

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

том 60
номер 11
2024



НАУКА
— 1727 —



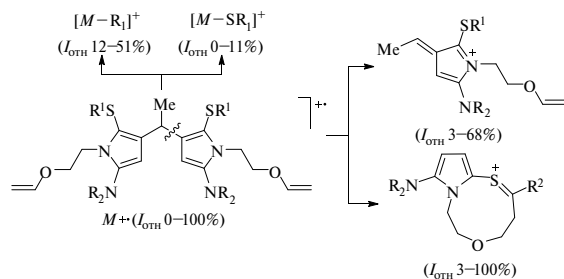
СОДЕРЖАНИЕ

Том 60, номер 11, 2024

Масс-спектры новых гетероциклов. XXVII. Исследование полизамещенных 4,4'-дипиррометанов методом электронной ионизации

Клыба Л.В., Санжеева Е.Р., Недоля Н.А., Тарасова О.А.

1091

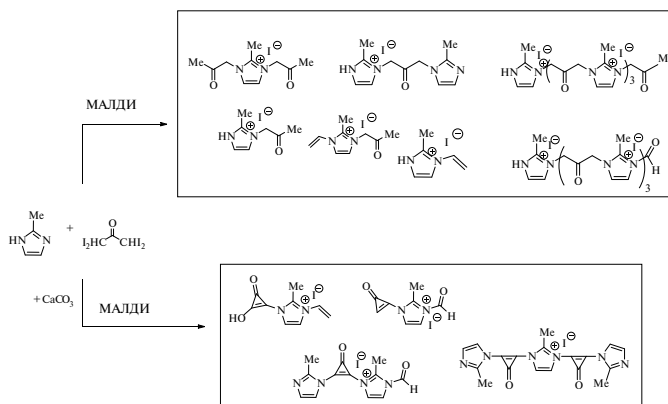


R = Et, R¹ = Me (1), R = Pr, R¹ = Me (2), R = Et, R¹ = Et (3), R = Et, R¹ = Bu (4),
 R = Et, R¹ = CH₂CHCH₂ (5) R = Et, R¹ = NCCH₂ (6), R = Pr, R¹ = HCCH₂ (7),
 R = Et, R¹ =  (8), R = Et, R¹ = MeOC(O)CH₂ (9)
 R² = H, Me, n-Pr, CH=CH₂, C=N, C=CH, CH(OCH₂)₂, C(O)OMe;

Изучение синтетического потенциала реакции алкилирования 2-метилимидазола с 1,1,3,3-тетраидпропан-2-оном методом МАЛДИ

Клыба Л.В., Санжеева Е.Р., Дорофеев И.А., Шагун В.А., Федорова Г.А.

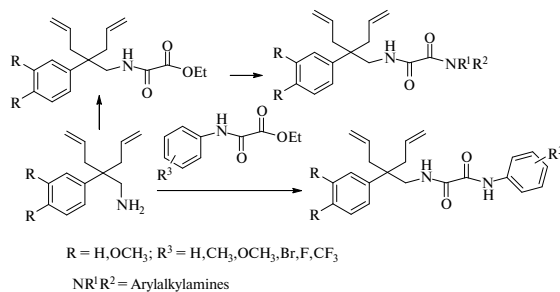
1101



Синтез и антиоксидантная активность N-замещенных диамидов на основе 2-аллил-2-арилпент-4-ен-1-амидов моноэтилового эфира щавелевой кислоты

Агекян А.А., Мкрян Г.Г., Степанян Г.В., Паносян Г.А., Пагутян Н.А., Гаспарян Г.В., Саргсян А.Б.

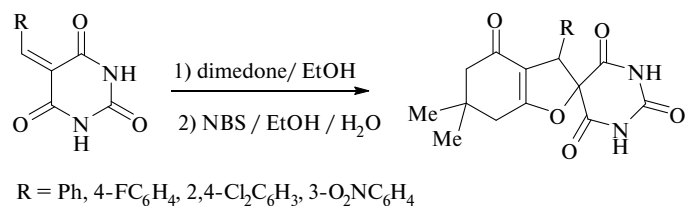
1112



Синтез функциональных производных спиро[1-бензофуран-2,5'-пиримидина]
на основе 5-арилиденбарбитуровых кислот

Андин А.Н., Энгельгардт М.А.

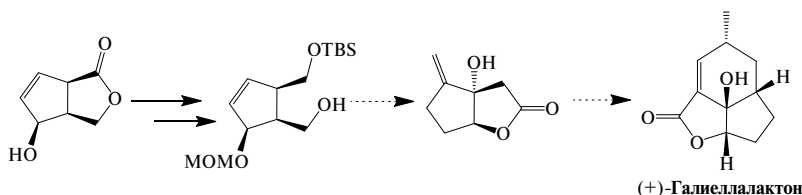
1120



Подходы к формированию ключевого 2-оксабицикло[3.3.0]октан-3-онового предшественника галиеллалактона

Гимазетдинов А.М., Загитов В.В., Макаев З.Р.

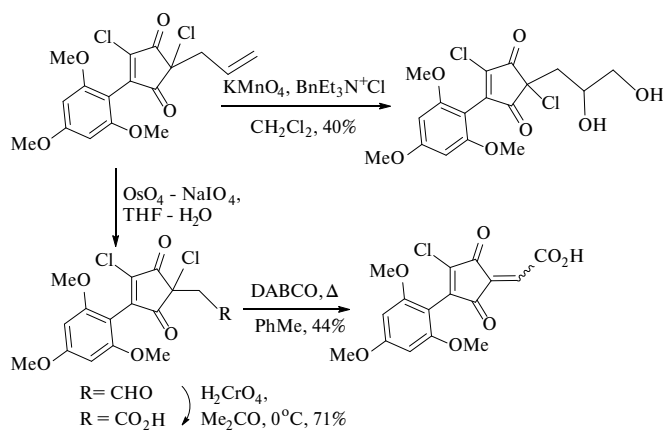
1125



Синтез производных карбометоксиметилиденциклопентендиона на основе реакций окислительного расщепления
аллильной двойной связи 2-аллил-2,4-дихлор-5-(2,4,6-триметоксифенил)циклопент-4-ен-1,3-диона

Егоров В.А., Хасанова Л.С., Гималова Ф.А., Мифтахов М.С.

