов [24, 25]. Реакцию этих соединений с *para*-замещенными тиофенолами **3a–c** проводили в метаноле при комнатной тем-

пературе — в условиях, определенных ранее [22, 26]. Действительно, взаимодействие соединений **1** и **2** с тиофенолами **3** происходит в разных условиях: производные кислоты Мельдрума **2a–c** реагируют без катализатора [22], тогда как тиолирование малоната **1** происходит лишь в присутствии каталитических количеств Et_3N (~10 мол.%). Однако неожиданным оказалось то, что из реакционных смесей тиолирования обоих типов субстратов были выделены только 1,3-диеновые сульфиды **4a–c** и **5a–i** с выходами 74–78 и 80–94% соответственно (схема 1).

Состав и структура продуктов **4** и **5** подтверждаются характеристическими дублетами при δ_{H} 7.7–8.3 и 6.1–7.7 м.д. (протоны H¹ и H² соответственно, $^3J_{\text{HH}}$ ~13 Гц) и сигналами групп X (δ_{H} 0.4–1.1 м.д.) в спектрах ЯМР ^1H , отсутствием сигналов атомов углерода тройной связи в спектрах ЯМР ^{13}C , а также данными элементного анализа. К сожалению, нам не удалось однозначно установить конфигурацию связи $\text{C}^2=\text{C}^3$, однако индивидуальность выделенных стереоизомеров **4** и **5** не вызывает сомнений.

Таким образом, нуклеофильное присоединение тиофенолов **3** к соединениям **1**, **2** происходит по тройной связи с сохранением кремнийсодержащих групп X, несмотря на значительный стерический эффект, создаваемый ими [27]. Однако из предыдущих работ [21, 26] известно, что предпочтительным местом первичной атаки нуклеофила в енинах подобного типа оказывается атом C¹ двойной связи (схема 1, см. нумерацию

Схема 1



2, X = Me₃Si (a), Et₃Si (b), *t*-BuMe₂Si (c). **3**, **4**, R = Me (a), MeO (b), Cl (c). **5**, X = Me₃Si, R = Me (a), MeO (b), Cl (c); X = Et₃Si, R = Me (d), MeO (e), Cl (f); X = *t*-BuMe₂Si, R = Me (g), MeO (h), Cl (i).

атомов). Полагаем, что аддукты тиофенолов **3** по двойной углерод-углеродной связи субстратов **1** и **2** (диметилвые эфиры 2-(1-(арилсульфанил)проп-2-ин-1-ил)малоновой кислоты и 2,2-диметил-5-(1-(арилсульфанил)проп-2-ин-1-ил)-1,3-диоксан-4,6-дионы соответственно) не удается выделить, потому что S-нуклеофил, находящийся в равновесии с ними, чрезвычайно быстро перехватывается тройной связью [21, 26]. Логично предположить, что образование индивидуальных соединений **4** и **5** вместо смесей стереоизомеров¹ происходит из-за стерических затруднений, возникающих в переходном состоянии за счет групп X.

Попытка снятия группы Me₃Si в условиях действия K₂CO₃ в метаноле [29] не увенчалась успехом: согласно данным ГХ–МС, реакционная смесь (на примере десилилирования соединения **5c**) содержала преимущественно низкомолекулярные продукты деструкции, а также небольшое количество 4-хлортиофенола **3c**.

В этом отношении кремнийсодержащие енины **6a–c** отличаются от енинов **2**. Они, как и енин **1**, тиолируются с приемлемой скоростью только в присутствии Et₃N, однако при этом происходит отщепление группы X. В результате реакции 3 енинов **6a–c** приводят к одним и тем же индивидуальным стереоизомерам диенонов **7a–c**, при этом группа X не оказывает существенного влияния на выход продуктов **7a–c** (62–71%). Важно отметить, что количество Et₃N, добавляемого в смесь реагентов, при синтезе диенонов **7** должно быть значительно уменьшено; в противном случае происходит выделение большого количества тепла

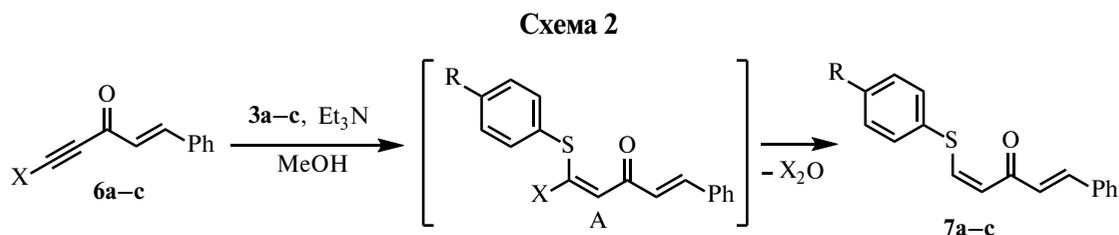
и обугливание реакционной массы. При использовании же в качестве растворителя бензола вместо MeOH реакция не идет (схема 2).

Исследование продуктов **7a–c** методом спектроскопии ЯМР показало, что, как и в предыдущих примерах, реакция протекает стереоселективно. В спектрах ЯМР ¹H соединений **7a–c** величины константы спин-спинового взаимодействия (КССВ) дублетов, соответствующих протонам H⁴ и H⁵ (δ_H 6.6–7.4 м.д., ³J_{HH} 9.5–9.7 Гц), свидетельствуют о Z-конфигурации двойной связи при сульфанильном фрагменте.

С помощью дополнительных экспериментов было изучено влияние стерического эффекта, создаваемого группой X в субстрате **6**, на выход основного диастереомера **7**. Результаты, приведенные в таблице, свидетельствуют о некотором увеличении диастереомерного соотношения при переходе от триметилсилильной к *tert*-бутилдиметилсилильной группе.

Поэтому препаративный синтез диенонов **7** выполняли на основе енинона **6c**, обеспечивающего наибольшую стереоселективность реакции.

ГХ–МС анализ реакционной смеси тиолирования енинона **6c** 4-метокситиофенолом **3b** позволил обнаружить в ней незначительное количество соединения с большим временем удерживания, в масс-спектре которого, кроме пика молекулярного иона (*m/z* 410), присутствуют пики с *m/z* 395 и 353 (см. экспериментальную часть). Данные фрагментные ионы соответствуют продуктам распада молекулы по группе *t*-BuMe₂Si. Этот факт в совокупности с результатами исследования стерео-



6, X = Me₃Si (a), Et₃Si (b), *t*-BuMe₂Si (c). **7**, R = Me (a), MeO (b), Cl (c).

¹ В тех же условиях присоединение тиофенолов к 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онам [26], 2,2-диметил-5-(3-арилпроп-2-ин-1-илиден)-1,3-диоксан-4,6-дионам [22] и 1,3-диарилпроп-2-ин-1-онам [28] приводит к смесям *E*- и *Z*-изомеров аддуктов по тройной связи.

химии тиолирования субстратов **1**, **2** и **6** позволяет заключить, что реакция соединений **6** с тиофенолами идет через стадию образования кремнийсодержащих промежуточных продуктов **A**. Иными словами, расщепление связи C–Si происходит не в исходных енинонах **6**, а в промежуточных продуктах **A** (схема 2). Прочность связи C–Si в аддуктах **4** и **5**, по-видимому, обусловлена мощным электроноакцепторным влиянием 2 группировок C(O)O. Это подтверждается ранее известными результатами [18]: так, метиловый эфир 5-триметилсилилпент-2-ен-4-иновой кислоты, содержащий, как и ениноны **6**, одну электроноакцепторную группу, реагирует с MeSH (растворитель — MeOH с добавкой MeONa) при комнатной температуре с полным отщеплением группы Me₃Si.

Наконец, мы оценили относительную активность субстратов **1**, **2**, **6** в модельной реакции с *n*-тиокрезолом **3a** методом конкурирующих реакций. Вследствие огромной разницы скоростей реакций соединений **1**, **6** и **2** нам не удалось точно измерить их относительные константы. Тем не менее, согласно полученным данным, реакционная способность рассматриваемых акцепторов Михаэля возрастает в ряду соединений **6c** < **6b** < **1** < **6a** << **2c** < **2b** < **2a**, что соответствует результатам препаративных экспериментов.

Следует отметить, что диены **5** и **7** представляют собой яркоокрашенные игольчатые кристаллы, а соединения **4** — практически бесцветные вещества. В УФ спектрах поглощения соединений **4** длинноволновый максимум гипсохромно смещен

по сравнению с соединениями **7** на 60–70 нм, что свидетельствует об отсутствии сопряжения в диеновой системе. Сульфанильные производные **4**, **5** и **7** не дают видимой флуоресценции. Очевидно, это связано с особенностями их строения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C растворов исследуемых соединений в CDCl₃ зарегистрированы на приборе "Bruker AVANCE III 400" (США) при рабочих частотах 400.13 и 101.61 МГц соответственно при 25 °С; в качестве внутреннего стандарта использовали сигналы протонов и атомов углерода дейтерированного растворителя (δ_H 7.26 м.д. и δ_C 77.16 м.д. соответственно). ИК спектры получены на спектрометре "Shimadzu IRTracer-100" (Япония) для образцов в таблетках KBr или для тонкого слоя жидкости между пластин KBr (соединения **1**, **6b**). УФ спектры записаны на спектрофотометре "Shimadzu UV-2600" (Япония) для растворов в метаноле. Масс-спектры ЭУ (при 70 эВ) регистрировали на хроматомасс-спектрометре "Shimadzu GCMSQP2010Ultra" (Япония) с капиллярной колонкой Rtx-5MS¹. Количественный микроанализ на C, H, S, Si выполняли согласно методикам [30, 31]. Температуры плавления веществ измерены в открытых капиллярах и не исправлены.

Состав реакционных смесей (в том числе в кинетическом эксперименте) и чистоту выделенных продуктов определяли методом ГЖХ на хроматографе "Кристаллюкс 4000М" (Россия) с пламенно-ионизационным детектором и капиллярной колонкой (25 м × 0.33 мм × 0.5 мкм), содержащей

Таблица. Влияние кремнийсодержащей группы (X) в субстрате **6** на диастереомерное соотношение (*dr*) продукта реакции **7**

Енинон		Тиофенол	Основной геометрический изомер*	<i>dr</i> , %
соединение	X			
6a	Me ₃ Si	3a	<i>Z-7a</i>	91
6b	Et ₃ Si			95
6c	<i>t</i> -BuMe ₂ Si			96
6a	Me ₃ Si	3c	<i>Z-7c</i>	97
6b	Et ₃ Si			98
6c	<i>t</i> -BuMe ₂ Si			99

* Минорные 1*E*,4*E*-изомеры идентифицированы в реакционной смеси на основании идентичности их масс-спектров (ГХ-МС).

¹ Масс-спектры зарегистрированы для соединений **1–3**, **7**; продукты **5**, **6** разлагаются в инжекторе хроматомасс-спектрометра (300 °С).

100%-ный полидиметилсилоксан в качестве неподвижной фазы; газ-носитель — гелий. Анализ методом ТСХ выполняли на пластинах Sorbfil, используя в качестве элюента смеси ЕОАс—петролейный эфир (1 : 5); хроматограммы проявляли в парах I₂.

Триалкилхлорсиланы и тиофенолы **3a–c** производства "Acros Organics" (Германия) применяли без дополнительной очистки. Литиирование алкинов проводили 2.5 М раствором *n*-BuLi в гексане ("Sigma Aldrich", Германия). Кремнийсодержащие α -ацетиленовые альдегиды синтезировали по реакции соответствующих ацетиленидов лития с ДМФА [32].

Предшественники этих альдегидов и кросс-сопряженных енинов **3** — триалкилэтинилсиланы — получали алкилированием HC≡CMgCl триалкилхлорсиланами [33]. Физические характеристики полученных соединений совпадали с приведенными в литературе [8, 34, 35].

Диметилловый эфир 2-(3-(триметилсилил)проп-2-ин-1-илиден)малоновой кислоты (1) [36]. Смесь 4.17 г (33 ммоль) триметилсилилпропиналя, 11.7 г (0.089 моль) диметилмалоната и 5 мл As₂O нагрели на масляной бане при 120 °С в течение 1 ч, после чего перегоняли в вакууме. Выход 6.85 г (86%), бесцветная жидкость, т.кип. 139–140 °С (8 мм рт.ст.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2122 сл (C≡C), 1749 с, 1732 с (C=O), 1605 с (C=C). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 0.19 с (9H, Me₃Si), 3.78 с (3H, CO₂Me), 3.82 с (3H, CO₂Me), 6.83 с (1H, HC=C). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: -0.6 (Me₃Si), 52.3 (OMe), 52.7 (OMe), 98.8 (C≡C), 112.6 (C=C), 125.0 (C=C), 135.9 (C=C), 163.4 (C=O), 164.4 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 240 [M]⁺ (2), 225 (85), 209 (71), 195 (47), 181 (18), 166 (11), 151 (10), 129 (71), 113 (50), 105 (100), 89 (73), 83 (21), 59 (39), 43 (14). Найдено, %: C 55.12; H 6.89; Si 11.51. C₁₁H₁₆O₄Si. Вычислено, %: C 54.97; H 6.71; Si 11.69.

Кремнийсодержащие ениновые производные кислоты Мельдрума 2a–c. Общая методика. К охлажденной до 5 °С смеси 2.88 г (20 ммоль) тонко измельченной кислоты Мельдрума и 20 ммоль соответствующего кремнийсодержащего α -ацетиленового альдегида в 7 мл метанола при перемешивании прибавляли 15–20 мг (0.15–0.20 ммоль)

Et₃N. Через 20–30 мин выпадал осадок, после чего смесь охлаждали до -10 °С и отделяли продукт: фильтрованием кристаллов соединений **2a,c** или декантацией в случае соединения **2b** (вязкое масло). Продукт растворяли в 50 мл E₂O и промывали раствор красного цвета водой (2–3 раза), пока органический слой не становился светло-желтым. Эфирный раствор сушили над Na₂SO₄, растворитель удаляли на роторном испарителе.

2,2-Диметил-5-[3-(триметилсилил)проп-2-ин-1-илиден]-1,3-диоксан-4,6-дион (2a). Выход 4.40 г (87%), бесцветные иглы, т.пл. 60–61 °С (петролейный эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2131 сл (C≡C), 1738 о.с (C=O), 1597 о.с. (C=C). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 0.26 с (9H, Me₃Si), 1.72 с (6H, CMe₂), 7.45 с (1H, HC=C). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: -0.8 (Me₃Si), 27.8 (Me), 100.8 (C≡C), 105.1 (C≡C), 124.4, 127.2 (C=C), 136.6 (C=C), 158.0 (C=O), 161.3 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 252 [M]⁺ (0.1), 195 (14), 166 (52), 135 (80), 122 (84), 107 (100), 79 (15), 43 (39). Найдено, %: C 57.14; H 6.51; Si 11.16. C₁₂H₁₆O₄Si. Вычислено, %: C 57.12; H 6.39; Si 11.13.

2,2-Диметил-5-[3-(триэтилсилил)проп-2-ин-1-илиден]-1,3-диоксан-4,6-дион (2b). Выход 4.95 г (84%), вязкое масло желтого цвета. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2127 сл (C≡C), 1771 с, 1771 о.с (C=O), 1593 о.с. (C=C). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 0.69 к (6H, SiCH₂Me, ³J_{HH} 7.7 Гц), 1.01 т (9H, SiCH₂Me, ³J_{HH} 7.7 Гц), 1.71 с (6H, CMe₂), 7.47 с (1H, HC=C). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 3.9 (SiCH₂Me), 7.3 (SiCH₂Me), 27.8 (Me), 102.0 (C≡C), 105.0 (C≡C), 124.3, 125.9 (C=C), 136.7 (C=C), 157.9 (C=O), 161.4 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 294 [M]⁺ (0.1), 221 (11), 208 (16), 163 (100), 135 (66), 107 (25), 91 (11), 79 (34), 43 (17). Найдено, %: C 61.37; H 7.82; Si 9.31. C₁₅H₂₂O₄Si. Вычислено, %: C 61.19; H 7.53; Si 9.54.

5-(3-(трет-Бутилдиметилсилил)проп-2-ин-1-илиден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (2c). Выход 4.66 г (79%), бесцветные иглы, т.пл. 84–85 °С (петролейный эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2133 сл (C≡C), 1761 с, 1726 с (C=O), 1585 о.с. (C=C). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 0.23 с (6H, *t*-Bu-Me₂Si), 1.00 с (9H, *t*-Bu-Me₂Si), 1.71 с (6H, CMe₂), 7.50 с (1H, HC=C). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: -5.2 (Me₃CSiMe₂), 16.8 (Me₃C-

SiMe₂), 26.0 (Me₃CSiMe₂), 27.9 (CMe₂), 101.4 (C≡C), 105.1 (C≡C), 124.4, 126.6 (C=C), 136.8 (C=C), 157.9 (C=O), 161.4 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 193 (11), 179 (20), 152 (15), 135 (100), 107 (29), 79 (10), 57 (11), 43 (32). Найдено, %: С 61.14; Н 7.63; Si 9.62. C₁₅H₂₂O₄Si. Вычислено, %: С 61.19; Н 7.53; Si 9.54.

Кремнийсодержащие кросс-сопряженные енины ба–с. *Общая методика.* К охлажденному до –70 °С раствору 0.1 моль триалкилсилилацетиленида лития, полученному согласно методике [32, стр. 42] из 0.105 моль соответствующего триалкилсилилацетилена в 70 мл абс. ТГФ и 40 мл (0.1 моль) 2.5 М раствора BuLi в гексане, при перемешивании в атмосфере аргона прибавляли по каплям раствор 12.5 г (0.095 моль) свежеперегнанного (*E*)-коричного альдегида в 40 мл абс. ТГФ с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не поднималась выше –62 °С. Затем давали реакционной смеси постепенно нагреться до 5–10 °С и при интенсивном перемешивании прибавляли к ней 100 мл 10%-го раствора NH₄Cl. Органический слой отделяли, а водный слой трижды экстрагировали по 80 мл Et₂O. После двукратного промывания водой (по 50 мл) объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, растворитель отгоняли на роторном испарителе. Остаток растворяли в 350 мл CH₂Cl₂ и прибавляли к нему 181 г (2.08 моль) активного MnO₂, приготовленного согласно методике [37]. Через 1.5 ч отфильтровывали MnO₂ и многократно промывали осадок на фильтре небольшими порциями CH₂Cl₂ (суммарно 650–700 мл). Жидкость дополнительно фильтровали через фильтр «синяя лента» для удаления тонкодисперсного MnO₂, после чего растворитель отгоняли на роторном испарителе. В случае синтеза соединений **ба,с** остаток перегоняли в вакууме. Продукт **бб** нагревали 4 ч на водяной бане в вакууме (30 мм рт.ст.), после чего содержание целевого соединения в нем составляло 94% (ГЖХ).

(E)-5-(Триметилсилил)-1-фенилпент-1-ен-4-ин-3-он (ба). Выход 17.8 г (78%), светло-желтая вязкая жидкость, т.кип. 173–175 °С (9 мм рт.ст.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2156 сл (C≡C), 1654 с (C=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 0.34 с (9H, Me₃Si), 6.81 д (1H, H², ³J_{HH} 16.1 Гц), 7.44–7.47 м (3H, H_{аром.}), 7.58–7.62 м (2H, H_{аром.}), 7.86 д (1H, H¹, ³J_{HH} 16.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃),

δ , м.д.: –0.64 (Me₃Si), 98.7 (C⁴), 100.7 (C⁵), 128.3, 128.7, 129.1, 131.2, 134.1, 148.9, 178.0 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 228 [$M - 1$]⁺ (100), 213 (44), 198 (17), 185 (64), 169 (10), 155 (11), 139 (16), 131 (11), 106 (32), 92 (11), 83 (31), 73 (32), 43 (16). Найдено, %: С 73.59; Н 7.21; Si 12.22. C₁₄H₁₆O₂Si. Вычислено, %: С 73.63; Н 7.06; Si 12.30.

(E)-1-Фенил-5-(триэтилсилил)пент-1-ен-4-ин-3-он (бб). Выход 14.9 г (55%), темно-желтая вязкая жидкость. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2155 сл (C≡C), 1655 с (C=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 0.74 к (6H, SiCH₂Me, ³J_{HH} 7.8 Гц), 1.07 т (9H, SiCH₂Me, ³J_{HH} 7.7 Гц), 6.78 д (1H, H², ³J_{HH} 16.1 Гц), 7.41–7.43 м (3H, H_{аром.}), 7.53–7.56 м (2H, H_{аром.}), 7.88 д (1H, H¹, ³J_{HH} 16.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 4.1 (SiCH₂Me), 7.5 (SiCH₂Me), 96.9 (C⁴), 101.9 (C⁵), 128.5, 128.7, 129.2, 131.3, 134.1, 149.0, 178.1 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 270 [M]⁺ (60), 241 (72), 213 (51), 199 (18), 185 (87), 155 (13), 141 (100), 131 (25), 115 (17), 103 (37), 92 (35), 77 (24), 55 (25). Найдено, %: С 75.73; Н 8.45; Si 10.21. C₁₇H₂₂O₂Si. Вычислено, %: С 75.50; Н 8.20; Si 10.38.

(E)-1-Фенилпент-5-(трет-бутилдиметилсилил)-1-ен-4-ин-3-он (бс). Выход 21.4 г (79%), светло-желтая жидкость, т.кип. 190–191 °С (8 мм рт.ст.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2151 сл (C≡C), 1655 с (C=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 0.26 с (6H, *t*-BuMe₂Si), 1.05 с (9H, *t*-BuMe₂Si), 6.78 д (1H, H², ³J_{HH} 16.1 Гц), 7.42–7.44 м (3H, H_{аром.}), 7.54–7.56 м (2H, H_{аром.}), 7.88 д (1H, H¹, ³J_{HH} 16.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: –5.0 (Me₃CSiMe₂), 16.7 (Me₃CSiMe₂), 26.1 (Me₃CSiMe₂), 97.3 (C⁴), 101.4 (C⁵), 128.4, 128.7, 129.1, 131.3, 134.0, 149.0, 177.9 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 270 [M]⁺ (10), 255 (10), 214 (84), 199 (51), 185 (100), 166 (14), 141 (17), 131 (16), 103 (32), 83 (36), 77 (20), 57 (10). Найдено, %: С 75.28; Н 8.49; Si 10.51. C₁₇H₂₂O₂Si. Вычислено, %: С 75.50; Н 8.20; Si 10.38.

Тиолирование енина 1. *Общая методика.* К раствору 480 мг (2 ммоль) енина **1** и 2 ммоль соответствующего тиофенола **4а–с** в 3 мл MeOH при перемешивании прибавляли 20 мг (0.2 ммоль, 10 мол.%) Et₃N. Реакционную массу перемешивали 2 ч, отфильтровывали выпавшие кристаллы продукта **4**, промывали их 1 мл холодного MeOH и сушили на воздухе.

Диметиловый эфир 2-[3-(4-метилфенилсульфанил)-3-(триметилсилил)аллилиден]малоновой кислоты (4a). Выход 540 мг (74%), бесцветные иглы, т.пл. 74–75°C (из MeOH–H₂O). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1722 о.с (C=O), 1593 с (C=C). УФ спектр (MeOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 222 (4.50), 351 (4.29). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 0.42 с (9H, Me₃Si), 2.41 с (3H, 4-MeC₆H₄), 3.45 с (3H, CO₂Me), 3.77 с (3H, CO₂Me), 6.20 д (1H, H², ³J_{HH} 12.9 Гц), 7.26–7.35 м (4H, H_{аром.}), 7.75 д (1H, H³, ³J_{HH} 12.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 0.2 (Me₃Si), 21.3 (4-MeC₆H₄), 51.6 (OMe), 52.3 (OMe), 119.6, 126.4, 126.6, 130.5, 135.5, 139.8, 141.6, 165.4 (C=O), 165.7 (C=O). Найдено, %: С 59.22; Н 6.71; S 8.88; Si 7.59. C₁₈H₂₄O₄SSi. Вычислено, %: С 59.31; Н 6.64; S 8.79, Si 7.70.

Диметиловый эфир 2-{3-[(4-метоксифенил)сульфанил]-3-(триметилсилил)аллилиден}малоновой кислоты (4b). Выход 593 мг (78%), бесцветные иглы, т.пл. 76–77°C (из MeOH–H₂O). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1722 с (C=O), 1591 с (C=C). УФ спектр (MeOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 214 (4.45), 328 (4.56). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 0.41 с (9H, Me₃Si), 3.47 с (3H, 4-MeOC₆H₄), 3.76 с (3H, CO₂Me), 3.84 с (3H, CO₂Me), 6.17 д (1H, H², ³J_{HH} 12.9 Гц), 6.98 д (2H, H_{аром.}, ³J_{HH} 8.8 Гц), 7.36 д (2H, H_{аром.}, ³J_{HH} 8.8 Гц), 7.74 д (1H, H³, ³J_{HH} 12.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 0.1 (Me₃Si), 51.7 (CO₂Me), 52.2 (CO₂Me), 55.4 (4-MeOC₆H₄), 115.3, 119.5, 120.5, 126.3, 137.1, 141.6, 160.8, 163.9, 165.4 (C=O), 165.7 (C=O). Найдено, %: С 56.88; Н 6.43; S 8.50; Si 7.36. C₁₈H₂₄O₅SSi. Вычислено, %: С 56.81; Н 6.36; S 8.43, Si 7.38.

Диметиловый эфир 2-{3-(триметилсилил)-3-[(4-хлорфенил)сульфанил]аллилиден}малоновой кислоты (4c). Выход 578 мг (75%), бесцветные иглы, т.пл. 97–98°C (из MeOH–H₂O). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1722 с (C=O), 1587 с (C=C). УФ спектр (MeOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 224 (4.21), 347 (4.27). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 0.40 с (9H, Me₃Si), 3.50 с (3H, CO₂Me), 3.76 с (3H, CO₂Me), 6.16 д (1H, H², ³J_{HH} 12.8 Гц), 7.35–7.38 м (2H, H_{аром.}), 7.39–7.42 м (2H, H_{аром.}), 7.70 д (1H, H³, ³J_{HH} 12.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 0.08 с (9H, Me₃Si), 51.8 (OMe), 52.3 (OMe), 120.5, 126.9, 128.7, 129.9, 136.0, 136.9, 141.1, 161.7, 165.2 (C=O), 165.5 (C=O). Найдено, %: С 52.88;

Н 5.71; Si 7.18. C₁₇H₂₁ClO₄SSi. Вычислено, %: С 53.04; Н 5.50; Si 7.30.

Тиолирование кремнийсодержащих енинонов ба–с. *Общая методика.* Эксперимент проводили с теми же количествами исходных веществ аналогично прописи, приведенной для енина **1**, с той лишь разницей, что Et₃N вносили в раствор реагентов на кончике капилляра.

(1E,4Z)-5-(4-Метилфенилсульфанил)-1-фенилпента-1,4-диен-3-он (7a). Получен из енина **6c**. Выход 398 мг (71%), светло-желтые иглы, т.пл. 108–109°C (из MeOH–H₂O). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1647 с (C=O), 1599 с (C=C). УФ спектр (MeOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 219 (4.14), 310 (4.13), 358 (4.36). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 2.39 с (3H, 4-MeC₆H₄), 6.67 д (1H, H⁴, ³J_{HH} 9.6 Гц), 6.90 д (1H, H², ³J_{HH} 16.0 Гц), 7.21 д (2H, H_{аром.}, ³J_{HH} 7.8 Гц), 7.39–7.45 м (6H, H_{аром.} + H⁵), 7.58–7.61 м (2H, H_{аром.}), 7.69 д (1H, H¹, ³J_{HH} 16.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 21.2 (Me), 119.5, 126.6, 128.3, 128.9, 130.1, 130.3, 131.0, 133.9, 134.9, 138.5, 142.5, 151.6, 187.9 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 280 [M]⁺ (26), 203 (23), 189 (15), 181 (46), 173 (44), 157 (30), 124 (61), 115 (17), 103 (90), 91 (50), 77 (100), 65 (15), 51 (27), 45 (29), 39 (12). Найдено, %: С 77.16; Н 5.98; S 11.34. C₁₈H₁₆OS. Вычислено, %: С 77.11; Н 5.75; S 11.43.

(1E,4Z)-5-(4-Метоксифенилсульфанил)-1-фенилпента-1,4-диен-3-он (7b). Получен из енина **6c**. Выход 368 мг (62%), светло-желтые иглы, т.пл. 92–94°C (из MeOH–H₂O). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1628 с (C=O), 1599 с (C=C). УФ спектр (MeOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 226 (4.14), 305 (4.16), 357 (4.38). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 3.83 с (3H, 4-MeOC₆H₄), 6.63 д (1H, H⁴, ³J_{HH} 9.7 Гц), 6.89 д (1H, H², ³J_{HH} 16.0 Гц), 6.93 д (2H, H_{аром.}, ³J_{HH} 8.8 Гц), 7.37 д (1H, H⁵, ³J_{HH} 9.6 Гц), 7.38–7.42 м (3H, H_{аром.}), 7.46 д (2H, H_{аром.}, ³J_{HH} 8.8 Гц), 7.55–7.63 м (2H, H_{аром.}), 7.68 д (1H, H¹, ³J_{HH} 16.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 55.4 (MeO), 114.2, 119.2, 126.6, 128.1, 128.3, 128.9, 130.3, 133.1, 134.9, 142.4, 152.7, 160.0, 187.9 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 296 [M]⁺ (24), 219 (15), 197 (32), 197 (32), 187 (12), 173 (25), 157 (21), 150 (18), 140 (95), 125 (37), 103 (100), 96 (23), 71 (96), 63 (15), 51 (27). Найдено, %: С 72.91; Н 5.60; S 10.76. C₁₈H₁₆O₂S. Вычислено, %: С 72.95; Н 5.44; S 10.82.

1-(трет-Бутилдиметилсилил)-1-[(4-метокси-фенил)сульфанил]-5-фенилпента-1,4-диен-3-он (A, C₂₄H₃₀O₂SSi). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 410 [M]⁺ (2), 395 (10), 353 (92), 279 (10), 207 (20), 131 (100), 103 (96), 73 (77).

(1E,4E)-5-Фенил-1-[(4-хлорфенил)сульфанил]пента-1,4-диен-3-он (7с). Получен из енинона **6с**. Выход 385 мг (64%), светло-желтые иглы, т.пл. 105–106°C (из MeOH–H₂O). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1628 с (C=O), 1599 с (C=C). УФ спектр (MeOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lgε): 215 (4.50), 319 (4.20), 353 (4.45). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 6.70 д (1H, H², ³J_{HH} 9.5 Гц), 6.89 д (1H, H⁴, ³J_{HH} 16.0 Гц), 7.35–7.37 м (3H, H_{аром.}), 7.39–7.41 м (3H, H_{аром.} + H¹), 7.44–7.46 м (2H, H_{аром.}), 7.57–7.60 м (2H, H_{аром.}), 7.68 д (1H, H⁵, ³J_{HH} 16.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 120.1, 126.4, 128.4, 129.0, 129.5, 130.5, 132.2, 134.5, 134.8, 135.9, 142.8, 149.8, 188.0 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 300 [M]⁺ (19), 223 (17), 201 (28), 189 (16), 173 (46), 156 (54), 143 (26), 128 (74), 115 (12), 108 (38), 103 (100), 77 (99), 63 (13), 51 (32). Найдено, %: C 67.75; H 4.51. C₁₇H₁₃ClOS. Вычислено, %: C 67.88; H 4.36.

Тиолирование кремнийсодержащих ениновых производных кислоты Мельдрума 2а–с. *Общая методика.* К раствору 2 ммоль субстрата **2а–с** в 2 мл MeOH прибавляли 2 ммоль соответствующего тиофенола **3а–с**. Реакционную массу перемешивали 12 ч, после чего отфильтровывали выпавшие кристаллы продукта **5**, промывали их 1 мл холодного MeOH и сушили на воздухе.

2,2-Диметил-5-{3-[(4-метилфенил)сульфанил]-3-[триметилсилил]аллилиден}-1,3-диоксан-4,6-дион (5а). Выход 682 мг (91%), желтые иглы, т.пл. 177–178°C (из MeOH–H₂O). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1709 с (C=O), 1593 о.с (C=C). УФ спектр (MeOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lgε): 221 (4.33), 407 (4.43). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 0.49 с (9H, Me₃Si), 1.66 с (6H, CMe₂), 2.42 с (3H, 4-MeC₆H₄), 7.31–7.37 м (4H, H_{аром.}), 7.58 д (1H, H², ³J_{HH} 13.2 Гц), 8.30 д (1H, H¹, ³J_{HH} 13.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 0.5 (Me₃Si), 21.5 (4-MeC₆H₄), 27.6 (CMe₂), 104.1, 105.1, 125.3, 128.0, 131.0, 134.5, 140.8, 152.3, 152.3, 160.7 (C=O), 163.7 (C=O). Найдено, %: C 60.79; H 6.69; S 8.79; Si 7.29. C₁₉H₂₄O₄SSi. Вычислено, %: C 60.61; H 6.42; S 8.51; Si 7.46.

2,2-Диметил-5-{3-[(4-метоксифенил)сульфанил]-3-(триметилсилил)аллилиден}-1,3-диоксан-4,6-дион (5b). Выход 712 мг (94%), оранжевые иглы, т.пл. 170–171°C (из MeOH–H₂O). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1713 с (C=O), 1553 о.с (C=C). УФ спектр (MeOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lgε): 231 (4.25), 409 (4.31). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 0.48 с (9H, Me₃Si), 1.66 с (6H, CMe₂), 3.84 с (3H, Me), 7.02 д (2H, H_{аром.}, ³J_{HH} 8.7 Гц), 7.38 д (2H, H_{аром.}, ³J_{HH} 8.8 Гц), 7.56 д (1H, H², ³J_{HH} 13.2 Гц), 8.30 д (1H, H¹, ³J_{HH} 13.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 0.4 (Me₃Si), 27.6 (CMe₂), 55.4 (4-MeOC₆H₄), 104.1, 105.0, 115.8, 119.2, 128.0, 136.1, 152.2, 160.7, 161.3 (C=O), 163.7 (C=O). Найдено, %: C 57.91; H 6.34; S 8.18; Si 7.22. C₁₉H₂₄O₅SSi. Вычислено, %: C 58.14; H 6.16; S 8.17; Si 7.15.

2,2-Диметил-5-{3-(триметилсилил)-3-[(4-хлорфенил)сульфанил]аллилиден}-1,3-диоксан-4,6-дион (5с). Выход 707 мг (90%), желтые иглы, т.пл. 187–188°C (из MeOH–H₂O). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1709 с (C=O), 1557 о.с (C=C). УФ спектр (MeOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lgε): 212 (4.43), 400 (4.44). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 0.49 с (9H, Me₃Si), 1.68 с (6H, CMe₂), 7.43 д (2H, H_{аром.}, ³J_{HH} 8.1 Гц), 7.50 д (2H, H_{аром.}, ³J_{HH} 8.2 Гц), 7.57 д (1H, H², ³J_{HH} 13.2 Гц), 8.29 д (1H, H¹, ³J_{HH} 13.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 0.4 (Me₃Si), 27.6 (CMe₂), 104.3, 106.0, 127.3, 128.1, 130.4, 136.0, 136.9, 152.0, 160.6 (C=O), 163.5 (C=O). Найдено, %: C 54.33; H 5.45; Si 7.13. C₁₈H₂₁ClO₄SSi. Вычислено, %: C 54.46; H 5.33; Si 7.08.

2,2-Диметил-5-{3-[(4-метилфенил)сульфанил]-3-(триэтилсилил)аллилиден}-1,3-диоксан-4,6-дион (5d). Выход 712 мг (85%), оранжевые иглы, т.пл. 88–89°C (из MeOH–H₂O). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1709 с (C=O), 1557 о.с (C=C). УФ спектр (MeOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lgε): 222 (4.11), 413 (4.14). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 0.98–1.02 м (6H, SiCH₂Me), 1.05–1.10 м (9H, SiCH₂Me), 1.66 с (6H, CMe₂), 2.42 с (3H, 4-MeC₆H₄), 7.33–7.37 м (4H, H_{аром.}), 7.66 д (1H, H², ³J_{HH} 13.2 Гц), 8.25 д (1H, H¹, ³J_{HH} 13.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 4.8 (SiCH₂Me), 7.3 (SiCH₂Me), 21.5 (4-MeC₆H₄), 27.6 (CMe₂), 104.1, 105.1, 125.3, 128.0, 131.0, 134.5, 140.8, 152.3, 152.3, 160.7 (C=O), 163.7 (C=O). Найдено, %: C 63.12; H 7.36; S 7.46; Si 6.59. C₂₂H₃₀O₄SSi. Вычислено, %: C 63.12; H 7.22; S 7.66; Si 6.71.

2,2-Диметил-5-{3-[(4-метоксифенил)сульфанил]-3-(триэтилсилил)аллилиден}-1,3-диоксан-4,6-дион (5e). Выход 723 мг (84%), желто-оранжевые иглы, т.пл. 97–98°C (из MeOH–H₂O). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1713 с (C=O), 1555 о.с (C=C). УФ спектр (MeOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 231 (4.20), 409 (4.31). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 0.96–1.02 м (6H, SiCH₂Me), 1.06–1.10 м (9H, SiCH₂Me), 1.66 с (6H, CMe₂), 3.86 с (3H, 4-MeOC₆H₄), 7.03 д (2H, H_{аром.}, ³J_{HH} 8.8 Гц), 7.38 д (2H, H_{аром.}, ³J_{HH} 8.8 Гц), 7.65 д (1H, H², ³J_{HH} 13.1 Гц), 8.25 д (1H, H¹, ³J_{HH} 13.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 4.8 (SiCH₂Me), 7.3 (SiCH₂Me), 27.6 (CMe₂), 55.4 (4-MeOC₆H₄), 104.1, 104.9, 115.8, 119.5, 128.9, 136.2, 152.2, 160.8, 161.3 (C=O), 163.8 (C=O). Найдено, %: С 60.91; Н 7.02; S 7.47; Si 6.43. C₂₂H₃₀O₅SSi. Вычислено, %: С 60.80; Н 6.96; S 7.38; Si 6.46.

2,2-Диметил-5-{3-[(4-хлорфенил)сульфанил]-3-(триэтилсилил)аллилиден}-1,3-диоксан-4,6-дион (5f). Выход 711 мг (81%), желтые иглы, т.пл. 104–106°C (из MeOH–H₂O). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1713 с (C=O), 1647, 1560 о.с (C=C). УФ спектр (MeOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 226 (4.58), 408 (4.29). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 0.96–1.02 м (6H, SiCH₂Me), 1.06–1.10 м (9H, SiCH₂Me), 1.68 с (6H, CMe₂), 7.43 д (2H, H_{аром.}, ³J_{HH} 8.5 Гц), 7.50 д (2H, H_{аром.}, ³J_{HH} 8.5 Гц), 7.65 д (1H, H², ³J_{HH} 13.1 Гц), 8.24 д (1H, H¹, ³J_{HH} 13.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 4.8 (SiCH₂Me), 7.3 (SiCH₂Me), 27.6 (CMe₂), 104.3, 105.9, 129.0, 130.4, 136.1, 136.9, 152.0, 160.7 (C=O), 163.6 (C=O). Найдено, %: С 57.32; Н 6.47; Si 6.35. C₂₁H₂₇ClO₄SSi. Вычислено, %: С 57.45; Н 6.20; Si 6.40.