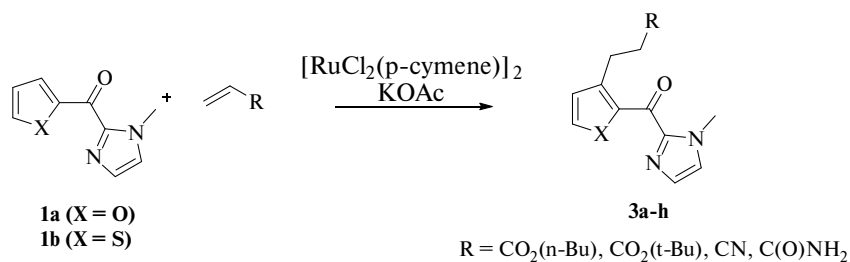
1137



Рутений-катализируемое C(3)-Н алкилирование фуранового (тиофенового) ядра
2-фурил- и тиофен-2-карбонил-1-метилимидазолов производными акриловой кислоты

Шепеленко К.Е., Гнатюк И.Г., Чернышев В.М.

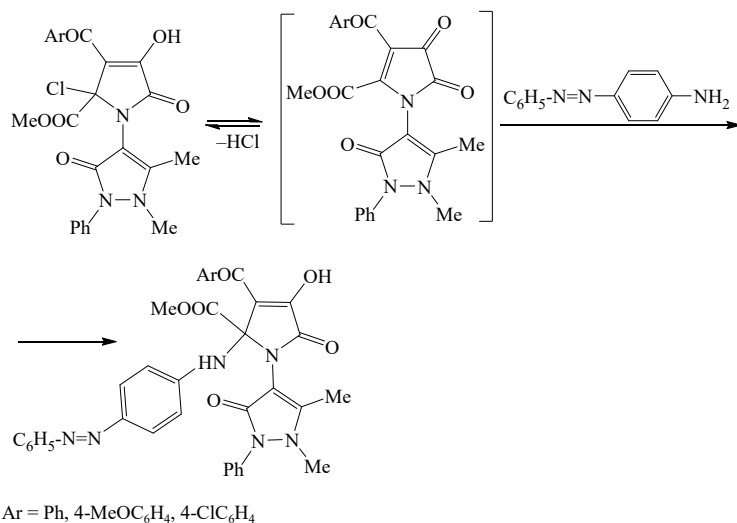
1142



Взаимодействие 4-ароил-1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-5-метоксикарбонил-1H-пиррол-2,3-дионов с 4-аминоазобензолом

Лядов В.А., Макрушин Д.Е., Денисламова Е.С., Масливец А.Н.

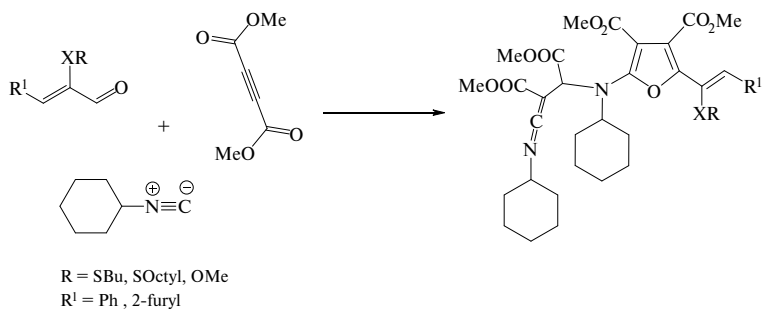
1150



Метод синтеза полизамещенных фуранов из α-замещенных 2-еналей

Федосеева В.Г., Верочкина Е.А., Ларина Л.И., Вчисло Н.В.

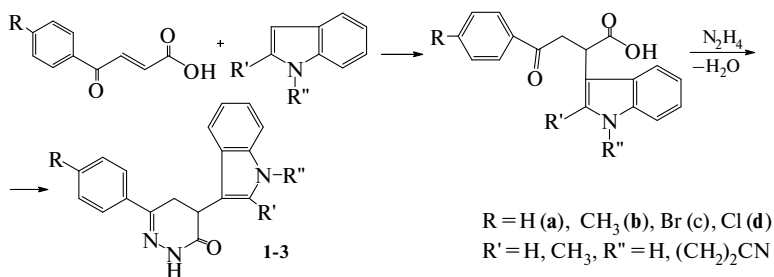
1154



Синтез и оценка нейротропной активности новых производных тетрагидропиридазин-3-онов

Хачикян Р.Дж., Овакимян З.Г., Паносян Г.А., Мирзоян Л.С., Пароникян Р.Г.