2,2-Диметил-5-{3-(трет-бутилдиметилсилил)-3-[(4-метилфенил)сульфанил]аллилиден}-1,3-диоксан-4,6-дион (5g). Выход 679 мг (81%), желтые иглы, т.пл. 116–117°C (из MeOH–H₂O). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1721 с (C=O), 1558 о.с (C=C). УФ спектр (MeOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 222 (4.60), 412 (4.21). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 0.51 с (6H, *t*-BuMe₂Si), 1.05 с (9H, *t*-BuMe₂Si), 1.66 с (6H, CMe₂), 2.44 с (3H, 4-MeC₆H₄), 7.32–7.38 м (4H, H_{аром.}), 7.69 д (1H, H², ³J_{HH} 13.2 Гц), 8.26 д (1H, H¹, ³J_{HH} 13.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: –3.1 (Me₃CSiMe₂), 17.9 (Me₃CSiMe₂), 21.5 (4-MeC₆H₄), 26.9 (Me₃CSiMe₂), 27.6 (CMe₂), 104.1, 105.0, 125.7, 129.4, 131.0, 134.6, 140.8, 153.5, 160.8

(C=O), 163.7 (C=O). Найдено, %: С 63.15; Н 7.32; S 7.54; Si 6.60. C₂₂H₃₀O₄SSi. Вычислено, %: С 63.12; Н 7.22; S 7.66; Si 6.71.

2,2-Диметил-5-{3-(трет-бутилдиметилсилил)-3-[(4-метоксифенил)сульфанил]аллилиден}-1,3-диоксан-4,6-дион (5h). Выход 670 мг (81%), оранжевые иглы, т.пл. 124–125°C (из MeOH–H₂O). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1717 с (C=O), 1560 о.с (C=C). УФ спектр (MeOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 232 (4.22), 414 (4.18). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 0.50 с (6H, *t*-BuMe₂Si), 1.04 с (9H, *t*-BuMe₂Si), 1.66 с (6H, CMe₂), 3.86 с (3H, 4-MeOC₆H₄), 7.02–7.06 м (2H, H_{аром.}), 7.36–7.40 м (2H, H_{аром.}), 7.68 д (1H, H², ³J_{HH} 13.2 Гц), 8.25 д (1H, H¹, ³J_{HH} 13.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: –3.1 (Me₃CSiMe₂), 17.9 (Me₃CSiMe₂), 26.9 (Me₃CSiMe₂), 27.6 (CMe₂), 55.4 (4-MeOC₆H₄), 104.1, 105.0, 115.8, 119.7, 129.4, 136.2, 153.4, 160.8, 161.4 (C=O), 163.7 (C=O). Найдено, %: С 60.66; Н 7.17; S 7.14; Si 6.26. C₂₂H₃₀O₅SSi. Вычислено, %: С 60.80; Н 6.96; S 7.38; Si 6.46.

2,2-Диметил-5-{3-(трет-бутилдиметилсилил)-3-[(4-хлорфенил)сульфанил]аллилиден}-1,3-диоксан-4,6-дион (5i). Выход 741 мг (86%), желтые иглы, т.пл. 120–121°C (из MeOH–H₂O). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1719 с (C=O), 1566 о.с (C=C). УФ спектр (MeOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 213 (4.40), 403 (4.35). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 0.50 с (6H, *t*-BuMe₂Si), 1.04 с (9H, *t*-BuMe₂Si), 1.67 с (6H, CMe₂), 7.40–7.43 м (2H, H_{аром.}), 7.48–7.51 м (2H, H_{аром.}), 7.68 д (1H, H², ³J_{HH} 13.0 Гц), 8.24 д (1H, H¹, ³J_{HH} 13.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: –3.2 (Me₃CSiMe₂), 17.9 (Me₃CSiMe₂), 26.9 (Me₃CSiMe₂), 27.6 (CMe₂), 104.2, 105.9, 127.7, 129.6, 130.5, 136.1, 136.9, 153.1, 160.6 (C=O), 163.5 (C=O). Найдено, %: С 57.34; Н 6.30; Si 6.48. C₂₁H₂₇ClO₄SSi. Вычислено, %: С 57.45; Н 6.20; Si 6.40.

Определение относительной активности субстратов 1, 2, 6. К 1 мл метанольного раствора, содержащего по 0.12 ммоль соединений **1**, **2a**–с и **6a**–с прибавляли раствор 12 мг (0.10 ммоль) *n*-тиокрезола **3a** и 5 мг (0.05 моль) Et₃N в 1 мл MeOH. Через 5 мин достигалась полная конверсия реагента **3a** (ГЖХ). Относительную активность оценивали по площадям хроматографических пиков исходных соединений **1**, **2**, **6** до и после прибавления раствора реагента **3a**.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кремнийсодержащие группы Me_3Si , Et_3Si и $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ при тройных связях пропинилиденовых производных малонового эфира, кислоты Мельдрума и кросс-сопряженных енинонов обеспечивают стереоселективное присоединение тиофенолов в условиях основного катализа. Показаны различия реакционной способности рассматриваемых субстратов, которые проявляются в аномально высокой активности тройной связи в производных кислоты Мельдрума, а также расщепления связи $\text{C}-\text{Si}$ в продуктах присоединения тиофенолов к 5-триалкилсилил-1-фенилпент-1-ен-4-ин-3-онам. Разработаны стереоселективные методы синтеза кремнийсодержащих аллилиденовых производных малонового эфира и кислоты Мельдрума, содержащих арилсульфанильные фрагменты, а также 5(1)-арилсульфанил-1(5)-фенилпента-1,4-диен-3-онов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-13-00185, <https://rscf.ru/project/22-13-00185/>.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Соков Сергей Александрович, ORCID ID: 0000-0002-0639-0455

Гордон Карим Валерьевич, ORCID ID: 0000-0002-4981-3577

Злотский Семен Соломонович, ORCID ID: 0000-0001-6365-5010

Голованов Александр Александрович, ORCID ID: 0000-0001-7133-3070

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cheng Y.-N., Jin W.-B., Wang L.-M., Sun S.-J., Xie G. Y., You X.-F., Zhao Y.-Q., Li H.L. *Lett. Org. Chem.* **2016**, *13*, 467–473. doi 10.2174/1570178613666160812102130
- Rosiak A., Christoffers J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5095–5097. doi 10.1016/j.tetlet.2006.05.080
- Rosiak A., Müller R.M., Christoffers J. *Monatsh. Chem.* **2007**, *138*, 13–26. doi 10.1007/s00706-006-0571-4
- Huang L.F., Chen C.-W., Luh T.-Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3663–3665. doi 10.1021/ol701579f
- Tseng H.-R., Luh T.Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8685–8686. doi 10.1021/jo961514c
- Huang L.-F., Lee C.-F., Tseng J.-C., Luh T.Y. *Synlett.* **2006**, 3173–3175. doi 10.1002/chin.200714051
- Chunli, X., Bartley J.K., Enache D.I., Knight D.W., Lunn M., Lok M., Hutchings G.J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2454–2456. doi 10.1016/j.tetlet.2008.02.030
- Mukherjee S., Kontokosta D., Pati A., Rallapalli S., Lee D. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9206–9209. doi 10.1021/jo901950e
- Bali A.K., Sunnam S.K., Kumar S., Prasad K.R. *Tetrahedron.* **2016**, *72*, 8623–8636. doi 10.1016/j.tet.2016.11.035
- O'Brien K.T., Smith A.B. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7655–7659. doi 10.1021/acs.orglett.9b02959
- Bai H.-T., Lin H.C., Luh T.-Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4591–4595. doi 10.1021/jo100873z
- Misaki T., Kawano K., Sugimura T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5695–5697. doi 10.1021/ja200283n
- Валтон Д.Р.М. *Защитные группы в органической химии*. Ред. Дж. МакОми, М.: Мир, **1976**, 11–13. [Walton D.R.M. *Protective Groups in Organic Chemistry*. Ed. J.F.W. McOmie. London–N.Y.: Plenum Press, **1973**, 2–5]
- Глотова Т.Е., Нахманович А.С., Ярош О.Г., Романенко Л.С., Комарова Т.Н. *ЖОХ.* **1991**, *61*, 2043–2096.
- Wu C., Lu L.-H., Peng A.-Z., Jia G.-K., Peng C., Cao Z., Tang Z., He W.-M., Xu X. *Green Chem.* **2018**, *20*, 3683–3688. doi 10.1039/C8GC00491A
- Голованов А.А., Один И.С., Злотский С.С. *Усп. хим.* **2019**, *88*, 280–318. [Golovanov A.A., Odin I.S., Zlotskii S.S. *Russ. Chem. Rev.* **2019**, *88*, 280–318.] doi 10.1070/RCR4808
- Голованов А.А., Гусев Д.М., Один И.С., Злотский С.С. *ХТС.* **2019**, *55*, 333–348. [Golovanov A.A., Gusev D.M., Odin I.S., Zlotskii S.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 333–348.] doi 10.1007/s10593-019-02462-0
- Шустрова Т.А., Беляев Н.Н., Стадничук М.Д. *ЖОХ.* **1984**, *54*, 2781–2783.

19. Шустрова Т.А., Беляев Н.Н., Стадничук М.Д. *ЖОХ*. **1985**, *55*, 1777–1786.
20. Суворова И.В., Стадничук М.Д. *ЖОХ*. **1984**, *54*, 132–139.
21. Соков С.А., Один И.С., Злотский С.С., Голованов А.А. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 1590–1597. [Sokov S.A., Odin I.S., Zlotskii S.S., Golovanov A.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1758–1763.] doi 10.31857/S0514749220100146
22. Соков С.А., Один И.С., Гусев Д.М., Кунавин Ю.А., Вологжанина А.В., Воронова Е.Д., Голованов А.А. *Изв. АН Сер. хим.* **2020**, *69*, 305–312. [Sokov S.A., Odin I.S., Gusev D.M., Kunavin Yu.A., Vologzhanina A.V., Voronova E.D., Golovanov A.A. *Russ. Chem. Bull.* **2020**, *69*, 305–312.] doi 10.007/211172-020-2761-3
23. Смит В.А., Бочков А.Ф., Кейпл Р. *Органический синтез. Наука и искусство*. М.: Мир, **2001**, 181–195.
24. Kaumanns O., Mayr H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2738–2745. doi 10.1021/jo702590s
25. Kaumanns O., Lucius R., Mayr H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9675–9682. doi 10.1002/chem.200801277
26. Голованов А.А., Гусев Д.М., Вологжанина А.В., Бекин В.В., Писарева В.С. *ЖОрХ*. **2014**, *50*, 21–28. [Golovanov A.A., Gusev D.M., Vologzhanina A.V., Bekin V.V., Pisareva V.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 13–20.] doi 10.1134/S1070428014010035
27. Hwu R.J.-R., Tsay S.-C., Cheng B.-L. *The Chemistry of Organic Silicon Compounds*. Vol. 2. Ed. Z. Pappoport, Y. Apeloig. Chichester–N.Y.–Weinheim–Brisbane–Singapore–Toronto: John Wiley & Sons, **1998**, 433.
28. Стацюк В.Е., Краснов В.Л., Коршунов С.П., Бодриков И.В. *ЖОрХ*. **1983**, *19*, 468–475.
29. Golubev P., Karpova E.A., Pankova E.A., Sorokina M., Kuznetsov M.A. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11268–11275. doi 10.1021/acs.joc.6b02217
30. Климова В.А. *Основные микрометоды анализа органических соединений*. М.: Химия, **1975**, 51–56.
31. Гельман Н.Э., Терентьева Н.А., Шанина Г.М., Кипаренко Л.М., Резл В. *Методы количественного органического микроанализа*. М.: Химия, **1987**, 233–234.
32. Brandsma L. *Synthesis of Acetylenes Allenes and Cumulenes. Methods and Techniques*. Amsterdam: Elsevier, 2004, 144.
33. Holmes A.B., Sporikou C.N. *Org. Synth.* **1987**, *65*, 61. doi 10.15227/orgsyn.065.0061
34. West R., Quass L.C. *J. Organometal. Chem.* **1969**, *18*, 55–67. doi 10.1016/S0022-328X(00)80233-8
35. Müller M., Forster W.-R., Holst A., Kingma A. J., Schumann E., Adiwidjaja G. *Chem Eur. J.* **1996**, *2*, 949–956. doi 10.1002/chem.19960020809
36. Belil C., Pascual J., Serratos F. *Tetrahedron*. **1964**, *20*, 2701–2708. doi 10.1016/S0040-4020(01)90851-8
37. Attenburrow J., Cameron A.F.B., Campton J.H., Evans R.M., Hems B. A., Jansen A.B.A., Walker T. *J. Chem. Soc.* **1952**, 1094–1111. doi 10.1039/JR9520001094

Thiophenols Addition Reactions to Siliconcontaining Enynes and Enynones

S. A. Sokov^{a, b}, K. V. Gordon^a, S. S. Zlotskii^b, and A. A. Golovanov^{a, *}

^a Togliatti State University, ul. Belorusskaya 14, Togliatti, 445020 Russia

^b Ufa State Petroleum Technological University, ul. Kosmonavtov 1, Ufa, 450064 Russia

*e-mail: aleksandgolovanov@yandex.ru

Received June 6, 2022; revised June 21, 2022; accepted June 22, 2022

As well as the cross-conjugated enynones, propynylidene derivatives of malonic ester and Meldrum's acid that contain Me₃Si, Et₃Si and *t*-BuMe₂Si groups, attach stereoselectively 4-methyl-, 4-methoxy- and 4-chlorothiophenol under conditions of base catalysis. In the process, there are sulfanilic compounds containing buta-1,3-diene and penta-1,4-dien-3-one fragments formed in high yields. In the thiylation products of the enyne derivatives of malonic ester and Meldrum's acid, Me₃Si, Et₃Si and *t*-BuMe₂Si groups are retained; desilylation occurs during the thiylation of 5-trialkylsilyl-1-phenylpent-1-en-4-yn-3-ones. There are some certain regularities determined for observed reactions. We also developed stereoselective methods for the S-containing polyunsaturated compounds obtaining.

Keywords: Meldrum's acid, malonic ester, nucleophilic addition, thiophenols, reactivity, stereoselectivity, dienes, enynes, C-nucleophiles reactivity, trialkylsilyl protecting groups

МУЛЬТИКОМПОНЕНТНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ ЭТИЛТРИФТОРАЦЕТОАЦЕТАТА С АЦЕТАЛЬДЕГИДОМ И 1,3-ДИАМИНАМИ В ГЕТЕРОАННЕЛИРОВАННЫЕ ПИРИДИНЫ

© 2024 г. С. О. Куш, М. В. Горяева*, Е. А. Сурнина, Я. В. Бургарт, В. И. Салоутин

*Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН,
Россия, 620108 Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22/20
* e-mail: pmv@ios.uran.ru; marinavgoryaeva@gmail.com*

Поступила в редакцию 04.08.2022 г.

После доработки 15.08.2022 г.

Принята к публикации 17.08.2022 г.

Разработан четырехкомпонентный метод синтеза *цис*- и *транс*-диастереомерных частично гидрированных пиридо[1,2-*a*]пиримидинов и пиридо[2,1-*b*]хиназолинов на основе циклизации этилтрифторацетоацетата с 2 молекулами ацетальдегида и 1,3-диаминопропаном или 2-аминометиланилином. В качестве побочного продукта реакции с 1,3-диаминопропаном выделена цвиттер-ионная соль тетрагидропиримидина, а с 2-аминометиланилином — 7-гидрокси-7-(трифторметил)-5,5*a*,6,7,8,11-гексагидро-9*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-9-он, который формируется при участии одной молекулы альдегида. Диастереомерное строение синтезированных гетероциклов установлено методами спектроскопии ЯМР ¹H, ¹⁹F, ¹³C и рентгеноструктурного анализа. Предложен механизм образования новых гетероаннелированных пиридинов.

Ключевые слова: этилтрифторацетоацетат, ацетальдегид, 1,3-диаминаы, пиридо[1,2-*a*]пиримидины, пиридо[2,1-*b*]хиназолины, мультикомпонентная циклизация

DOI: 10.31857/S0514749224010118, EDN: EMQGGT

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время самым современным, удобным и экологичным методом синтеза новых соединений являются многокомпонентные реакции, которые позволяют получать сложные молекулы в одну стадию из доступных исходных реагентов в мягких условиях [1, 2]. Трифторацетоуксусный эфир широко используется в качестве исходного субстрата в мультикомпонентных взаимодействиях для получения разнообразных гетероциклов [3–8]. Самыми известными превращениями на основе трифторацетоуксусного эфира являются реакции Биджинелли [9] и Ганча [10], в которых при циклизации с аминами и альдегидами формируется пиримидиновый и пиридиновый остов,

соответственно. В этих реакциях трифторацетоуксусный эфир вступает во взаимодействие с альдегидами по активированной метиленовой группе, а с аминами — по трифторацетильному заместителю.

Нами разрабатывается мультикомпонентный подход, основанный на циклизации трифторацетоуксусного эфира и его полифторированных аналогов с метил(цикло)кетонами и динуклеофильными реагентами, в котором задействован дикарбонильный реакционный сайт для формирования различных карбо- и гетероциклических молекул [11]. Такое направление взаимодействий становится возможным только для соединений, в которых карбонильная группа активирована электроноакцепторным фторированным заме-

стителем. Недавно обнаружено, что замена метилкетонов на метиленсодержащие альдегиды в циклизации с полифторалкил-3-оксоэфирами и этилендиамином позволяет получать замещенные имидазо[1,2-*a*]пиридины [12], что обеспечивается вариативностью реакции формирования ключевого пиридинового цикла с участием дикарбонильного или метиленкарбонильного фрагмента. При этом по дикарбонильному участку реализуются трехкомпонентные превращения, а альтернативная циклизация по метиленкарбонильному остатку идет по четырехкомпонентному пути, поскольку циклообразованию предшествует альдольная конденсация альдегидов в α,β -непредельные производные, которые затем взаимодействуют по реакции Михаэля с активированной метиленовой группой 3-оксоэфира, а формирование пиридинового цикла осуществляется по этоксикарбонильному или полифторацетильному заместителю. Маршрут циклизации зависит, в основном, от строения фторированного заместителя оксоэфирного реагента.

Целью настоящей работы являлось исследование возможности применения мультикомпонентной циклизации трифторацетоуксусного эфира **1** с ацетальдегидом **2** и 1,3-диаминами **3a,b** для синтеза новых фторсодержащих гетероаннелированных пиридинов, при этом для получения пиридо[1,2-*a*]пиримидинов использован 1,3-диаминопропан **3a**, а для пиридо[2,1-*b*]хиназолинов — 2-аминометиланилин **3b**.

Отметим перспективность синтеза новых пиримидо- и хиназолинаннелированных пиридинов как потенциальных биологически активных веществ, так как на основе производных пиридо[1,2-*a*]пиримидинов созданы лекарственные препараты [13–16], а пиридо[2,1-*b*]хиназолиновый каркас входит в структуру природных алкалоидов [17, 18]. Нельзя не подчеркнуть в этой связи важность синтеза фторсодержащих аналогов, поскольку присутствие электроотрицательного атома фтора придает им уникальные физико-химические и биологические свойства [19].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для проведения реакций этилтрифторацетоацетата **1** с ацетальдегидом **2** и 1,3-диаминами **3a,b**

нами выбраны условия: 1,4-диоксан, комнатная температура. Ранее эти условия оказались оптимальными для аналогичных превращений с этилендиамином и позволили получить *транс*-изомер гексагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-5-она в результате трехкомпонентной циклизации по дикарбонильному участку оксоэфира **1** и этоксикарбонилзамещенный октагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин — продукт четырехкомпонентного превращения с участием метилентрифторацетильного фрагмента эфира **1** [12].

Нами найдено, что эфир **1** реагирует с уксусным альдегидом **2**, взятым в двойном избытке, и 1,3-диаминопропаном **3a** в 1,4-диоксане при комнатной температуре с формированием продукта четырехкомпонентного взаимодействия по метиленэтоксикарбонильному фрагменту гексагидропиридо[1,2-*a*]пиримидин-6-она **4**, содержащего гидрокситрифторэтильную группу, в виде смеси *цис*- и *транс*-диастереомеров (схема 1), в которой преобладает *транс*-диастереомер **4^{транс}**. Кроме того, в небольшом количестве из реакционной массы была выделена внутренняя соль тетрагидропиримидина **5**, содержащая открытоцепной кислотный фрагмент.

Продукты удалось разделить вследствие их различной растворимости. Так, соль **5** была практически нерастворима в органических средах и выпала в осадок, а соединение **4^{цис}** имело более низкую растворимость по сравнению с изомером **4^{транс}** и легко кристаллизовалось при упаривании реакционной массы.

Исследование реакционной массы методом ГХ-МС не выявило присутствие в ней продукта трехкомпонентной циклизации по дикарбонильному фрагменту эфира **1**, ожидаемого по аналогии с превращениями с этилендиамином [12]. Проведение синтеза с 1 эквивалентом ацетальдегида **2** привело к образованию тех же соединений **4** и **5**, но с меньшими выходами, поскольку, по данным ГХ-МС, исходные реагенты **1** и **3** частично остались непрореагировавшими.

Далее в реакцию эфира **1** с двукратным избытком уксусного альдегида **2** ввели 2-аминометиланилин **3b** в качестве динуклеофильного реагента (схема 2). Оказалось, что эта циклизация проходит

менее селективно с формированием смеси продуктов, из которой удалось выделить 2 изомера тетрагидропиридо[2,1-*b*]хиназолин-9-она **6**^{транс} и **6**^{цис}, содержащих фторспиртовый заместитель, с небольшим преобладанием *цис*-изомера. Помимо этого, получен продукт трехкомпонентной циклизации по дикарбонильному фрагменту эфира **1** — гексагидро-9*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-9-он **7**. Разделение продуктов реакции было также основано на их различной растворимости (см. экспериментальную часть).

Строение синтезированных соединений **4**–**7** установлено на основании совокупных данных ИК, ЯМР ¹H, ¹⁹F, ¹³C спектроскопии, а также масс-спектрометрии высокого разрешения, элементного анализа и рентгеноструктурного анализа (РСА).

Родственные гетероциклы **4** и **6** содержат при пиридоновом цикле 2 асимметрических центра

C⁷ и **C**⁸, поэтому они могут формироваться в виде 4 диастереомерных форм. Однако в каждом случае в исследуемых реакциях образуется по 2 диастереомера. Анализ их спектров ЯМР ¹H показал различие в сдвигах и константах спин-спинового взаимодействия (КССВ) диастереотопных протонов **H**⁹ и **H**⁶ для *цис*- и *транс*-диастереомеров **4** и **6**, соответственно (таблица). Значения неэквивалентности диастереотопных протонов $\Delta_{AB} = \delta_A - \delta_B$ для гетероциклов **4** и **6**, имеющих *цис*-конфигурацию, лежат в интервале $\Delta_{AB} = 0.08$ – 0.14 м.д., тогда как для соединений **4**^{транс} и **6**^{транс} эти значения имеют бóльшие величины: $\Delta_{AB} = 0.42$ – 0.55 м.д. Геминальные КССВ *цис*-изомеров **4**, **6** имеют величину $^2J = 16.3$ – 17.6 Гц, а *транс*-изомеров **4**^{транс} и **6**^{транс} – $^2J = 15.2$ – 15.8 Гц. Аналогичные значения неэквивалентности диастереотопных протонов и КССВ ранее нами были выявлены для *транс/цис*-диасте-

Схема 1

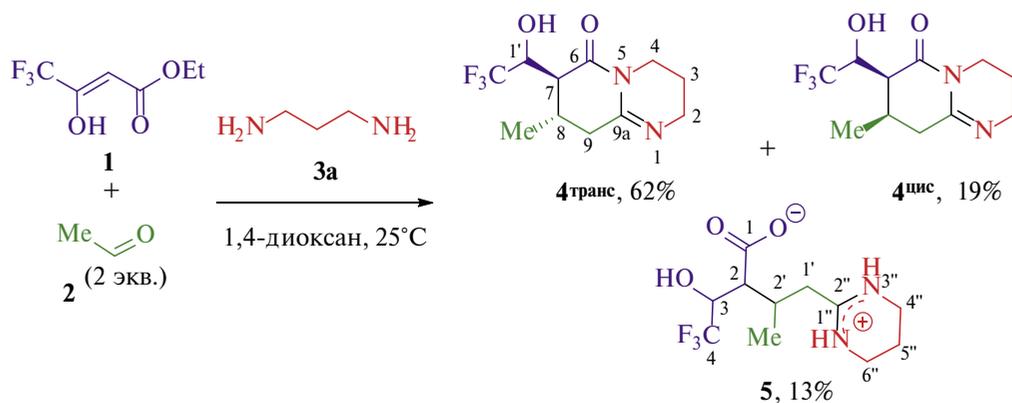
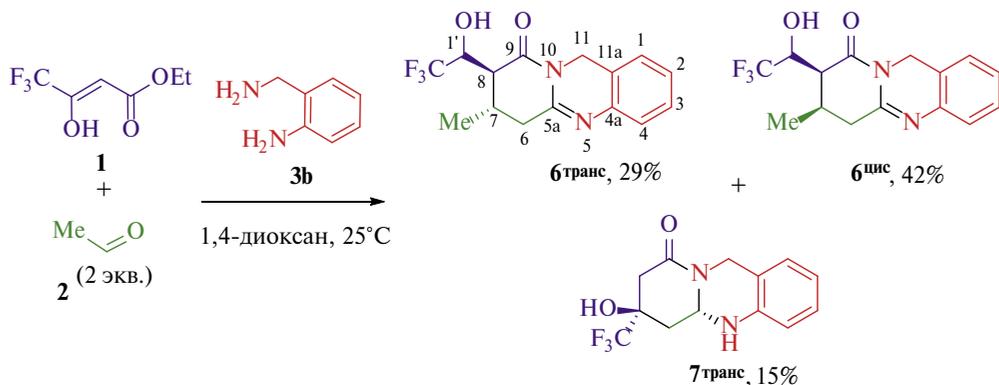


Схема 2



реомеров подобных октагидропиридо[1,2-*a*]пиридинов и тетрагидропиридо[2,1-*b*]хиназолинов [11].

В спектрах ЯМР ^1H наблюдается также значительная разница в КССВ между винциальными протонами H^{eq} и H^{ax} *транс*-изомеров ($^3J = 4.8\text{--}5.1$ Гц) $\mathbf{4}^{\text{транс}}$, $\mathbf{6}^{\text{транс}}$ и протонами H^{ax} и H^{ax} при тех же атомах углерода *цис*-изомеров ($^3J = 10.0\text{--}10.6$ Гц) $\mathbf{4}^{\text{цис}}$, $\mathbf{6}^{\text{цис}}$ (рис. 1). Отметим, что существенных различий в константах для других пар протонов не обнаружено. Экваториальные и псевдоэкваториальные протоны пиридиновых циклов обоих диастереомеров $\mathbf{4}$, $\mathbf{6}$ идентифицированы по константе $^4J = 3.3\text{--}3.8$ Гц, которая характерна для *W*-расположенных протонов (рис. 1). Аналогичные особенности ранее нами зафиксированы при установлении диастереомерного строения тетрагидро- и гексагидроимидазо[1,2-*a*]пиридинов, которые были подтверждены 2D $^1\text{H}\text{--}^1\text{H}$ NOESY экспериментами [12].

Найдены различия в химических сдвигах дублетных сигналов трифторметильной группы в спектрах ЯМР ^{19}F диастереомеров соединений

$\mathbf{4}$ и $\mathbf{6}$. Так, для соединений $\mathbf{4}^{\text{цис}}$ и $\mathbf{6}^{\text{цис}}$ химические сдвиги находятся в интервале δ 87.07–87.29 м.д., тогда как для соединений $\mathbf{4}^{\text{транс}}$ и $\mathbf{6}^{\text{транс}}$ соответствующие значения наблюдаются в более слабом поле δ 87.86–87.91 м.д. (таблица). Дублетная природа сигналов трифторметильной группы обусловлена спин-спиновым взаимодействием атомов фтора с соседним протоном H^1 с константой $^2J = 8.3\text{--}8.7$ Гц.

Правильность нашего определения диастереомерного строения подтверждена данными РСА тетрагидропиридо[1,2-*a*]пиридинов $\mathbf{4}^{\text{транс}}$ и $\mathbf{4}^{\text{цис}}$ (рис. 2, 3). Установлено, что гидроксифторэтильный и метильный заместители в диастереомере $\mathbf{4}^{\text{транс}}$ занимают псевдоосиальное положение и находятся в *транс*-конфигурации по отношению друг к другу (рис. 2), тогда как в изомере $\mathbf{4}^{\text{цис}}$ гидроксифторэтильный заместитель занимает псевдоосиальное положение, а метильный — псевдоэкваториальное, по отношению друг к другу эти заместители находятся в *цис*-положении (рис. 3). Кристаллическая упаковка молекул соединений $\mathbf{4}^{\text{транс}}$ и $\mathbf{4}^{\text{цис}}$

Таблица. Основные отличия *цис*- и *транс*-изомеров соединений $\mathbf{4}$ и $\mathbf{6}$ по данным ЯМР спектроскопии

Соединение	$\delta_{\text{H}^{\text{A}}}$, м.д.	$\delta_{\text{H}^{\text{B}}}$, м.д.	$\Delta \frac{9(6)}{\text{AB}}$, м.д.	J , Гц	δ_{CF_3} , м.д.
$\mathbf{4}^{\text{транс}}$	2.79	2.24	0.55	15.2	87.91
$\mathbf{4}^{\text{цис}}$	2.54	2.46	0.08	16.3	87.29
$\mathbf{6}^{\text{транс}}$	2.96	2.54	0.42	15.8	87.86
$\mathbf{6}^{\text{цис}}$	2.81	2.67	0.14	17.6	87.07

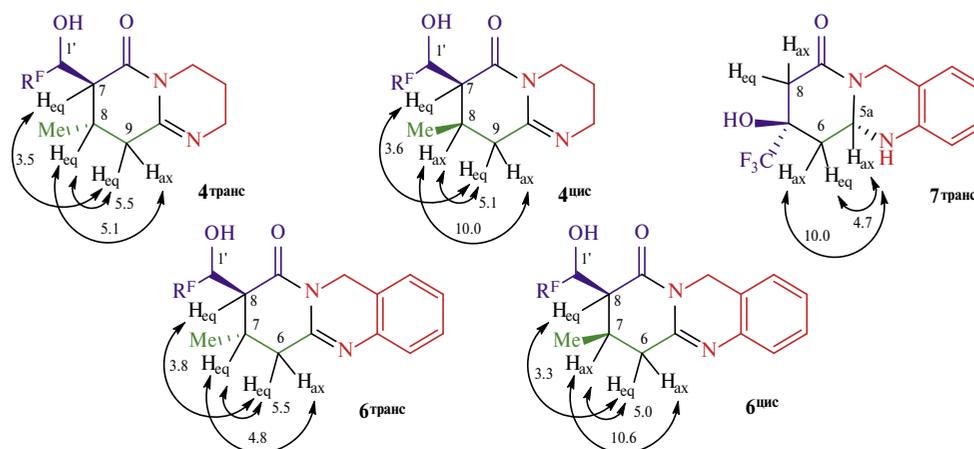


Рис. 1. КССВ диастереотопных протонов в гетероциклах $\mathbf{4}$, $\mathbf{6}$, $\mathbf{7}$

сформирована за счет межмолекулярной водородной связи $N^3 \dots H^2 - O^2$, длина которой составляет 1.686 и 1.783 Å соответственно.

Гексагидро-9*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-9-он **7**^{транс} также содержит 2 центра асимметрии C^{5a} и C^7 . Установить его диастереомерное строение нам удалось на основании анализа КССВ, поскольку вицинальные протоны H^{5a} и H^{6b} имеют константу $^3J = 10.0$ Гц, свойственную для *транс*-изомера, в котором оба протона занимают аксиальное положение (рис. 1).

Отличительной особенностью соли **5** является ее хорошая растворимость в воде и плохая растворимость в органических средах. В ИК спектре соли **5** присутствуют характеристические полосы поглощения аминогрупп в области ν 3185–3099 cm^{-1} , интенсивная широкая полоса NH^+ и OH при ν 2769 cm^{-1} , а также карбоксилатного фрагмента при ν 1655 cm^{-1} . В спектре ЯМР 1H имеется полный набор сигналов, за исключением сигналов протонов NH и OH групп, участвующих в дейтерообмене с растворителем D_2O . В спектре ЯМР ^{19}F наблюдается дублетный сигнал трифторметильной группы

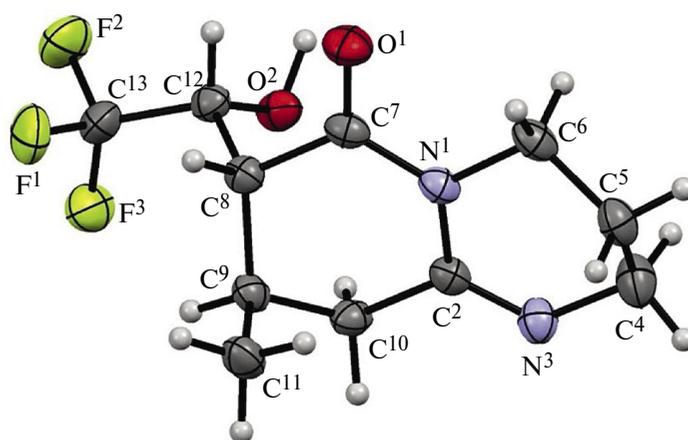


Рис. 2. Общий вид молекулы соединения **4**^{транс} по данным РСА в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30%-ной вероятностью

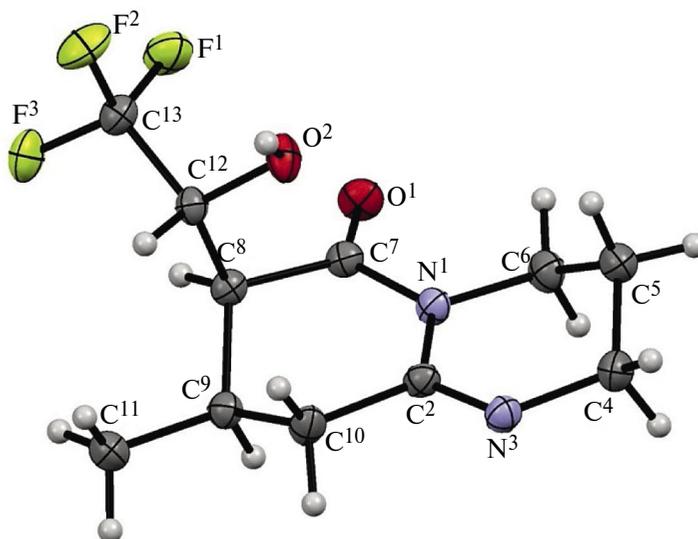


Рис. 3. Общий вид молекулы соединения **4**^{цис} по данным РСА в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30%-ной вероятностью

при δ 84.78 м.д. ($J = 6.5$ Гц), что указывает на ее соседство с sp^3 -гибридизованным атомом углерода. Спектр ЯМР ^{13}C содержит сигнал карбоксилатного атома углерода C^1 при δ 179.7 м.д. [20].

Дополнительно строение соли **5** подтверждено данными РСА (рис. 4), при этом установлено, что в пиримидиновом цикле положительный заряд делокализован между атомами азота по связи $\text{N}^1-\text{C}^5-\text{N}^2$, а отрицательный заряд — между атомами кислорода по связи $\text{O}^1-\text{C}^1-\text{O}^2$. Кристаллическая упаковка сформирована за счет 3 межмолекулярных водородных связей $\text{O}^1\dots\text{H}^3-\text{O}^3$ (1.655 Å), $\text{O}^2\dots\text{H}^2-\text{N}^2$ (1.894 Å) и $\text{O}^1\dots\text{H}^1-\text{O}^1$ (1.786 Å).

Полагаем, что формирование продуктов **4**, **5** и **6** осуществляется по четырехкомпонентному пути *A* (схема 3) через стадию самоконденсации 2 молекул ацетальдегида **2** в кротоновый альдегид **A1**, который далее вступает в реакцию Михаэля с метиленовым фрагментом эфира **1**. Полученный интермедиат **A2** реагирует с диамином **3**, формируя имин **A3**, который претерпевает внутримолекулярную циклизацию в гетероциклический интермедиат **A4**. Последний в результате 1,5-гидридного переноса водорода образует полупродукт **A5**. Формирование спиртовой группы во всех образующихся по этому пути соединениях **4**, **5** и **6** можно объяснить реализацией внутримолекулярного переноса водорода донорной NH-группы на акцепторный карбонильный фрагмент. Ранее такой внутренний перенос водо-

рода был описан в литературе [21, 22], аналогичный перенос мы также наблюдали в изученных ранее превращениях этилендиамина [12]. Далее интермедиат **A5** подвергается внутримолекулярной циклизации за счет конденсации NH-группы гетероциклического фрагмента по этоксикарбонильному заместителю с формированием ключевого пиридинового цикла, давая гетероциклы **4** и **6**. Предполагаемый механизм образования соединений **4–7** представлен на схеме 3.

Образование соединения **5** происходит, по-видимому, в результате основно-катализируемого гидролиза этоксикарбонильного заместителя интермедиата **A5** под действием выделяющейся в ходе реакции воды.

В ходе трёхкомпонентной реакции реализуется конкурентный процесс формирования пиридохиназолинона **7** (схема 3, *путь B*). В этом случае ацетальдегид **2** конденсируется с 2-аминометиланилином **3b**, образуя последовательно енамин **B1** и хинозалин **B2**, метильная группа которого присоединяется к трифторацетильному заместителю эфира **1**, давая интермедиат **B3**. Последний циклизуется с участием этоксикарбонильного заместителя и аминогруппы гетерокольца в соединение **7**. Аналогичный путь наблюдали при взаимодействии с этилендиамином [12], однако с 1,3-диаминопропаном **3a** реакция в таком направлении не идет, что зафиксировано при анализе реакционной массы методом ГХ-МС.