1159



1b (R=CH₃, R'=H, R''=H); **1c** (R=Br, R'=H, R''=H); **1d** (R=Cl, R'=H, R''=H);
2c (R=Br, R'=CH₃, R''=H); **3a** (R=H, R'=H, R''=C₂H₄CN); **3b** (R=CH₃, R'=H, R''=C₂H₄CN)

АВТОРЫ ВЫПУСКА

Агекян А.А.	1112	Ларина Л.И.	1154	Санжеева Е.Р.	1091
Андин А.Н.	1120	Лядов В.А.	1150	Санжеева Е.Р.	1101
Верочкина Е.А.	1154	Макаев З.Р.	1125	Саргсян А.Б.	1112
Вчисло Н.В.	1154	Макрушин Д.Е.	1150	Степанян Г.В.	1112
Гаспарян Г.В.	1112	Масливец А.Н.	1150	Тарасова О.А.	1091
Гимазетдинов А.М.	1125	Мирзоян Л.С.	1159	Федорова Г.А.	1101
Гималова Ф.А.	1137	Мифтахов М.С.	1137	Федосеева В.Г.	1154
Гнатюк И.Г.	1142	Мкрян Г.Г.	1112	Хасанова Л.С.	1137
Денисламова Е.С.	1150	Недоля Н.А.	1091	Хачикян Р.Дж.	1159
Дорофеев И.А.	1101	Овакимян З.Г.	1159	Чернышев В.М.	1142
Егоров В.А.	1137	Пагутян Н.А.	1112	Шагун В.А.	1101
Загитов В.В.	1125	Паносян Г.А.	1112	Шепеленко К.Е.	1142
Клыба Л.В.	1091	Паносян Г.А.	1159	Энгельгардт М.А.	1120
Клыба Л.В.	1101	Пароникян Р.Г.	1159		

МАСС-СПЕКТРЫ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ. XXVII. ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИЗАМЕЩЕННЫХ 4,4'-ДИПИРРОМЕТАНОВ МЕТОДОМ ЭЛЕКТРОННОЙ ИОНИЗАЦИИ

© 2024 г. Л. В. Клыба*, Е. Р. Санжеева, Н. А. Недоля, О. А. Тарасова

ФГБУН ФИЦ “Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН”,
Россия, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1
*e-mail: klyba@irioch.irk.ru

Поступила в редакцию 27.03.2024 г.

После доработки 11.04.2024 г.

Принята к публикации 13.04.2024 г.

Впервые изучены свойства ряда полизамещенных 4,4'-дипиррометанов, а именно 1,1'-бис{1-[2-(винилокси)этил]-2-амино-5-сульфанил-1*H*-пиррол-4-ил}этанов, синтезированных в одну препаративную стадию из пропаргиламинов, 2-(винилокси)этилизоотиоцианата и алкилирующих агентов, в условиях электронной ионизации (70 эВ). Исследуемые соединения образуют устойчивый молекулярный ион (за исключением 5,5'-ди[аллил-, пропаргил- и цианометил]сульфанил]дипиррометанов), первичная фрагментация которого протекает по 3 направлениям с образованием 4 ключевых катионов. Два направления связаны с разрывом связей C–S в сульфанильном заместителе и пиррольным циклом. В первом случае образуются ионы $[M - R^1]^+$, во втором – ионы $[M - SR^1]^+$. Третье направление обусловлено расщеплением связи C–C между пиррольным циклом и метиленовым мостиком, связывающим пиррольные циклы. При этом образуются 2 катиона, в масс-спектрах которых интенсивность пиков колеблется от 3 до 100% в зависимости от строения заместителей. Наивысшую интенсивность (до 100%) имеют пики катион-радикалов $[(M - R^1) - SR^1]^+$. Образующиеся осколочные ионы стабилизируются в результате циклизации с участием винилоксиэтильного заместителя.

Ключевые слова: 4,4'-дипиррометаны, электронная ионизация, масс-спектры, молекулярные ионы, фрагментация

DOI: 10.31857/S0514749224110011 EDN: QNHODA

ВВЕДЕНИЕ

Дипиррометаны занимают центральное место в ряду важнейших производных пиррола и находят широкое применение в качестве основных строительных блоков в синтезе различных функциональных порфиринов и их макроциклических аналогов (корролов, хлоринов, каликс[4]пирролов и др.) [2–6], а также красителей BODIPY [7], которые в настоящее время привлекают все большее внимание благодаря своим ценным свойствам (применяются в качестве хемосенсоров, фотосен-

сбилизаторов в фотодинамической терапии, флуоресцентных биометок, маркеров, лазерных сред, материалов для сверхбыстрого переноса заряда, интеркаляторов ДНК, а так же светоизлучающих диодов, нелинейной оптики датчиков, материалов с переносом заряда, солнечных элементов и др.) [7–11]. Кроме того, дипиррометаны и макроциклы на их основе используются в качестве фотосенсибилизаторов в фотодинамической терапии гиперпролиферативных заболеваний, например, рака и псориаза [12–15], мономеров для проводящих гомополимеров и сополимеров, в том числе с оптоэлектрохромными свойствами [16, 17], оптических датчиков, катализаторов [18, 19] и т.д.

*Сообщение XXVI см. [1].

Исключительная важность дипиррометанов способствует интенсивной разработке многочисленных стратегий их синтеза. Однако в основном все методы включают кислотно-катализируемую реакцию конденсации альдегида/кетона с пирролом или его производными, наиболее серьезным недостатком которой является необходимость использования большого избытка пиррола (вплоть до 100-кратного) [20].

Нами найден принципиально новый метод быстрой однореакторной самосборки полифункционализированных 4,4'-дипиррометанов, а именно 1,1'-бис{1-[2-(винилокси)этил]-2-амино-5-сульфанил-1*H*-пиррол-4-ил}этанов **1–9** из пропаргиламинов, 2-(винилокси)этилизоотиоцианата и алкилирующих агентов в суперосновной среде (схема 1) [21]. В настоящей работе в продолжение исследований масс-спектров новых классов функционализированных пирролов [22–27] впервые изучен распад 4,4'-дипиррометанов **1–9** в условиях электронной ионизации (70 эВ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью исследуемых соединений **1–9** является наличие в их структуре большого числа гетероатомов (от 8 до 12) и функциональных заместителей: 1-[2-(винилокси)этильных], 2-амино- и 5-[(алкил-, аллил-, пропаргил-, цианометил-, 1,3-диоксоланилметил- и алкилацетил)сульфанильных], которые могут оказывать существенное влияние как на направление распада молекулярного и осколочных ионов, так и на их стабильность.

Из представленных в табл. 1 данных видно, что фрагментация как молекулярного, так и осколочных ионов находится в прогнозируемой сильной зависимости от строения заместителей, преимущественно сульфанильных. Поэтому интенсивность пиков ионов колеблется в очень широком интервале

— от 0 (когда пик соответствующего иона отсутствует) до 100%.

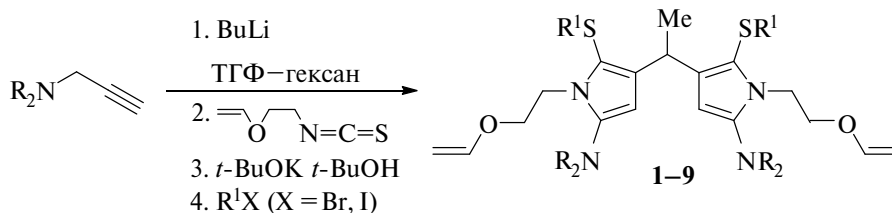
При ионизации электронами 5,5'-ди(алкилсульфанил)- и 5,5'-ди[(1,3-диоксоланилметил)сульфанил]замещенные дипиррометаны (**1–4** и **8** соответственно) образуют устойчивый молекулярный ион ($I_{\text{отн}}$ 49–100%). В то же время в масс-спектрах 5,5'-ди[(аллил-, пропаргил- и цианометил)сульфанил]дипиррометанов **5–7** пик молекулярного иона отсутствует. Интенсивность пика молекулярного иона дипиррометана **9**, содержащего метил(сульфанил)ацетатные заместители, составляет 11% (табл. 1).

Распад молекулярного иона соединений **1–9** при электронной ионизации является общим и характеризуется образованием 4 ключевых катионов. Первые 2 из них связаны с разрывом связи C–S и с образованием иона $[M - R^1]^+$ (ион **A**, $I_{\text{отн}}$ 12–51%) и минорного иона $[M - SR^1]^+$ (ион **B**, $I_{\text{отн}}$ 4–11%) (кроме соединений **3–6** и **9**). Другие 2 катиона образуются при разрыве связи C–C между пиррольным циклом и метиленовым мостиком, соединяющим пиррольные циклы (ионы **C** и **D**, схема 2, табл. 1).

Дальнейший распад иона **A** связан с отрывом второй группы SR^1 , а иона **B** — с выбросом радикала R^1 , что приводит к общему иону **E** ($I_{\text{отн}}$ 30–100%) с последующим элиминированием последним метильного радикала [ион **F** ($I_{\text{отн}}$ 9–100%), схема 3]. При этом образуются ионы (кроме соединения **7**), пики которых в масс-спектрах обладают максимальной или высокой интенсивностью (схема 3, табл. 1).

Поскольку образование иона **B** для соединений **3–6** и **9** нехарактерно, то присутствие в их спектрах высокоинтенсивных пиков иона **E**, очевидно, обусловлено вкладом иона $[A - SR^1]^+$ (схема 3, табл. 1).

Схема 1



$R = \text{Et}$, $R^1 = \text{Me}$ (**1**), $R = \text{Pr}$, $R^1 = \text{Me}$ (**2**), $R = \text{Et}$, $R^1 = \text{Et}$ (**3**), $R = \text{Et}$, $R^1 = \text{Bu}$ (**4**),

$R = \text{Et}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{CHCH}_2$ (**5**), $R = \text{Et}$, $R^1 = \text{NCCH}_2$ (**6**), $R = \text{Pr}$, $R^1 = \text{HC}\equiv\text{CCH}_2$ (**7**),

$R = \text{Et}$, $R^1 = \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array} \text{CH}_2$ (**8**), $R = \text{Et}$, $R^1 = \text{MeOC(O)CH}_2$ (**9**)