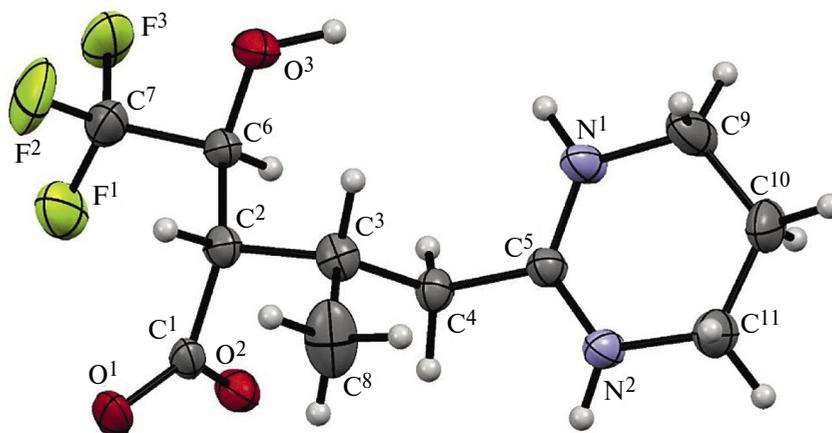


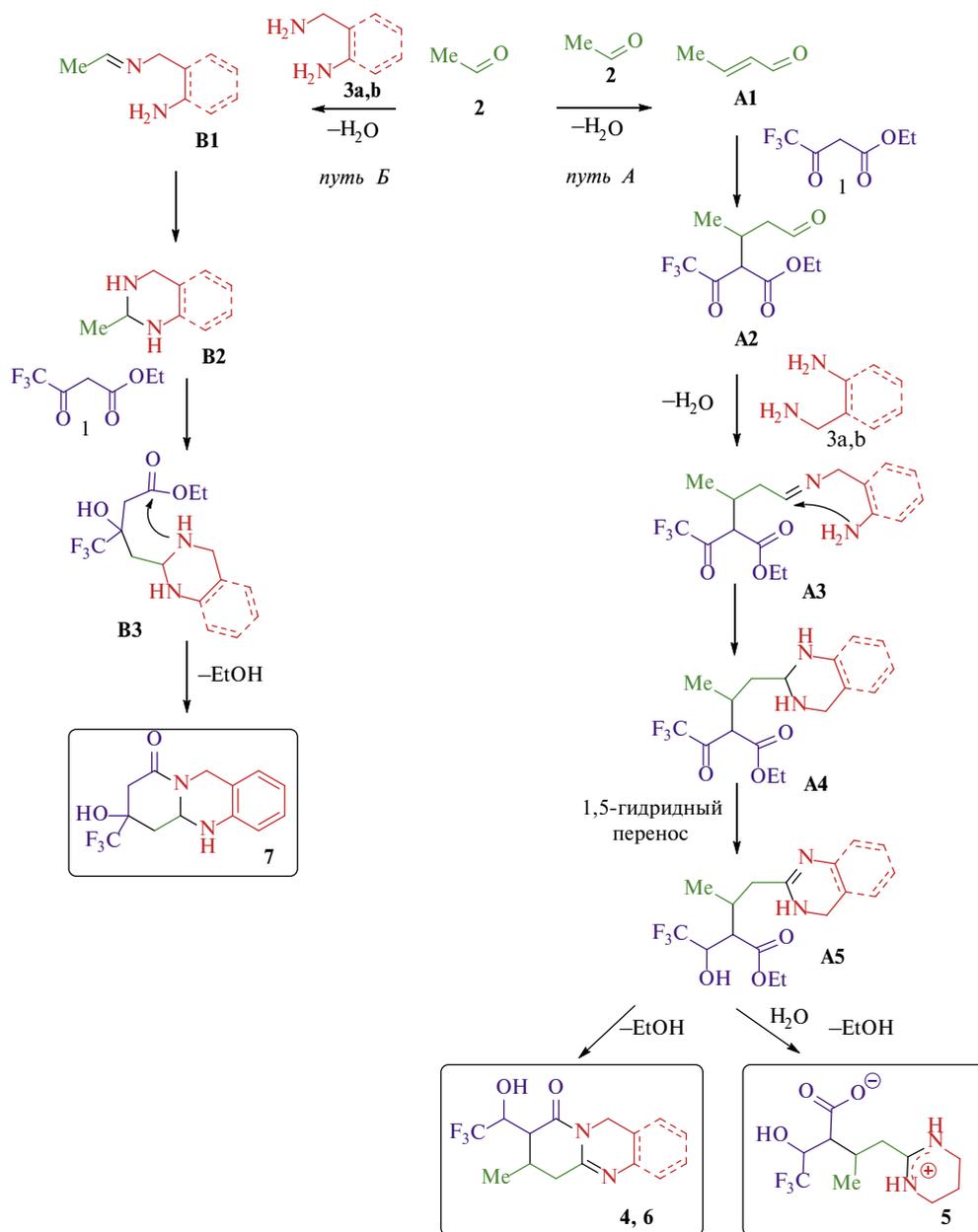
Рис. 4. Общий вид молекулы соединения **5** по данным РСА в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30%-ной вероятностью

Следует отметить также, что во всех реакциях с 2-аминометиланилином **3b** наблюдалось образование только линейных региоизомеров гетероциклов **4**, **6**, **7**. Отсутствие ангулярных изомеров можно объяснить большей реакционной способностью алкильной аминогруппы по сравнению с ароматической.

Различия в побочных продуктах, полученных в реакциях 1,3-диамина **3a,b** с эфиром **1** и аце-

тальдегидом **2**, очевидно, обусловлены химическими свойствами соединений **3a,b**. Так, 1,3-диаминопропан **3a**, более основный за счет присутствия 2 алифатических аминогрупп, катализировал гидролиз сложноэфирного фрагмента, тем самым способствуя формированию соли **5**, тогда как 2-аминометиланилин **3b**, имеющий более жесткий конформационный осто, приводил к образованию циклического интермедиата **B2**, благодаря

Схема 3



чему стало возможным получение пиридохина-золинона **7**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуру плавления измеряли в открытых капиллярах на аппарате для определения точки плавления Stuart SMP3 (Великобритания). ИК-спектры записывали в диапазоне 400–4000 см⁻¹ для твердых образцов на ИК-Фурье-спектрометре Perkin-Elmer Spectrum Two (США) с алмазной приставкой НПВО. Спектры ЯМР ¹H, ¹⁹F и ¹³C соединений **4**^{цис}, **4**^{транс}, **5**, **6**^{транс} и **7**^{транс} были зарегистрированы на спектрометре AVANCE 500 (Германия), а соединения **6**^{цис} — на спектрометре Bruker DRX-400 (Германия) с использованием внутренних стандартов Me₄Si (¹H) и C₆F₆ (¹⁹F). Химические сдвиги ¹³C калибровали с использованием сигнала растворителя ДМСО-*d*₆ (δ_с 39.5 м.д.). Спектры ЯМР соединений **4**, **6**, **7** записывали в растворе ДМСО-*d*₆, а соли **5** — в растворе D₂O. Элементный анализ выполнен с помощью элементного анализатора Perkin-Elmer PE-2400 Series II (США). Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы для положительно заряженных ионов на масс-спектрометре Bruker maXis impact HD (Германия) в режиме ионизации электрораспылением для растворов в MeCN или MeOH. Хромато-масс-спектры реакционных масс выполняли на газовом хромато-масс-спектрометре Shimadzu GCMS QP2020 (ESI) (Япония). Этил-4,4,4-трифторацетоацетат (**1**), уксусный альдегид (**2**), 1,3-диаминопропан (**3a**), 2-аминометиланилин (**3b**) — коммерчески доступные реагенты (Alfa Aesar, Acros Organics и Sigma-Aldrich).

Рентгеноструктурное исследование монокристаллов соединений **4**^{транс}, **4**^{цис} и **5** выполнено на дифрактометре "Xcalibur 3" при 295(2) К (облучение MoKα, графитовый монохроматор, CCD детектор). Кристаллическая структура решена прямыми методами и уточнена методом наименьших квадратов в анизотропном полноматричном приближении для всех неводородных атомов по программе SHELXL-97 [23, 24]. Координаты водорода определены экспериментально и уточнены в изотропном приближении.

Монокристаллы соединения **4**^{транс} получали кристаллизацией из ацетонитрила, C₁₁H₁₅F₃N₂O₂,

M = 264.25, монокристаллы моноклинные, пространственная группа P2₁/n, *a* = 10.2180(12) Å; *b* = 7.4924(7) Å; *c* = 16.8623(18) Å; α = 90°, β = 104.927(12)°, γ = 90°, *V* = 1247.4(2) Å³, *Z* = 4, *d*_{выч} = 1.407 г/см³, μ(MoKα) = 0.127 см⁻¹, *F*(000) = 552.0. Общее число отражений 8544, число независимых отражений 3369 (*R*_{int} = 0.0514), число отражений с *I* ≥ 2σ(*I*) 1487, *R*₁ = 0.0652, *wR*₂ = 0.1723 и GOOF = 1.024.

Монокристаллы соединения **4**^{цис} получали кристаллизацией из ацетонитрила, C₁₁H₁₅F₃N₂O₂, *M* = 264.25, монокристаллы моноклинные, пространственная группа P2₁/n, *a* = 7.0474(5) Å; *b* = 8.4149(7) Å; *c* = 20.1243(19) Å; α = 90°, β = 97.043(8)°, γ = 90°, *V* = 1184.43(17) Å³, *Z* = 4, *d*_{выч} = 1.482 г/см³, μ(MoKα) = 0.133 см⁻¹, *F*(000) = 552.0. Общее число отражений 7646, число независимых отражений 3296 (*R*_{int} = 0.0411), число отражений с *I* ≥ 2σ(*I*) 1793, *R*₁ = 0.0535, *wR*₂ = 0.1321 и GOOF = 0.994.

Монокристаллы соединения **5** получали кристаллизацией из воды, C₁₁H₁₇F₃N₂O₃, *M* = 282.26, монокристаллы моноклинные, пространственная группа P2₁/c, *a* = 9.0730(11) Å; *b* = 12.4735(11) Å; *c* = 12.1413(14) Å; α = 90°, β = 104.059(12)(8)°, γ = 90°, *V* = 1332.9(3) Å³, *Z* = 4, *d*_{выч} = 1.407 г/см³, μ(MoKα) = 0.129 см⁻¹, *F*(000) = 592.0. Общее число отражений 10309, число независимых отражений 3602 (*R*_{int} = 0.0487), число отражений с *I* ≥ 2σ(*I*) 1754, *R*₁ = 0.0589, *wR*₂ = 0.1276 и GOOF = 1.024.

Полные кристаллографические данные соединений **4**^{транс} (CCDC 2194819), **4**^{цис} (CCDC 2194820) и **5** (CCDC 2194821) депонированы в Кембриджском банке структурных данных и доступны по адресу: <http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html>.

Продукты 4–7. Общая методика. В виалу объемом 30 мл с герметичной винтовой крышкой загружали смесь 0.92 г (5 ммоль) этил-4,4,4-трифторацетоацетата (**1**) и 0.35 мл (10 ммоль) ацетальдегида (**2**) в 2 мл 1,4-диоксана. В отдельную колбу загружали 2 мл 1,4-диоксана и соответствующий амин **3** (0.37 г (5 ммоль) 1,3-диаминопропана (**3a**) или 0.61 г (5 ммоль) 2-аминометиланилина (**3b**)). Далее обе смеси помещали для охлаждения в баню со льдом на 10–15 мин и затем объединяли. Реакционную массу перемешивали при комнатной

температуре в течение 1–3 дней. Протекание реакции контролировали методом ТСХ и спектроскопии ЯМР ^{19}F .

В случае реакции с 1,3-диаминопропаном **3a** в реакционной массе выпадал осадок, который отфильтровывали, промывали горячим этанолом, получали соль **5**. Затем фильтраты объединяли, упаривали, образовавшуюся твердую массу несколько раз промывали горячим ацетонитрилом, отфильтровывали, получали продукт **4^{цис}**. Далее из фильтрата ацетонитрила после охлаждения выпадал осадок, который отфильтровывали и повторно перекристаллизовывали из ацетонитрила, получали продукт **4^{транс}**.

При использовании 2-аминометиланилина **3b** в реакционной массе выпадал осадок, который отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетонитрила, получали продукт **6^{цис}**. Фильтраты объединяли, упаривали, образовавшуюся твердую массу промывали этанолом. Далее этанольный фильтрат упаривали, образовавшуюся твердую массу промывали диэтиловым эфиром, получали **6^{транс}**. Остатки объединяли, очищали колоночной хроматографией (элюент этилацетат), получали продукт **7^{транс}**.

(7S*,8S*)-8-Метил-7-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-2,3,4,7,8,9-гексагидро-6H-пиридо[1,2-a]-пиримидин-6-он (4^{транс}). Выход 0.819 г (62%), белый порошок, т.пл. 152–154°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2940–2872 (C–H), 2659–2530 (O–H), 1685 (C=O), 1631 (C=N), 1168–1090 (C–F). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.99 д (3H, Me, J 7.0 Гц), 1.67–1.80 м (2H, H³), 2.24 д.д (1H, H^{9B}, J 15.2, 5.5 Гц), 2.29–2.34 м (1H, H⁸), 2.53 т (1H, H⁷, J 3.5 Гц), 2.79 д.м (1H, H^{9A}, J 15.2 Гц), 3.30 т (2H, H⁴, J 5.3 Гц, перекрывается H₂O), 3.52–3.64 м (2H, H²), 4.54–4.62 м (1H, H¹), 6.70 д (1H, OH, J 6.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.0 (Me), 20.8 (C³), 23.9 (C⁸), 36.7 (C⁹), 39.6 (C⁷, перекрывается ДМСО), 43.9 (C⁴), 48.9 (C²), 69.3 к (C¹, J 30.0 Гц), 125.5 к (CF₃, J 283.2 Гц), 148.9 (C^{9a}), 169.0 (C⁶). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д.: 87.91 д (CF₃, J 8.7 Гц). Масс-спектр: найдено m/z 265.1158 [$M + \text{H}$]⁺; вычислено для C₁₁H₁₆F₃N₂O₂ m/z 265.1159. Найдено, %: C 49.92; H 5.45; N 10.60. C₁₁H₁₅F₃N₂O₂. Вычислено, %: C 50.00; H 5.72; N 10.60.

(7S*,8R*)-8-Метил-7-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-2,3,4,7,8,9-гексагидро-6H-пиридо[1,2-a]-пиримидин-6-он (4^{цис}). Выход 0.251 г (19%), бесцветный порошок, т.пл. 204–207°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2966–2858 (C–H), 2656–2573 (O–H), 1694 (C=O), 1642 (C=N), 1170–1098 (C–F). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.95 д (3H, Me, J 7.0 Гц), 1.68–1.73 м (2H, H³), 2.24–2.32 м (1H, H⁸), 2.46 д.д.т (1H, H^{9B}, J 16.3, 10.0, 1.6 Гц, перекрывается ДМСО), 2.53 д.д.д (1H, H^{9A}, J 16.3, 5.1, 0.8 Гц, перекрывается ДМСО), 2.83 т (1H, H⁷, J 3.6 Гц), 3.23–3.34 м (2H, H⁴, перекрывается H₂O), 3.48–3.63 м (2H, H²), 4.24–4.31 м (1H, H¹), 6.51 д (1H, OH, J 6.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.8 (Me), 20.8 (C³), 26.9 (C⁸), 36.5 (C⁹), 39.2 (C⁷, перекрывается ДМСО), 43.9 (C⁴), 47.0 (C²), 66.4 к (C¹, J 30.4 Гц), 125.3 к (CF₃, J 283.6 Гц), 149.5 (C^{9a}), 168.1 (C⁶). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д.: 87.29 д (CF₃, J 8.4 Гц). Масс-спектр: найдено m/z 265.1158 [$M + \text{H}$]⁺; вычислено для C₁₁H₁₆F₃N₂O₂ m/z 265.1159. Найдено, %: C 49.91; H 5.54; N 10.54. C₁₁H₁₅F₃N₂O₂. Вычислено, %: C 50.00; H 5.72; N 10.60.

4,4,4-Трифтор-3-гидрокси-2-(1-(3,4,5,6-тетрагидропиримидин-1-иум-2-ил)пропан-2-ил)бутанат (5). Выход 0.185 г (13%), бесцветный порошок, т.пл. 220°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3185, 3099 (N–H), 3014–2882 (C–H), 2769 (O–H), 1655 (C=O), 1568 (C=N), 1161–1086 (C–F). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.05 д (3H, Me, J 6.6 Гц), 1.94–1.99 м (2H, H³), 2.34–2.45 м (2H, H^{1B}, H²), 2.63 д.д (1H, H², J 11.0, 3.9 Гц), 2.70 д.д (1H, H^{1A}, J 12.7, 2.7 Гц), 3.41 уш.т (4H, H⁴, H⁶), 4.26–4.32 м (1H, H³). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19.5 (Me), 20.2 (C³), 32.5 (C²), 37.7 (C¹), 41.3 (C⁴, C⁶), 55.2 (C²), 71.6 к (C³, J 29.7 Гц), 128.0 к (CF₃, J 282.7 Гц), 165.8 (C²), 179.7 (C¹). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д.: 84.78 д (CF₃, J 6.5 Гц). Масс-спектр: найдено m/z 283.1272 [$M + \text{H}$]⁺; вычислено для C₁₁H₁₈F₃N₂O₃ m/z 283.1264. Найдено, %: C 46.36; H 5.90; N 9.81. C₁₁H₁₇F₃N₂O₃. Вычислено, %: C 46.81; H 6.07; N 9.92.

(8S*,7S*)-7-Метил-8-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-6,7,8,11-тетрагидро-9H-пиридо[2,1-b]-хиназолин-9-он (6^{транс}). Выход 0.453 г (29%), бежевый порошок, т.пл. 157–159°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3079–2968 (C–H), 2744 (O–H), 1681 (C=O), 1616 (C=N), 1602, 1581 (C=C), 1171–1106 (C–F). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.05 д (3H, Me, J 7.0 Гц), 2.40–2.47 м (1H, H⁷), 2.54 д.д (1H, H^{6B}, J 15.7, 5.5 Гц, перекрывает-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 60 № 1 2024

ется ДМСО), 2.70 т (1Н, Н⁸, J 3.7 Гц), 2.96 д.д (1Н, Н^{6А}, J 15.7, 4.8 Гц), 4.58–4.65 м (1Н, Н¹), 4.80 м (2Н, Н¹¹, АВ-система, Δ_{AB} 0.03, J 17.6 Гц), 6.78 д (1Н, ОН, J 6.8 Гц), 7.10–7.15 м (2Н, Н_{аром}), 7.19–7.25 м (2Н, Н_{аром}). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 20.0 (Ме), 23.6 (С⁷), 36.1 (С⁶), 42.0 (С⁸), 49.1 (С¹¹), 69.1 к (С¹, J 30.3), 122.7 (С^{11а}), 124.7 (С_{аром}), 125.4 к (CF₃, J 285.3 Гц), 126.1 (С_{аром}), 126.2 (С_{аром}), 128.2 (С_{аром}), 139.3 (С^{4а}), 150.9 (С^{5а}), 169.2 (С⁹). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м.д.: 87.86 д (CF₃, J 8.3 Гц). Масс-спектр: найдено m/z 313.1163 [$M + H$]⁺; вычислено для C₁₅H₁₆F₃N₂O₂ m/z 313.1158. Найдено, %: С 57.52; Н 4.83; N 8.95. C₁₅H₁₅F₃N₂O₂. Вычислено, %: С 57.69; Н 4.84; N 8.97.