Схема 2

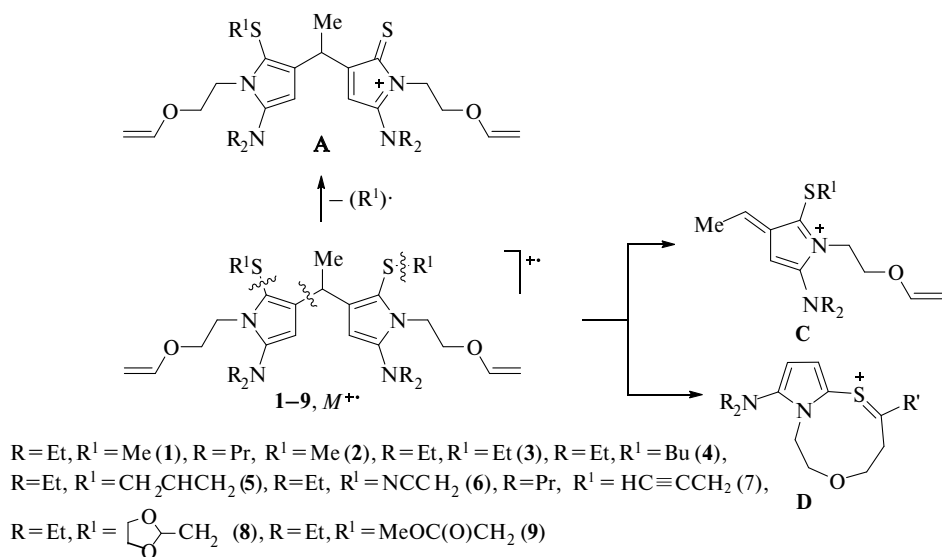


Схема 3

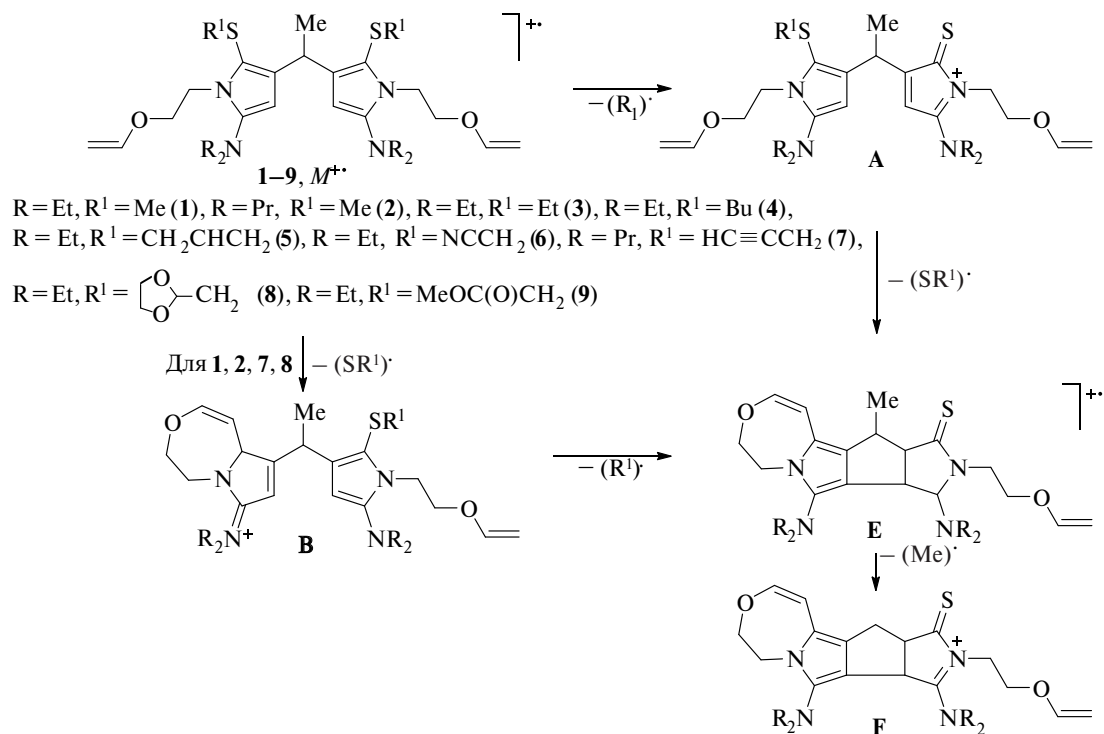


Таблица 1. Молекулярные и основные характеристические ионы в масс-спектрах дипиррометанов **1–9** (ионизация электронами, 70 эВ)

Ион	Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
$M^{+\bullet}$	534 (100)	590 (92)	562 (57)	618 (68)	586 (–)	584 (–)	638 (–)	678 (49)	650 (11)
$[M - R^1]^+$, A	519 (12)	575 (19)	533 (22)	561 (23)	545 (51)	544 (50)	599 (25)	591 (21)	577 (39)
$[M - SR^1]^+$, B	487 (8)	543 (11)	501 (–)	529 (–)	513 (–)	512 (–)	567 (7)	559 (4)	545 (–)
C	281 (7)	309 (9)	295 (10)	323 (8)	307 (31)	306 (5)	333 (68)	353 (3)	339 (17)
D	253 (12)	281 (16)	267 (57)	295 (14)	279 (21)	278 (3)	305 (100)	325 (6)	311 (6)
$[B - SR^1]^{+\bullet}$	440 (12)	496 (15)	440 (–)	440 (5)	440 (–)	440 (–)	496 (–)	440 (7)	440 (–)
$[B - HSR^1]^+$	439 (9)	495 (10)	439 (–)	439 (8)	439 (–)	439 (–)	495 (–)	439 (6)	439 (9)
$[A - SR^1]^{+\bullet}$ и/или $[B - R^1]^{+\bullet}$, E	472 (89)	528 (100)	472 (100)	472 (100)	472 (69)	472 (71)	528 (30)	472 (100)	472 (100)
$[E - Me]^+$, F	457 (100)	513 (78)	457 (87)	457 (82)	457 (27)	457 (34)	513 (9)	457 (73)	457 (83)
$[A - (D + H)]^+$, G	267 (26)	295 (29)	267 (57)*	267 (37)	267 (17)	267 (16)	295 (12)	267 (45)	267 (62)

*По массе совпадает с ионом **D**.

Ранее [22] нами установлено, что при электронной ионизации 5-сульфанил-1-[2-(винилокси)этил]пиррол-2-аминов образующиеся катион-радикалы и катионы стабилизируются в результате циклизации винилоксиэтильного заместителя по атому серы или азота. Поскольку дипиррометаны **1–9** состоят из 2 молекул 5-сульфанил-1-[2-(винилокси)этил]пиррол-2-амин, связанных между собой метиленовым мостиком, то можно ожидать протекания аналогичного процесса и для исследуемых соединений **1–9**. То есть, образующиеся из них ионы могут стабилизироваться за счет формирования различных полициклических структур, отличающихся местом локализации заряда: на атоме серы (**A**¹), атомах азота пиррольного цикла (**A**², **A**³), аминного заместителя (**A**⁴, **A**⁵) и атоме кислорода винилоксиэтильного заместителя (**A**⁶). На схеме 4 представлены примеры наиболее вероятных продуктов циклизации иона **A**.

Внутримолекулярная циклизация ионов **A**, вероятно, обусловила высокую устойчивость поли-

циклических структур к дальнейшей деградации. Следует отметить еще один общий для всех исследуемых соединений **1–9** ион, образующийся из иона **A** при разрыве связи C–C между пиррольным циклом и метиленовым мостиком (с переносом протона), с m/z 267 ($I_{\text{отн}}$ 17–62%, R = Et) или m/z 295 ($I_{\text{отн}}$ 12–29%, R = *n*-Pr) (ион **G**, схема 5, табл. 1). Этот ион может также стабилизироваться в результате реакции циклизации с участием винилоксиэтильной группы, аналогично иону **A** (схема 5), чем объясняется высокая интенсивность его пика в спектрах.

Другие 2 иона **C** и **D**, образующиеся из молекулярного иона, вероятно, стабилизируются аналогично иону **A** (схемы 6 и 7).

Хотя и ионы **C** (схема 6), и ионы **D** (схема 7) способны циклизироваться с участием винилоксиэтильной группы, вклад образующихся бициклических структур из ионов **D** в полный ионный ток, по-видимому, больше, чем аналогичный вклад бицикли-

Схема 4

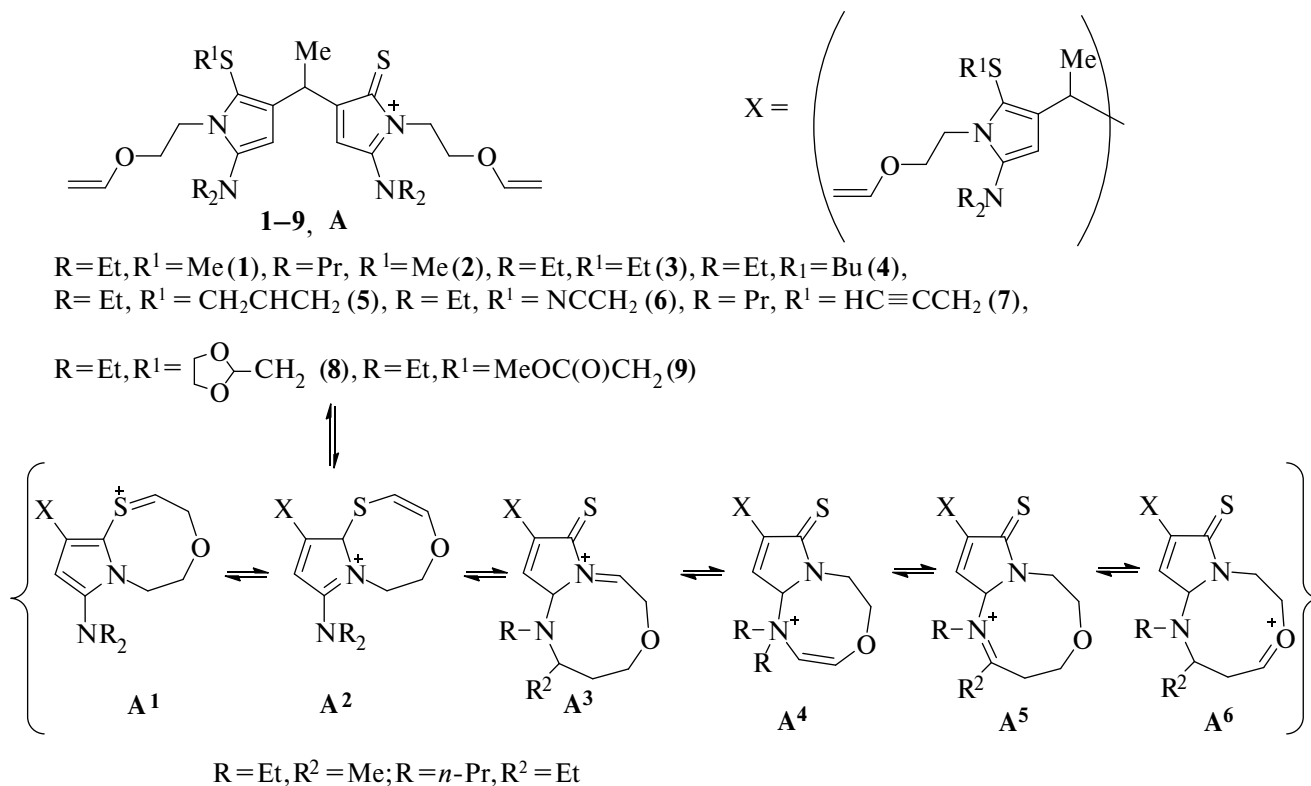
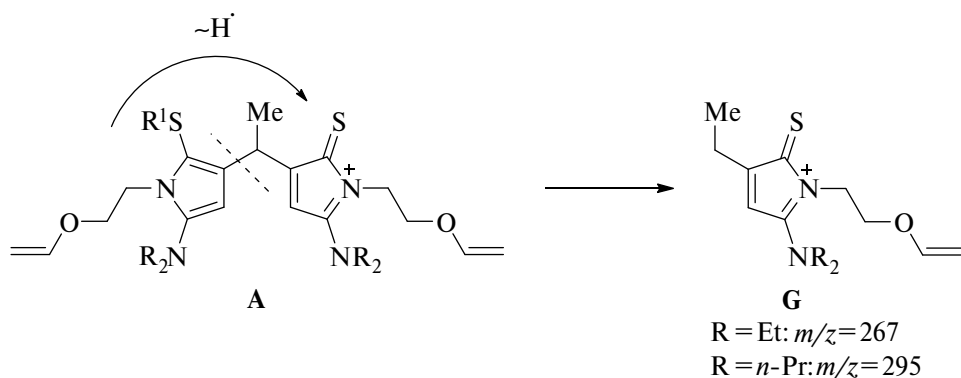


Схема 5



ческих структур из ионов С, что подтверждается более высокой интенсивностью пиков ионов D по сравнению с интенсивностью пиков ионов С (табл. 1). Серия осколочных ионов, образующихся при деградации 9-членного гетероцикла иона D с локализацией заряда на атоме серы, является общей для всех исследуемых соединений 1–9 (схема 8, табл. 2).