(8S*, 7R*)-7-Метил-8-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-6,7,8,11-тетрагидро-9H-пиридо[2,1-*b*]-хиназолин-9-он (6^{шис}). Выход 0.656 г (42%), светло-желтый порошок, т.пл. 212–213°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3079–2969 (С–Н), 2753, 2699 (О–Н), 1699 (С=О), 1614 (С=N), 1599, 1579 (С=C), 1170–1075 (С–F). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.03 д (3Н, Ме, J 6.9 Гц), 2.39–2.46 м (1Н, Н⁷), 2.67 д.д (1Н, Н^{6В}, J 17.6, 10.6 Гц), 2.81 д.д (1Н, Н^{6А}, J 17.6, 5.0 Гц), 2.94 т (1Н, Н⁸, J 3.3 Гц), 4.32–4.36 м (1Н, Н¹), 4.60 д (1Н, Н^{11В}, J 16.5 Гц), 4.97 д (1Н, Н^{11а}, J 16.5 Гц), 6.66 д (1Н, ОН, J 6.9 Гц), 7.05–7.13 м (2Н, Н_{аром}), 7.17–7.23 м (2Н, Н_{аром}). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 15.8 (Ме), 26.3 (С⁷), 35.7 (С⁶), 41.6 (С⁸), 47.2 (С¹¹), 65.6 (к, С¹, J 30.4 Гц), 122.6 (С^{11а}), 124.3 (С_{аром}), 125.2 к (CF₃, J 283.2 Гц), 125.8 (С_{аром}), 125.9 (С_{аром}), 128.1 (С_{аром}), 139.7 (С^{4а}), 151.9 (С^{5а}), 168.4 (С⁹). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м.д.: 87.07 д (CF₃, J 7.9 Гц). Масс-спектр: найдено m/z 313.1161 [$M + H$]⁺; вычислено для C₁₅H₁₆F₃N₂O₂ m/z 313.1158. Найдено, %: С 57.64; Н 4.94; N 8.95. C₁₅H₁₅F₃N₂O₂. Вычислено, %: С 57.69; Н 4.84; N 8.97.

(7R*, 5aS*)-7-Гидрокси-7-(трифторметил)-5,5а,6,7,8,11-гексагидро-9H-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-9-он (7^{транс}). Выход 0.269 г (15%), белый порошок, т.пл. 213–215°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3322 (NH), 3106 (ОН), 2982–2821 (С–Н), 1625 (С=О), 1617, 1595 (С=C), 1190–1117 (С–F). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.90 д.д (1Н, Н^{6В}, J 12.9, 10.0 Гц), 2.41–2.47 м (2Н, Н^{6А}, Н^{8В}), 2.79 д (1Н, Н^{8А}, J 16.5 Гц), 4.19 д (1Н, Н^{11В}, J 17.4 Гц), 4.70 д.д (1Н, Н^{5а}, J 10.0, 4.7 Гц), 4.88 д (1Н, Н^{11В}, J 17.4 Гц), 6.29 с (1Н, ОН), 6.61 с (1Н, NH), 6.65 д (1Н, Н_{аром}, J 7.9 Гц), 6.69 т.д (1Н, Н_{аром}, J 7.5, 0.9 Гц), 7.01 т.д (1Н, Н_{аром}, J 7.9, 0.9 Гц), 7.06 д (1Н, Н_{аром}, J 7.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.:

32.3 (С⁶), 37.5 (С⁸), 42.4 (С¹¹), 62.2 (С^{5а}), 69.8 к (С⁷, J 29.1 Гц), 114.8 (С_{аром}), 118.3 (С_{аром}), 118.4 (С_{аром}), 125.3 (к, CF₃, J = 285.4), 126.8 (С_{аром}), 127.0 (С_{аром}), 143.0 (С^{4а}), 164.9 (С⁹). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м.д.: 79.91 с (CF₃). Масс-спектр: найдено m/z 287.0999 [$M + H$]⁺; вычислено для C₁₃H₁₄F₃N₂O₂ m/z 287.1002. Найдено (%): С, 54.55; Н, 4.58; N, 9.79. C₁₃H₁₃F₃N₂O₂. Вычислено (%): С, 54.39; Н, 4.57; N, 9.76.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показана возможность применения мультикомпонентных реакций трифторацетоуксусного эфира и уксусного альдегида с 1,3-диаминами для синтеза гидрированных пиридо[1,2-*a*]пиримидинов и пиридо[2,1-*b*]хиназолинов. Основными продуктами в этих превращениях являются *транс*- и *цис*-диастереомерные гетероциклы, формирующиеся при участии 2 молекул ацетальдегида и метилэнтоксикарбонильного остатка 3-оксоэфира. Кроме того, в реакции с 2-аминометиланилином получен гексагидро-9H-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-9-он, образующийся при участии 1 молекулы ацетальдегида и дикарбонильной части оксоэфирного реагента, так же как и в ранее исследованных реакциях циклизации с метилкетонами. Реакция с 1,3-диаминопропаном привела к внутренней соли тетрагидропиримидина, содержащей открытоцепной кислотный фрагмент.

Синтезированные гетероциклы планируется далее протестировать на наиболее значимые виды биологической активности, такие как противоопухолевая, противовирусная, антибактериальная и анальгетическая.

БЛАГОДАРНОСТИ

Аналитические исследования проводились с применением оборудования Центра коллективного использования «Спектроскопия и анализ органических соединений» при Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 21-13-00390).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Куш Светлана Олеговна, ORCID ID: 0000-0002-7518-8998

Горяева Марина Валерьевна, ORCID ID: 0000-0002-7853-688X

Сурнина Елена Александровна, ORCID ID: 0000-0003-2961-6450

Бургарт Янина Валерьевна, ORCID ID: 0000-0001-6061-2410

Салютин Виктор Иванович, ORCID ID: 0000-0003-1976-7861

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zhu J., Bienayme H., *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH Weinheim, Germany, **2005**.
- Ganem. B. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 463–472. doi 10.1021/ar800214s
- Karnakar K., Ramesh K., Reddy K.H.V., Anil Kumar B.S.P., Nanubonula J.B., Nageswar Y.V.D. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 8978–8983. doi 10.1039/C5NJ01448D
- Gibadullina N.N., Latypova D.R., Novikov R.A., Tomilov Y.V., Dokicheva V.A. *Arkivoc* **2017**, 222–235. doi 10.24820/ark.5550190.p010.003
- Zhou L., Yuan F., Zhou Y., Duan W., Zhang M., Deng H., Song L. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 3761–3769. doi 10.1016/j.tet.2018.05.059
- Bhatt J.D., Patel T.S., Chudasama C.J., Patel K.D. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 3632–3640. doi 10.1002/slct.201702285
- Dayakar C., Raju B.C., *ChemistrySelect*, **2018**, *3*, 9388–9392. doi 10.1002/slct.201801430
- Du X.-X., Zi Q.-X., Wu Y.-M., Jin Y., Lin J., Yan S.-J. *Green Chem.* **2019**, *21*, 1505–1516. doi 10.1039/C8GC03698E
- Бургарт Я.В., Кузюева О.Г., Прядеина М.В., Каппе С.О., Салютин В.И. *ЖОрХ*, **2001**, *37*, 915–926. [Burgart Ya.V., Kuzueva O.G., Pryadeina M.V., Kappe C.O., Saloutin V.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 869–880.] doi 10.1023/A:1012473901354
- Shashi R., Prasad N.L., Begum N.S. *J. Struct. Chem.* **2020**, *61*, 938–947. doi 10.1134/s0022476620060141.
- Goryaeva M.V., Kushch S.O., Khudina O.G., Burgart Ya.V., Ezhikova M.A., Kodess M.I., Slepukhin P.A., Volobueva A.S., Slita A.V., Esaulkova I.L., Misiurina M.A., Zarubaev V.V., Saloutin V.I. *J. Fluor. Chem.* **2021**, *241*, 109686. doi 10.1016/j.jfluchem.2020.109686
- Kushch S.O., Goryaeva M.V., Burgart Ya.V., Ezhikova M.A., Kodess M.I., Slepukhin P.A., Saloutin V.I. *Asian J. Org. Chem.*, **2022**, *11*, e202100709. doi 10.1002/ajoc.202100709
- Smith R.L., Barrett R. J., Sanders-Bush E., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1995**, *275*, 1050–1057.
- Meltzer H.Y., Simonovic M., Gudelsky G.A. *Eur. J. Pharmacol.* **1983**, *92*, 83–89. doi 10.1016/0014-2999(83)90111-5
- Awouters F., Vermeire J., Smeyers F., Vermote P., Van Beek R., Niemegeers C.J.E. *Drug. Dev. Res.* **1986**, *8*, 95–102. doi 10.1002/ddr.430080112
- Yanagihara Y., Kasai H., Kawashima T., Shida T. *Jpn. J. Pharmacol.* **1988**, *48*, 91–101. doi 10.1254/jjp.48.91
- Shakhidoyatov K.M., Elmuradov B. Z., *Chem. Nat. Compd.* **2014**, *50*, 781–800. doi 10.1007/s10600-014-1086-6
- Kshirsagar U.A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9336–9352. doi 10.1039/c5ob01379h
- Jeffries B., Wang Z., Graton J., Holland S.D., Brind T., Greenwood R.D.R., Le Questel J.Y., Scott J.S., Chiarparrin E., Linclau B. *J. Med. Chem.*, **2018**, *61*, 10602–10618. doi 10.1021/acs.jmedchem.8b01222
- Преч Э., Бюльманн Ф., Аффольтер К., *Определение строения органических соединений*, пер. с англ. Б.Н. Тарасевича, Мир, Бином, Лаборатория знаний, Москва, **2006**. doi 10.1007/978-3-662-04201-4
- Hill R.K., Carlson R.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2772–2773. doi 10.1021/ja01090a054
- Atkinson, R. S. *J. Chem. Soc. D.* **1969**, *13*, 735. doi 10.1039/c2969000735a
- Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726
- Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Cryst. Phys.* **2008**, *64*, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930

Multicomponent Cyclizations of Ethyl Trifluoroacetoacetate with Acetaldehyde and 1,3-Diamines to Heteroannulated Pyridines

S. O. Kushch, M. V. Goryaeva*, E. A. Surnina, Ya. V. Burgart, and V. I. Saloutin

*Postovsky Institute of Organic Synthesis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
ul. S. Kovalevskoy 22/20, Ekaterinburg, 620108 Russia
e-mail: pmv@ios.uran.ru; marinavgoryaeva@gmail.com

Received August 4, 2022; revised August 15, 2022; accepted August 17, 2022

A four-component approach was developed for the synthesis of *cis*- and *trans*-diastereomeric partially hydrogenated pyrido[1,2-*a*]pyrimidines and pyrido[2,1-*b*]quinazolines based on the cyclization of ethyl trifluoroacetoacetate with two acetaldehyde molecules and 1,3-diaminopropane or 2-aminomethylaniline. The zwitterionic salt of tetrahydropyrimidine was isolated as a by-product from the reaction with 1,3-diaminopropane. And from the reaction with 2-aminomethylaniline 7-hydroxy-7-(trifluoromethyl)-5,5*a*,6,7,8,11-hexahydro-9*H*-pyrido[2,1-*b*]quinazolin-9-one was obtained as a result of the participation of one aldehyde molecule. The diastereomeric structure of the synthesized heterocycles was established on the basis of ¹H, ¹⁹F, ¹³C NMR spectroscopy and XRD. A mechanism for the formation of new heteroannulated pyridines was proposed.

Keywords: ethyl trifluoroacetoacetate, acetaldehyde, 1,3-diamines, pyrido[1,2-*a*]pyrimidines, pyrido[2,1-*b*]quinazolines, multicomponent cyclization

СИНТЕЗ И СПЕКТРАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ЙОДЗАМЕЩЕННЫХ КРАСИТЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ СОЛЕЙ БЕНЗОТИАЗОЛИЯ

©2024 г. И. А. Малахов^{a, b}, Н. А. Орлова^{a, *}, В. В. Шелковников^{a, c}, Е. В. Васильев^a,
А. А. Чернонос^d

^a ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова»
Сибирского отделения Российской академии наук,
Россия, 630090 Новосибирск, просп. Акад. Лаврентьева, 9

^b ФГБОУ ВПО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»,
Россия, 630090 Новосибирск, ул. Пирогова, 1

^c ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный технический университет»,
Россия, 630073 Новосибирск, просп. К. Маркса, 20

^d ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН,
Россия, 630090 Новосибирск, просп. Акад. Лаврентьева, 8
*e-mail: ona20083@mail.ru

Поступила в редакцию 09.08.2022 г.

После доработки 20.08.2022 г.

Принята к публикации 21.08.2022 г.

Синтезирован ряд новых тиакарбоцианиновых красителей стирилового типа, содержащих атомы йода в донорном и/или акцепторном блоке молекулы красителя. Исследованы спектральные характеристики полученных красителей в области синглет-синглетного S_0-S_1 и синглет-триплетного S_0-T_1 переходов. Введение атомов йода в структуры красителей приводит к батохромному сдвигу максимума поглощения, независимо от положения йода в молекуле. Для красителей, содержащих 2 и более атомов йода, выявляется слабоинтенсивное длинноволновое плечо поглощения в области от 650 до 1000 нм, которое соответствует синглет-триплетному поглощению.

Ключевые слова: йодзамещенные тиакарбоцианины, стирилы, соли бензотиазолия, электронные спектры поглощения

DOI: 10.31857/S0514749224010126, EDN: EMMKMB

ВВЕДЕНИЕ

Красители на основе солей бензотиазолия, в том числе стирилы, применяются в качестве сенсibilизаторов в фоточувствительных композициях [1] и в биохимии, например, в качестве соединений-репортёров, связанных с нуклеотидами ДНК [2]. Особый интерес представляет возможность использования катионных бензотиазольных красителей в области фотодинамической терапии (ФДТ) в качестве фотогенераторов синглетного кислорода. Наряду с известными фотосенсибилизаторами

генерации синглетного кислорода на основе тетрапиррольных структур типа хлоринов [3], изучаются катионные цианиновые красители [4]. Исследование фотохимических свойств катионных красителей обрело новый стимул в результате возможности их встраивания в структуры целевой транспортной системы доставки, например, такой как пептиды, проникающие в клетку [5], что увеличивает селективность терапевтического эффекта. Поиск новых сенсibilизаторов и изучение их фотохимических свойств проводится среди скварилиевых цианиновых красителей бензотиазольного

ряда, поскольку они имеют поглощение в спектральном терапевтическом окне 600–1000 нм [6]. Для связывания с белками, с бычьим и человеческим сывороточным альбумином разработан метод синтеза [7] некоторых скварилиевых цианиновых красителей с бензотиазольными катионными гетероциклами.

В случае сенсibilизированной ФДТ инактивация опухолевых клеток происходит прямым цитотоксическим агентом — синглетным кислородом [4]. Одним из методов повышения эффективности фотогенерации синглетного кислорода является введение в структуру красителя-сенсibilизатора атома йода [8, 9]. Известно, что присутствие атомов йода в структуре молекулы приводит к появлению эффекта «тяжелого атома», за счет которого увеличивается вероятность интеркомбинационной $S-T$ конверсии перехода в возбужденном состоянии красителя, что приводит к увеличению квантового выхода синглетного кислорода.

Введение тяжелого атома также должно приводить к повышению вероятности прямого возбуждения S_0-T_1 перехода [10] и к возможности реализовать сенсibilизированную генерацию синглетного кислорода в терапевтическом окне даже для тех красителей, у которых область основного разрешенного перехода гипсохромно сдвинута относительно терапевтического окна.

В данной работе представлен синтез цианиновых красителей стирилового типа, содержащих различное количество атомов йода в донорном и/или акцепторном блоке, на основе катионных солей бензотиазолия (СБТ) с длинноцепочечными

алкильными фрагментами. Получены и сопоставлены спектральные характеристики синтезированных красителей в области основного разрешенного S_0-S_1 и запрещенного S_0-T_1 перехода в зависимости от количества введенных атомов йода.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез красителей тиакарбоцианинового ряда, содержащих в своей структуре атомы йода, включает получение йодзамещенных бензотиазолов, их алкилирование и последующее взаимодействие полученных солей бензотиазолия с альдегидами ароматического или гетероциклического ряда, в том числе йодсодержащими.

Реакцией диазотирования 5-амино-2-метилбензотиазола (**1**) и последующего замещения диазогруппы на йод получен 5-йод-2-метилбензотиазол (**2**) (схема 1) [11].

При получении дийодзамещенного 2-метилбензотиазола мы основывались на данных литературы [12], описывающих йодирование аминоксильных бензотиазола монохлоридом йода; при этом атомы йода находились в *o*-положении к аминогруппе. Попытка йодирования бензотиазола **1** двукратным мольным избытком ICl не привела к желаемому результату: в реакционной смеси обнаружено только исходное соединение **1** и смолообразные побочные продукты. Изомерный 6-амино-2-метилбензотиазол (**3**) в этих условиях образует 6-амино-7-йод-2-метилбензотиазол (**4**), который далее превращали в 6,7-дийод-2-метилбензотиазол (**5**) реакцией диазотирования (схема 2).

Схема 1

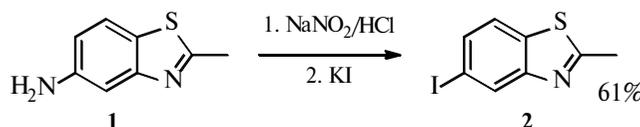
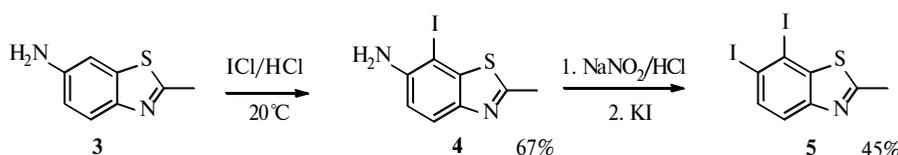


Схема 2



Бензотиазол **5** был получен ранее [13] в следовых количествах, наряду с целевым 2-метил-4,5,6,7-тетрайодбензотиазолом (**6**), при йодировании 2-метилбензотиазола элементарным йодом в серной кислоте. Предлагаемый нами подход позволяет получать дийодированный бензотиазол **5** в препаративных количествах. Мы синтезировали также соединение **6** по методике [13] для его последующего алкилирования.

Получение солей 3-алкил-2-метилбензотиазолия, содержащих алкильные остатки длиной от C₁₀ до C₁₈, описано нами ранее [14]. Алкилирование проводили при нагревании производных бензотиазола с эфирами *n*-хлорбензолсульфокислоты без растворителя, получили соответствующие *n*-хлорбензолсульфонаты. Нами были выбраны производные додецилового спирта — коммерчески доступного реагента, повышающего растворимость красителей; органический анион также улучшает растворимость. Моно- и дийодзамещенные бензотиазолы **2** и **5** превращали в соответствующие соли **7** и **8** по методу [14] нагреванием с додециловым эфиром *n*-хлорбензолсульфокислоты (**9**) в распла-

ве при 130°C (схема 3). Соль 2-метил-4,5,6,7-тетрайодбензотиазолия **10** не удалось получить из соединения **6** ни в вышеописанных условиях, ни в ДМСО при 170°C, так как исходный бензотиазол **6** разлагался с выделением йода.

В качестве донорных блоков в синтезе стиролов были использованы 4-диметиламинобензальдегид и 5-(метилтио)тиофен-2-карбоксальдегид (**11**), а также продукт йодирования последнего — 4-йод-5-(метилтио)тиофен-2-карбоксальдегид (**12**) (схема 4). Производные тиофена дают длинноволновый сдвиг максимума поглощения целевого красителя относительно производных бензальдегида.

Целевыми продуктами в данной работе являются красители, содержащие атомы йода в различных фрагментах молекулы. Конденсацию солей бензотиазолия с альдегидами проводили в уксусном ангидриде при 100–110°C. Нами синтезированы 2 серии йодзамещенных тиакарбоцианинов с одинаковым строением донорного фрагмента (соединения **14–16** и **17–21**).