Следует отметить особый характер перераспределения интенсивностей пиков ионов при сохранении общей картины фрагментации молекулярного иона 5,5'-ди[(пропаргил)сульфанил]дипиррометана 7. В отличие от масс-спектров соединений 1–6, 8 и 9, в масс-спектре соединения 7 максимальной интенсивностью ($I_{\text{отн}} 100\%$) обладает пик иона D, а интенсивность пика иона С составляет 68% (табл. 1). Тогда как для остальных соединений ин-

Схема 6

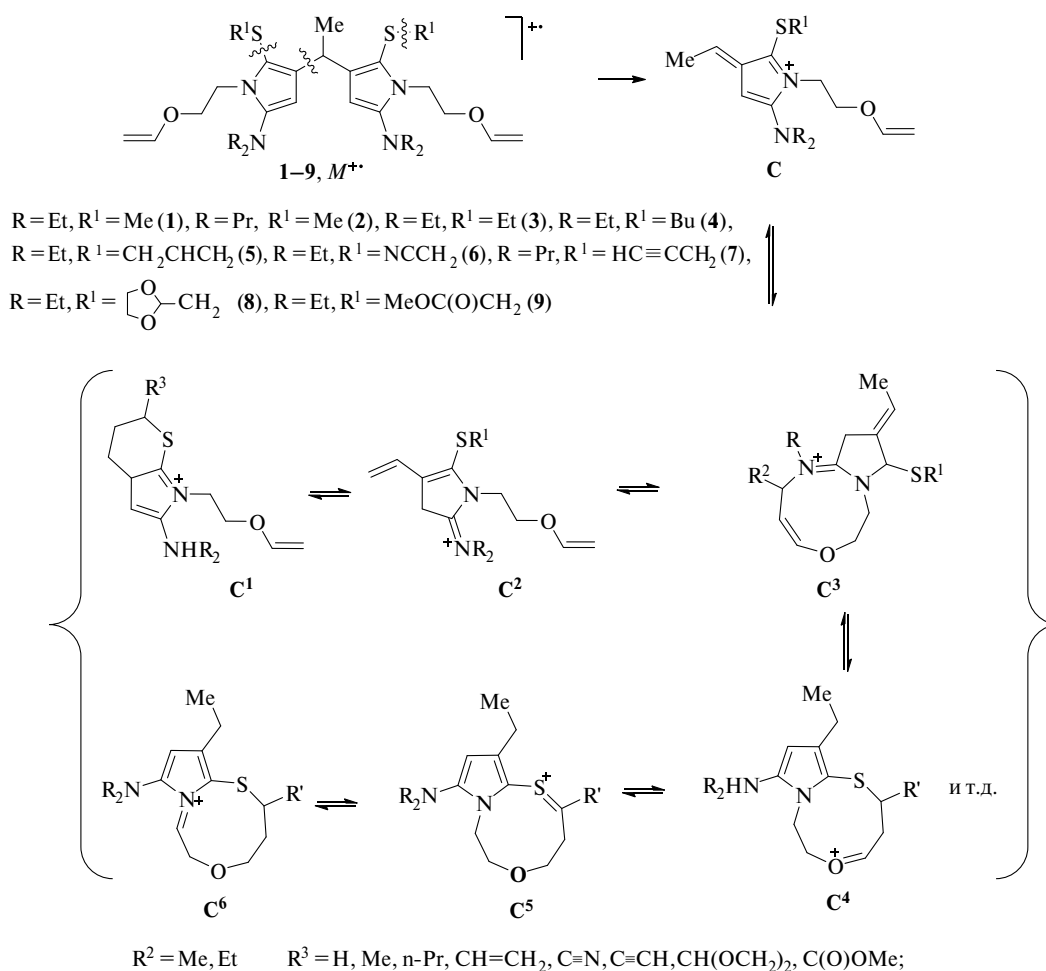


Схема 7

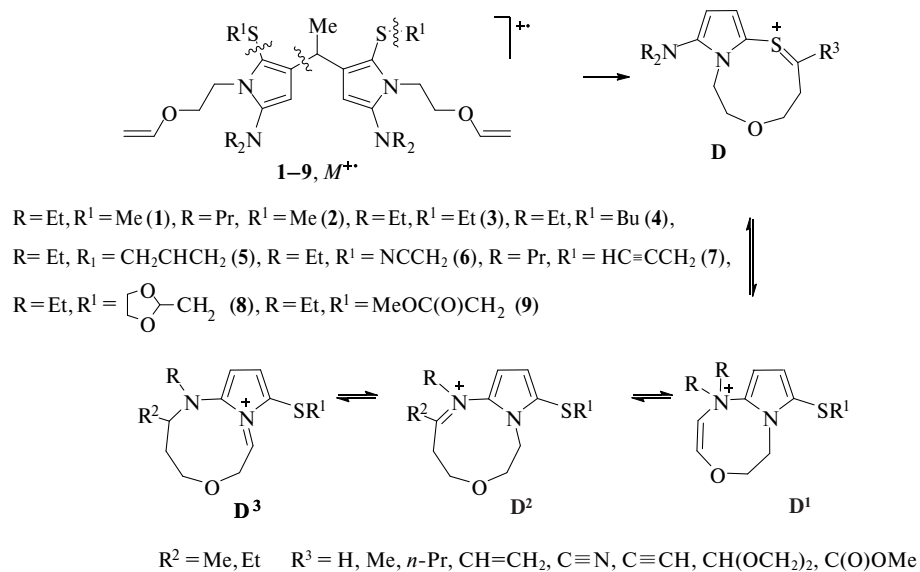
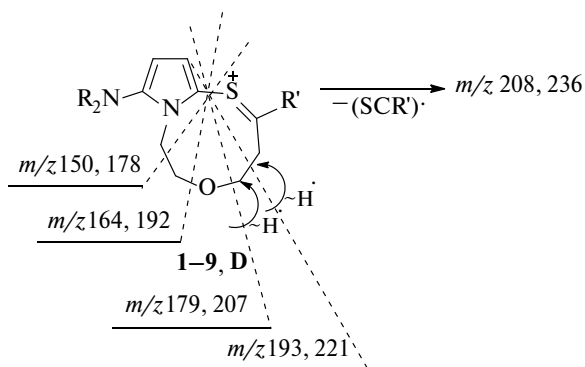