Схема 3

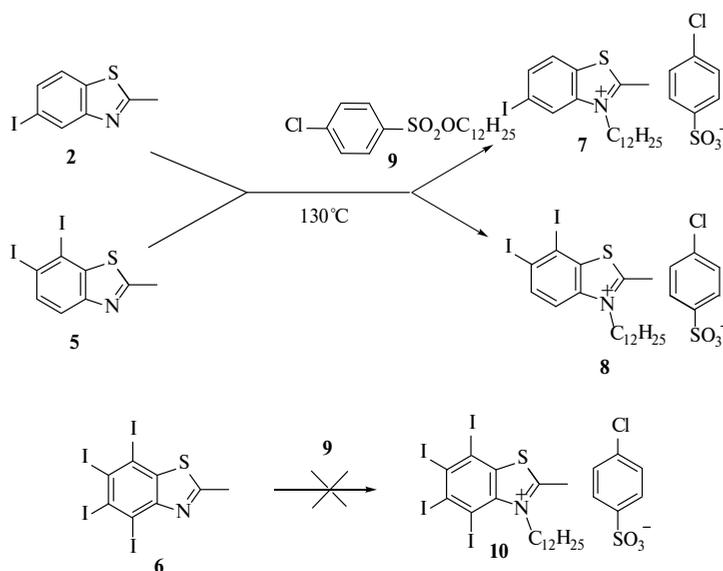
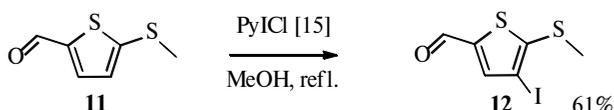


Схема 4



Конденсацией 4-диметиламинобенальдегида с солями бензотиазолия **7** и **8**, а также с солью **13**, не содержащей йода, синтезированы красители, содержащие до 2 атомов йода в карбоциклическом фрагменте (схема 5).

Альдегиды ряда тиофена — 5-(метилтио)тиофен-2-карбоксальдегид (**11**) и 4-йод-5-(метилтио)тиофен-2-карбоксальдегид (**12**) — вводили в реакцию с солями бензотиазолия **7**, **8**, **13** в тех же условиях; получили серию из 5 красителей, структуры которых приведены на рис. 1.

Структуры известных соединений устанавливали сравнением температур плавления и данных спектров ¹H ЯМР с литературными данными. Строение вновь полученных соединений определяли по данным спектров ПМР. Структуры соединений **5** и **12** подтверждали данными масс-спектров высокого разрешения, масс-спектрометрический ана-

лиз катионных фрагментов солей бензотиазолия **7**, **8**, **13** и красителей **14–21** осуществляли методом MALDI-TOF. Спектры ¹H ЯМР синтезированных солей бензотиазолия и тиакробоцианинов соответствуют их структурам. Так, в области ароматических протонов имеются сигналы, принадлежащие протонам бензотиазольного фрагмента, система *AB E*-расположенных протонов двойной связи с константой спин-спинового взаимодействия (КССВ) ~15 Гц, а также сигналы 2 систем *AB*, принадлежащих *para*-фениленовым протонам альдегидного фрагмента и аниона. В спектрах производных тиофена присутствуют в слабом поле 2 дублета с характерной КССВ ~4 Гц или синглет (для йодированного фрагмента). В области ~4.5 м.д. наблюдается мультиплет протонов группы CH₂ при заряженном гетероциклическом атоме азота. Сигналы остальных метиленовых и метильных групп регистрируются в сильном поле.

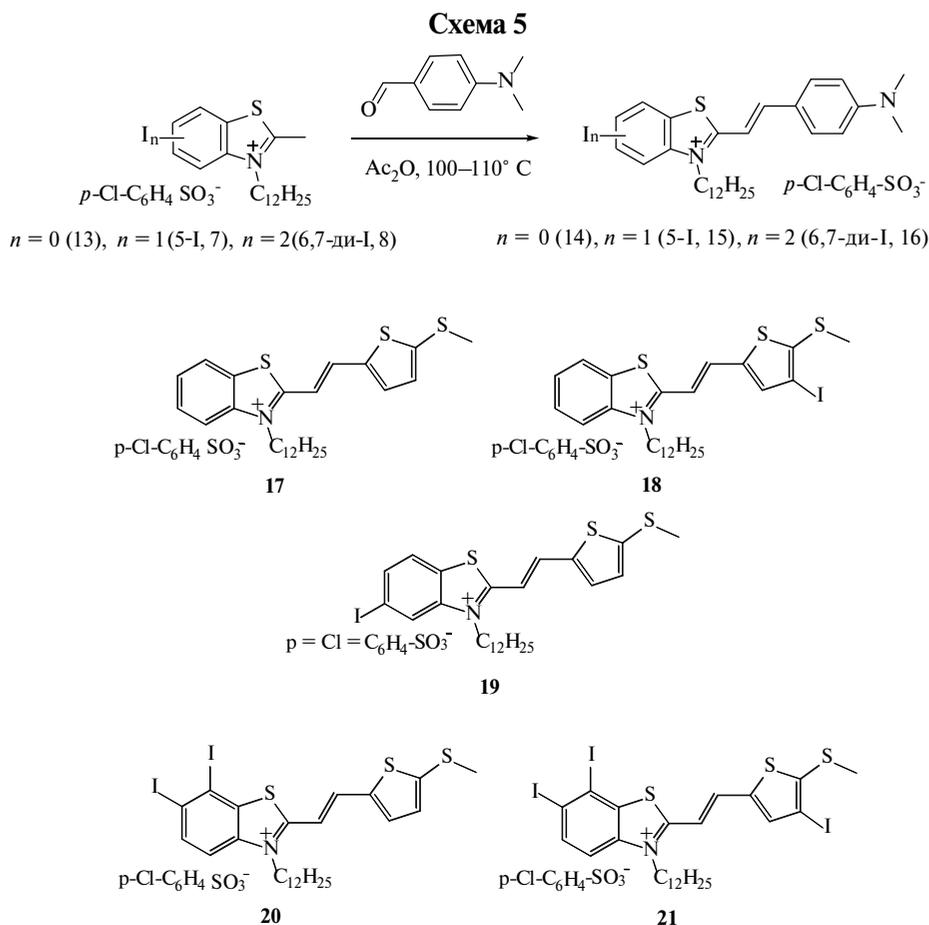


Рис. 1. Йодзамещенные красители **17–21** с 5-(метилтио)тиенильным донорным фрагментом

Для всех синтезированных красителей зарегистрированы электронные спектры поглощения (ЭСП) (рис. 2–5). Положение длинноволновых максимумов зависит от строения как донорной, так и акцепторной частей молекулы красителя.

Спектры поглощения красителей в области основного перехода представлены на рис. 2, 3. Спектральные характеристики полученных красителей

14–21 приведены в таблице. Введение атомов йода в акцепторную часть СБТ с диметиламинобензильденовой донорной частью батохромно сдвигает максимум поглощения в последовательности СБТ: 542 нм (соединение **14**); 559 нм (соединение **15**); 570 нм (соединение **16**). Этот сдвиг ожидаемо соответствует увеличению акцепторного характера бензотиазольного кольца по мере введения йода

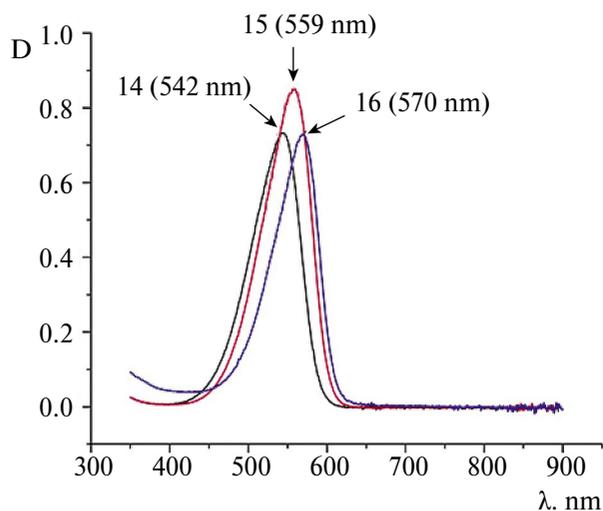


Рис. 2. ЭСП диметиламинобензильденсодержащих красителей **14–16** в хлороформе (основной переход)

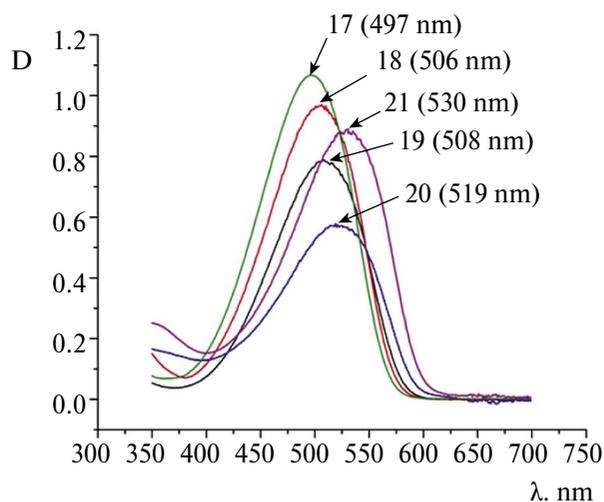


Рис. 3. ЭСП 5-(метилтио)тиофениленсодержащих красителей **17–21** в хлороформе (основной переход)

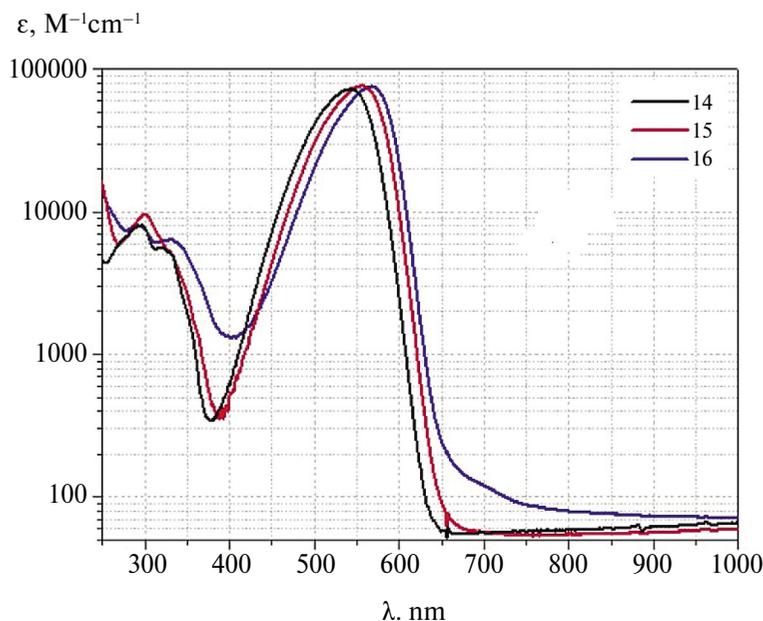


Рис. 4. Спектральные кривые молярной экстинкции 4-(диметиламино)бензильденсодержащих красителей **14–16** в ацетонитриле, представленные в логарифмической шкале ординат

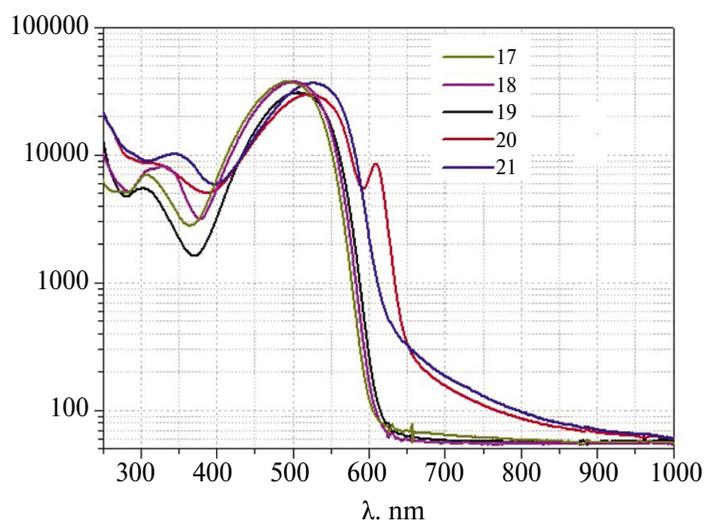


Рис. 5. Спектральные кривые молярной экстинкции 5-(метилтио)тиофениленсодержащих красителей **17–21** в ацетонитриле, представленные в логарифмической шкале ординат

как акцептора. Аналогичные сдвиги максимума поглощения при введении атомов йода в акцепторную часть проявляются и для тиофениленсодержащих СБТ: 497 нм (соединение **17**); 508 нм (соединение **19**); 519 нм (соединение **20**). Интересно, что введение йода в донорную часть тиофениленсодержащих красителей также увеличивает батохромный сдвиг поглощения.

Для выявления запрещённого S_0-T_1 перехода спектры красителей представлены на рис 4, 5 в логарифмическом масштабе по оси ординат. Для красителей, содержащих в качестве заместителей 2 и более атомов йода, отчётливо проявляется слабоинтенсивное длинноволновое плечо поглощения в широкой области от 650 до 1000 нм, которое

соответствует синглет-триплетному поглощению. Сила осциллятора данного перехода на 3–4 порядка меньше, чем для основного перехода. Выявить однозначно максимум запрещённого перехода на фоне спада спектральной линии поглощения основного перехода затруднительно. Представление спектра в логарифмической шкале по оси ординат позволяет определить положение максимума S_0-T_1 перехода в окрестности 700 нм. Для соединений с одним атомом йода и без него интенсивность запрещённого перехода недостаточна для проявления в спектрах поглощения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Физико-химические исследования полученных соединений проводились в Химическом исслед-

Таблица. Коэффициенты экстинкции йодсодержащих красителей **14–21** в максимуме поглощения основного S_0-S_1 перехода и вблизи максимума поглощения запрещённого S_0-T_1 перехода в ацетонитриле

Соединение	$\lambda_{\text{макс}}$, нм	$\varepsilon (S_0-S_1)$, $M^{-1}cm^{-1}$	λ , нм	$\varepsilon (S_0-T_1)$, $M^{-1}cm^{-1}$
14	542	7.3×10^5	700	55
15	556	7.7×10^5	700	56
16	566	7.6×10^5	700	120
17	497	3.7×10^5	700	65
18	500	3.7×10^5	700	56
19	505	3.1×10^5	700	59
20	522	3.0×10^5	700	157
21	526	3.7×10^5	700	187

довательском центре коллективного пользования СО РАН (НИОХ СО РАН, г. Новосибирск). Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборах фирмы Bruker (Германия) AV-300, AV-400 и DRX-500, в качестве внутренних стандартов использовали остаточные протоны растворителей — CHCl_3 (химический сдвиг 7.24 м.д.) и $\text{DMCO}-d_6$ (химический сдвиг 2.50 м.д.). Химические сдвиги ЯМР ^1H приведены в м.д. от ТМС. ЭСП регистрировали на спектрофотометре Hewlett Packard 8453. Масс-спектры высокого разрешения получены на приборе DFS Thermo Fisher Scientific (США) в режиме прямого ввода, энергия ионизации 70 эВ. Масс-спектры катионных фрагментов солей и красителей получены методом MALDI-TOF на приборе Autoflex Speed MALDI-TOF "Bruker Daltonic" (Германия) в режиме положительного отраженного иона, частота лазера — 1000 Гц, ускоряющее напряжение — 19 кВ. Температуру плавления определяли на приборе SMP30 ("Bibby Scientific Ltd", Великобритания).

Коммерческие реактивы 5-амино-2-метилбензотиазол дигидрохлорид 97% (Aldrich), 6-амино-2-метилбензотиазол 98% (Aldrich), 5-(метилтио)тиофен-2-карбоксальдегид 98% (Alfa Aesar), монохлорид йода 95% (ICI) использованы без дополнительной очистки.

5-Йод-2-метилбензотиазол (2) получен по методу [11], т.пл. 82–84°C (83–85°C [11]).

6-Амино-7-йод-2-метилбензотиазол (4). Раствор 1.50 г (10 ммоль) монохлорида йода в смеси $\text{HCl}_{\text{конц.}}-\text{H}_2\text{O}$ (2 : 6 мл) порционно прибавляли к раствору 1.31 г (8 ммоль) 6-амино-2-метилбензотиазола (3) в $\text{HCl}-\text{H}_2\text{O}$ (1 : 12 мл). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 1 ч, затем нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 , выпавший осадок отфильтровывали. Выход 1.56 г (67%), т.пл. 119–121°C (118–120°C [13]). Данные спектра ЯМР ^1H соответствуют приведенным в литературе [13].

6,7-Дийод-2-метилбензотиазол (5). К охлажденному до 0°C раствору 1.24 г (4.2 ммоль) 6-амино-7-йод-2-метилбензотиазола (4) в смеси 10 мл воды и 10 мл конц. HCl по каплям прибавляли раствор 0.70 г (10 ммоль) нитрита натрия в 2 мл воды, перемешивали 1 ч при 0–5°C. К смеси прибавляли по каплям при этой температуре раствор 1.66 г (10 ммоль)

йодистого калия в 3.5 мл воды. Через 30 мин убрали охлаждающую баню и перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Реакционную массу разбавляли 100 мл хлористого метилена, промывали насыщенным раствором пиросульфата натрия и водой, сушили CaCl_2 , растворитель отгоняли в вакууме. Остаток хроматографировали на SiO_2 , элюент — хлористый метилен. Первая светло-желтая фракция — исходный бензотиазол **4**. Собирали вторую светло-коричневую фракцию. Выход 0.78 г (45%), кремевый порошок, т.пл. 152–154°C (осаждение из бензола гексаном) (180–183°C [13]). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 7.85 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц), 7.59 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц), 2.80 с (3H , CH_3). Найдено: $[M]^+$ 400.8226. $\text{C}_8\text{H}_5\text{NI}_2\text{S}$. Вычислено: M 400.8227.

Алкилирование бензотиазолов 2, 5, 6. *Общая методика*. Соответствующий бензотиазол и додециловый эфир 4-хлорбензолсульфоновой кислоты (9) в мольном соотношении 1:1.5 помещали в круглодонную колбу и нагревали с перемешиванием в течение 5 ч при 130°C. Реакционную массу обрабатывали как указано ниже.

4-Хлорбензолсульфонат 3-додecil-5-йод-2-метилбензотиазол-3-ия (7) получали из 0.60 г (2.2 ммоль) бензотиазола (2) и 1.20 г (3.3 ммоль) сульфозэфира 9. Реакционную массу охлаждали, промывали ~100 мл диэтилового эфира и 5 мл ацетонитрила. Выход 0.49 г (35%), порошок светло-коричневого цвета, т.пл. 118–121°C. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.87 т (3H , CH_3 , J 6.8 Гц), 1.15–1.45 м (18H , 9CH_2), 1.78–1.88 м (2H , CH_2), 3.30 с (3H , CH_3), 4.71 т (2H , $\text{N}-\text{CH}_2$, J 7.3 Гц), 7.60, 7.20 (оба д, по 2H , $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.83–7.93 м (2H , $\text{H}_{\text{аром}}$), 8.12 (с, 1H , $\text{H}_{\text{аром}}$). Найдено: $[M]^+$ 444.11. $[\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{INS}]^+$. Вычислено: M^+ 444.12.

4-Хлорбензолсульфонат 3-додecil-6,7-дийод-2-метилбензотиазол-3-ия (8) получали из 0.40 г (1.0 ммоль) бензотиазола (5) и 0.54 г (1.5 ммоль) сульфозэфира 9. Реакционную массу охлаждали, промывали диэтиловым эфиром, продукт растворяли в ДМФА и осаждали диэтиловым эфиром. Выход 0.20 г (26%), светло-коричневый порошок, т.разл. ~210°C. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 0.86 т (3H , CH_3 , J 6.1 Гц). 1.12–1.45 с (18H , 9CH_2), 1.71–1.87 м (2H , CH_2), 3.20 с (3H , CH_3), 4.63 т (2H , $\text{N}-\text{CH}_2$, J 7.6 Гц), 7.37 д, 7.58 д (по $2\text{H}_{\text{аром}}$,
ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ТОМ 60 № 1 2024

8.1 Гц), 8.15 д, 8.31 д (по $1H_{\text{аром}}$, J 8.8 Гц). Найдено: $[M]^+$ 569.93. $[C_{20}H_{30}I_2NS]^+$. Вычислено: M^+ 570.02.

4-Йод-5-(метилтио)тиофен-2-карбоксальдегид (12). К раствору 0.27 г (1.7 ммоль) 5-(метилтио)тиофен-2-карбоксальдегида (**11**) в 10 мл метанола прибавляли 0.86 г (3.5 ммоль) йодхлорида пиридина [15]. Реакционную смесь кипятили 3 ч с обратным холодильником, охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду. Продукт экстрагировали хлористым метиленом, экстракт сушили $CaCl_2$, растворитель удаляли в вакууме. Твердый остаток растворяли в бензоле и хроматографировали на колонке с SiO_2 , элюент — смесь бензол–хлороформ, 9 : 1 (об.). Выход 0.3 г (61%), светло-желтые пластинки, т.пл. 125–128°C. ИК спектр (KBr), cm^{-1} : 1650 (C=O). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 2.63 с (3H, SCH₃), 7.64 с (1H_{тиофена}), 9.67 с (1H, CHO). Найдено: $[M]^+$ 283.8821. $C_6H_5O_1I_1S_2$. Вычислено: M^+ 283.8819.

Синтез красителей 14-21. Общая методика. В коническую колбу емкостью 5 мл помещали соль бензотиазолия, приливали 1 мл уксусного ангидрида и прибавляли соответствующий альдегид. Реакционную смесь перемешивали при 110–120°C от 1 до 5 ч. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром до прекращения окрашивания эфира.

4-Хлорбензолсульфонат (E)-2-[4-(диметиламино)стирил]-3-додecilбензо[d]тиазол-3-ия (14) получали из 0.20 г (0.39 ммоль) соли бензотиазолия **13** и 0.07 г (0.43 ммоль) 4-диметиламинобензальдегида в 1 мл уксусного ангидрида. Смесь перемешивали 2 ч при 110°C и обрабатывали по общей методике. Выход 0.25 г (94%), темно-красный порошок, т.пл. 218–220°C. ЭСП ($CHCl_3$), λ_{max} , нм (lg ϵ): 542 (4.86). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 0.84 т (3H, CH₃, J 6.7 Гц), 1.08–1.38 м (18H, 9CH₂), 1.70–1.81 м (2H, CH₂), 3.07 с (6H, N(CH₃)₂), 4.65 т (2H, N–CH₂, J 7.2 Гц), 6.46 д (2H, H_{аром}, J 8.6 Гц), 7.54–7.64 м (2H, CH=, 1H_{аром}), 7.67–7.82 м (5H, CH=, 4H_{аром}), 7.29 д, 7.93 д (по 2H, H_{аром}, J 8.0 Гц). Найдено: $[M]^+$ 449.18. $[C_{29}H_{41}I_2S]^+$. Вычислено: M^+ 449.30.

4-Хлорбензолсульфонат (E)-2-[4-(диметиламино)стирил]-3-додecil-5-йодбензо[d]тиазол-3-ия (15) получали из 0.15 г (0.22 ммоль) соли бензотиазолия **7** и 0.04 г (0.24 ммоль) 4-диметиламинобензальде-

гида в 1 мл уксусного ангидрида, перемешивали 2 ч при 110°C. Смесь охлаждали и обрабатывали по общей методике. Выход 0.18 г (84%), порошок красного цвета, т.пл. 205–208°C. ЭСП ($CHCl_3$), λ_{max} , нм (lg ϵ): 559 (4.91). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 0.84 т (3H, CH₃, J 6.7 Гц), 1.08–1.38 м (18H, 9CH₂), 1.70–1.81 м (2H, CH₂), 3.07 с (6H, N(CH₃)₂), 4.65 т (2H, N–CH₂, J 7.2 Гц), 6.46 д (2H_{аром}, J 8.6 Гц), 7.54–7.64 м (2H, CH=, 1H_{аром}), 7.67–7.82 м (5H, CH=, 4H_{аром}), 7.29 д, 7.93 д (по 2H_{аром}, J 8.0 Гц). Найдено: $[M]^+$ 617.17. $[C_{32}H_{46}IN_2S]^+$. Вычислено: M^+ 617.24.

4-Хлорбензолсульфонат (E)-2-[4-(диметиламино)стирил]-3-додecil-6,7-дийодбензо[d]тиазол-3-ия (16) получали из 0.20 г (0.25 ммоль) соли бензотиазолия **8** и 0.04 г (0.27 ммоль) 4-диметиламинобензальдегида в 1 мл уксусного ангидрида, перемешивали 2 ч при 110°C. Смесь обрабатывали по общей методике. Выход 0.23 г (84%), темно-красный порошок, т.пл. 127–130°C. ЭСП ($CHCl_3$), λ_{max} , нм (lg ϵ): 570 (4.86). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 0.84 т (3H, CH₃, J 6.8 Гц), 1.10–1.28 м (16H, 8CH₂), 1.29–1.39 м (2H, CH₂), 1.78–1.87 м (2H, CH₂), 3.10 с (6H, N(CH₃)₂), 4.85 т (2H, N–CH₂, J 7.1 Гц), 6.60 д (2H_{аром}, J 8.7 Гц), 7.22 д (2H_{аром}, J 8.3 Гц), 7.67 д, 7.76 д (по 1H, CH=CH, J 14.9 Гц), 7.78–7.85 м (4H_{аром}), 7.47 д, 7.97 д (по 1H_{аром}, J 8.8 Гц). Найдено: $[M]^+$ 701.05. $[C_{29}H_{39}I_2N_2S]^+$. Вычислено: M^+ 701.09.

4-Хлорбензолсульфонат (E)-3-додecil-2-{2-[5-(метилтио)тиофен-2-ил]винил}бензо[d]тиазол-3-ия (17) получали из 0.15 г (0.29 ммоль) соли бензотиазолия **13** и 0.05 г (0.33 ммоль) 5-(метилтио)тиофен-2-карбоксальдегида (**11**) нагреванием в 1 мл уксусного ангидрида при 110°C в течение 4 ч. Обычной обработкой получали порошок светло-красного цвета, выход 0.12 г (63%), т.пл. 146–148°C. ЭСП ($CHCl_3$), λ_{max} , нм (lg ϵ): 497 (4.63). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 0.84 т (3H, CH₃, J 6.5 Гц), 1.06–1.45 м (18H, 9CH₂), 1.82–1.88 м (2H, CH₂), 2.60 с (3H, SCH₃), 4.84 т (2H, N–CH₂, J 7.3 Гц), 7.57 т, 7.66 т (по 1H_{аром}, J 7.7 Гц), 6.80 д, 7.70 д (по 1H_{тиофен}, J 4.2 Гц), 7.25 д, 7.85 д (по 2H_{аром}, J 8.3 Гц), 7.73 д, 8.04 д (по 1H_{аром}, J 8.2 Гц), 7.37 д, 8.10 д (по 1H, CH=CH, J 15.1 Гц). Найдено: $[M]^+$ 458.10. $[C_{26}H_{36}NS_3]^+$. Вычислено: M^+ 458.20.

4-Хлорбензолсульфоат (E)-3-додecil-2-{2-[4-йод-5-(метилтио)тиофен-2-ил]винил}бензо[d]-тиазол-3-ия (18) получали из 0.13 г (0.26 ммоль) соли

бензотиазолия **13** и 0.10 г (0.33 ммоль) 4-йод-5-(метилтио)тиофен-2-карбоксальдегида (**12**) в 1 мл уксусного ангидрида, перемешивали 4.5 ч при 110°C. Полученный обычной обработкой краситель осаждали из ацетонитрила диэтиловым эфиром. Выход 0.09 г (60%), красный порошок, т.пл. 158–160°C. ЭСП (CHCl₃): λ_{max}, нм (lg ε): 506 (4.58). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 0.84 т (3H, CH₃, J 6.8 Гц), 1.11–1.37 м (18H, 9CH₂), 1.76–1.86 м (2H, CH₂), 2.60 с (3H, SCH₃), 4.89 т (2H, N–CH₂, J 7.4 Гц), 7.54–7.64 м (2H, CH=, 1H_{аром}), 7.64–7.74 м (3H, 1H_{тиофена}, 2H_{аром}), 7.29 д, 7.90 д (по 2H_{аром}, J 8.3 Гц), 8.01 д (1H_{аром}, J 8.0 Гц), 8.09 д (1H, CH=, J 15.2 Гц). Найдено: [M]⁺ 584.03. [C₂₆H₃₅INS₃]⁺. Вычислено: M⁺ 584.10.

4-Хлорбензолсульфонат (E)-3-додецил-5-йод-2-{2-[5-(метилтио)тиофен-2-ил]винил}бензо[d]тиазол-3-ия (19) получали из 0.15 г (0.24 ммоль) соли бензотиазолия **7** и 0.04 г (0.26 ммоль) 5-(метилтио)тиофен-2-карбоксальдегида (**11**) в 1 мл уксусного ангидрида перемешиванием при 110°C в течение 2 ч. Выход 0.12 г (87%), красный порошок, т.пл. 163–165°C. ЭСП (CHCl₃): λ_{max}, нм (lg ε): 508 (4.60). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 0.85 т (3H, CH₃, J 6.6 Гц), 1.05–1.45 м (18H, 9CH₂), 1.67–1.82 м (2H, CH₂), 2.60 с (3H, SCH₃), 4.75 т (2H, N–CH₂, J 7.4 Гц), 7.20–7.39 м (3H_{аром}), 7.64 д, 7.67 д (по 1H, 2H_{тиофена}, J 4.0 Гц), 7.30–7.90 м (5H, 4H_{аром}, CH=), 8.12 д (1H, CH=, J 14.7 Гц). Найдено: [M]⁺ 584.03. [C₂₆H₃₅INS₃]⁺. Вычислено: M⁺ 584.10.

4-Хлорбензолсульфонат (E)-3-додецил-6,7-дийод-2-{2-[5-(метилтио)тиофен-2-ил]винил}бензо[d]тиазол-3-ия (20) получали из 0.20 г (0.25 ммоль) соли бензотиазолия **8** и 0.04 г (0.26 ммоль) альдегида **11** в 1 мл уксусного ангидрида, перемешивали 4 ч при 110°C, обрабатывали по общей методике. Выход 0.24 г (79%), красный порошок, т.пл. 168–170°C. ЭСП (CHCl₃): λ_{max}, нм (lg ε): 519 (4.34). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 0.85 т (3H, CH₃, J 6.8 Гц), 1.08–1.39 м (18H, 9CH₂), 1.77–1.89 м (2H, CH₂), 2.64 с (3H, SCH₃), 4.89 т (2H, N–CH₂, J 7.1 Гц), 7.20 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.43 д (1H, CH=, J 15.1 Гц), 7.61 д (1H_{аром}, J 8.8 Гц), 7.71 д (2H, H_{аром}, J 7.4 Гц), 7.73 д, 6.89 д (по 1H_{тиофена}, J 4.2 Гц), 7.98–8.04 м (2H, =CH, 1H_{аром}). Найдено: [M]⁺ 709.90. [C₂₆H₃₄I₂NS₃]⁺. Вычислено: M⁺ 709.99.

4-Хлорбензолсульфонат (E)-3-додецил-6,7-дийод-2-{2-[4-йод-5-(метилтио)тиофен-2-ил]винил}бензо[d]тиазол-3-ия (21) получали из 0.20 г (0.25 ммоль) соли бензотиазолия **8** и 0.07 г (0.26 ммоль) 4-йод-5-(метилтио)тиофен-2-карбоксальдегида (**12**) в 1 мл уксусного ангидрида в течение 5 ч при 110°C. Выход 0.24 г (79%), темно-красный порошок, т.пл. 130–135°C. ЭСП (CHCl₃), λ_{max}, нм (lg ε): 430 (4.55). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 0.84 т (3H, CH₃, J 6.9 Гц), 1.02–1.40 м (18H, 9CH₂), 1.76–1.84 м (2H, CH₂), 2.65 с (3H, SCH₃), 4.91 т (2H, N–CH₂, J 7.2 Гц), 7.22 м (2H, H_{аром}), 7.51–7.60 м (2H, CH=, H_{аром}), 7.78–7.71 м (3H, H_{тиофен}, 2H_{аром}), 8.03 д (1H, H_{аром}, J 8.8 Гц), 8.11 д (1H, CH=, J 15.1 Гц). Найдено: [M]⁺ 835.80. [C₂₆H₃₃I₃NS₃]⁺. Вычислено: M⁺ 835.89.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированы 2 серии йодсодержащих тиакробоцианинов конденсацией *n*-хлорбензолсульфонатов 3-додецил-5-йод- и 3-додецил-6,7-дийод-2-метилбензотиазолия с 4-диметиламинобензальдегидом и 5-(метилтио)тиофен-2-карбоксальдегидом, а также с 4-йод-5-(метилтио)тиофен-2-карбоксальдегидом. Исследованы спектральные характеристики полученных красителей. Введение атомов йода в акцепторную часть батрохромо сдвигает максимум поглощения в соответствии с увеличением акцепторного характера бензотиазольного кольца. Атомы йода в донорной части тиофениленсодержащих красителей также приводят к красному сдвигу поглощения. Для красителей, содержащих 2 и более атомов йода, выявляется длинноволновое плечо поглощения в области 650–1000 нм, которое соответствует синглет-триплетному поглощению. Для соединений с одним атомом йода и без него интенсивность запрещенного перехода недостаточна для проявления в спектрах поглощения.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Химическому исследовательскому центру коллективного пользования СО РАН (НИОХ СО РАН, г. Новосибирск) за проведение спектральных и аналитических измерений.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке базового бюджетного финансирования НИОХ СО РАН (проект № 021053107078-3-1.4.1). MALDI-TOF масс-спектрометрический анализ выполнен при частичной финансовой поддержке базового бюджетного финансирования ИХБФМ СО РАН (проект № 121031300045-2).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kabatc J., Jurek K. *Colloid. Polym. Sci.* **2014**, *292*, 3157–3168. doi 10.1007/s00396-014-3343-4
2. Choi J.K., D'Urso A., Trauernicht M., Shabbir-Hussain M., Holmes A.E., Balaz M. *Int. J. Mol. Sci.* **2011**, *12*, 8052–8062. doi 10.3390/ijms12118052
3. Кострюкова Л.В., Плютинская А.Д., Панкратов А.А., Короткевич Е.И., Прозоровский В.Н., Тихонова Е.Г., Торховская Т.И., Терешкина Ю.А. *Биомед. хим.* **2019**, *65*, 507–512. [Kostryukova L.V., Plyutinskaya A.D., Pankratov A.A., Korotkevich E.I., Prozorovskiy, V.N., Tikhonova E.G., Torkhovskaya T.I., Teryoshkina Yu.A., *Biochemistry (Moscow) Supplement. Ser. B: Biomed. Chem.* **2020**, *14*, 174–179.] doi 10.1134/S1990750820020080
4. Ormond A.B., Freeman H.S. *Materials.* **2013**, *6*, 817–840. doi 10.3390/ma6030817
5. Ser J., Lee J.Y., Kim Y.H., Cho H. *Int. J. Nanomed.* **2020**, *15*, 5803–5811. doi 10.2147/IJN.S254881
6. Friães S., Lima E., Boto R.E., Ferreira D., Fernandes J.R., Ferreira L.F.V., Silva A.M., Reis L.V. *Appl. Sci.* **2019**, *9*, 5414–5433. doi 10.3390/app9245414
7. Martins T.D., Pacheco M.L., Boto R.E., Almeida P., Farinha J.P.S., Reis L.V. *Dyes Pigments.* **2017**, *147*, 120–129. doi 10.1016/j.dyepig.2017.07.070
8. Santos P.F., Reis L.V., Duarte I., Serrano J.P., Almeida P., Oliveira A.S., Ferreira L.F.V. *Helv. Chim. Acta.* **2005**, *88*, 1135–1143. doi 10.1002/hlca.200590084
9. Arunkumar E., Sudeep P.K., Kamat P.V., Nolla B.C., Smith B.D. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 677–683. doi 10.1039/B616224J
10. Шелковников В.В., Пен Е.Ф., Ковалевский В.И., Васильев Е.В., Русских В.В., Герасимова Т.Н. *Оптика и спектроскопия.* **2004**, *97*, 1034–1042. [Shelkovnikov V.V., Kovalevskii V.I., Vasil'ev E.V., Russkikh V.V., Gerasimova T.N., Pen E.F. *Optics and Spectroscopy.* **2004**, *97*, 970–977.] doi 10.1134/1.1843960
11. Salvador M.A., Reis L.V., Almeida P., Santos P.F. *Tetrahedron.* **2008**, *64*, 299–303. doi 10.1016/j.tet.2007.11.004
12. Racané L., Čičak H., Mihalić Z., Karminski-Zamola G., Tralić-Kulenović V. *Tetrahedron.* **2011**, *67*, 2760–2767. doi 10.1016/j.tet.2011.02.037
13. Nociarová J., Osuský P., Rakovský E., Georgiou D., Polyzos I., Fakis M., Hrobárik P. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 3460–3465. doi 10.1021/acs.orglett.1c00893
14. Орлова Н.А., Колчина Е.Ф., Шакиров М.М., Герасимова Т.Н., Шелковников В.В. *ЖОХ.* **2004**, *74*, 256–259. [Orlova N.A., Kolchina E.F., Shakirov M.M., Gerasimova T.N., Shelkovnikov V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 228–231.] doi 10.1023/B:RUJO.0000034946.67023.70
15. Khansole S.V., Mokle S.S., Sayyed M.A., Vibhute Y.B. *J. Chin. Chem. Soc.* **2008**, *55*, 871–874. doi 10.1002/jccs.200800130

Synthesis and Spectral Properties of Iodine-Substituted Dyes Based on Benzothiazolium Salts

I. A. Malakhov^{a, b}, N. A. Orlova^{a, *}, V. V. Shelkovnikov^{a, c}, E. V. Vasilyev^a, and A. A. Chernonosov^d

^a *N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, prosp. Lavrentieva 9, Novosibirsk, 630090 Russia*

^b *Novosibirsk National Research State University, ul. Pirogova 1, Novosibirsk, 630090 Russia*

^c *Novosibirsk State Technical University, prosp. K. Marksa 20, Novosibirsk, 630073 Russia*

^d *Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, prosp. Lavrentieva 8, Novosibirsk, 630090 Russia*

**e-mail: ona20083@mail.ru*

Received August 9, 2022; revised August 20, 2022; accepted August 21, 2022

Two series of new thiocarbocyanines with iodine atoms in the donor and/or acceptor block have been synthesized. The absorption spectra of the iodinated dyes in the region of singlet-singlet S_0-S_1 and singlet-triplet S_0-T_1 transitions are investigated. The introduction of iodine atoms into the dye structures leads to a red shift of the absorption maximum, regardless of the position of iodine in the molecule. For dyes with two or more iodine atoms, a low-intensity long-wave absorption shoulder in the region from 650 to 1000 nm is detected, which corresponds to singlet-triplet absorption.

Keywords: iodine-substituted thiocarbocyanines, styryles, benzothiazolium salts, electronic absorption spectra