Схема 8



R = Et, *n*-Pr; R' = H, Me, *n*-Pr, CN, CH=CH₂, C≡CH, CH(OCH₃)₂, C(O)OMe

тенсивность пиков этих ионов составляет 3–57 и 3–31% соответственно (табл. 1). И напротив, интенсивность пиков ионов **Е** и **Г** для соединений **1–6**, **8** и **9** составляет 69–100 и 27–100% соот-

ветственно, а для соединения **7** — только 30 и 9% (табл. 1). Неожиданно высокую стабильность иона **D** для соединения **7** можно объяснить участием в реакции циклизации не только винилоксиэтильной, но и пропаргильной группы сульфанильного заместителя с образованием трициклического иона **D'**. Косвенным подтверждением данного предположения служит наличие в масс-спектре соединения **7** достаточно интенсивных пиков ионов $[\mathbf{D} - \text{C}_4\text{H}_6\text{O}]^+$ с m/z 235, $[\mathbf{D} - \text{C}_3\text{H}_6\text{O}]^+$ с m/z 247 и $[\mathbf{D} - \text{C}_2\text{H}_2\text{O}]^+$ с m/z 263, отсутствующих в спектрах других соединений (схема 9). Ион с m/z 263 совпадает по массе с ионом $[\mathbf{D} - \text{C}_2\text{H}_6]^+$.

Более низкая интенсивность пиков ионов **C** [кроме соединений **5** (m/z 307, $I_{\text{отн}}$ 31%) и **7** (m/z 333, $I_{\text{отн}}$ 68%)] по сравнению с интенсивностью пиков ионов **D**, а также отсутствие в спектрах пиков ионов значимой интенсивности, связанных с деградацией ионов **C** и **D**, вероятно, объясняется не только меньшим вкладом образующихся из них бициклических структур в полный ионный ток, но и легкостью перехода иона **C** в ион **D** (схема 10).

Схема 9

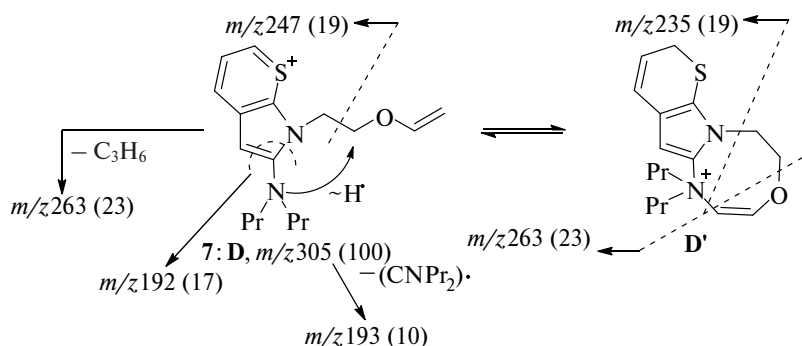
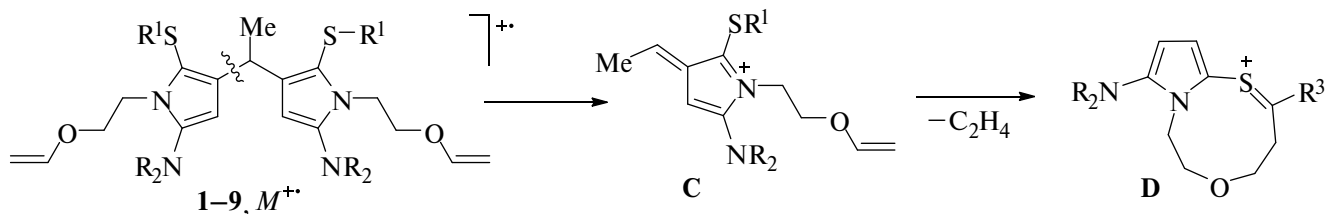


Схема 10



R=Et, R¹=Me (**1**), R=Pr, R¹=Me (**2**), R=Et, R¹=Et (**3**), R=Et, R¹=Bu (**4**),

R= Et, R¹ = CH₂CHCH₂ (**5**), R= Et, R¹ = NCCH₂ (**6**), R= Pr, R¹ = HC≡CCH₂ (**7**),

$$R=Et, R^1 = \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \text{CH}_2 \end{array} \quad (8), R=Et, R^1 = \text{MeOC(O)CH}_2 \quad (9)$$
$$R^3 = H, Me, n\text{-}Pr, CH=CH_2, C\equiv N, C\equiv CH, CH(OCH_2)_2, C(O)OMe$$

Таблица 2. Серия осколочных ионов, генерируемых из иона **D** при деградации 9-членного гетероцикла, исследуемых соединений **1–9**

Ион	Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %)								
	соединений								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
$[\mathbf{D} - \mathbf{R}^1\text{C}=\text{S}]^{+\cdot}$	208 (7)	236 (4)	208 (5)	208 (10)	208 (3)	208 (5)	236 (7)	208 (6)	208 (8)
$[\mathbf{D} - \mathbf{R}^1\text{C}(=\text{S})\text{Me}]^+$	193 (14)	221 (6)	193 (16)	193 (20)	193 (11)	193 (24)	221 (8)	193 (19)	193 (41)
$[\mathbf{D} - \mathbf{R}^1\text{C}(=\text{S})\text{Et}]^+$	179 (12)	207 (6)	179 (12)	179 (15)	179 (11)	179 (19)	207 (18)	179 (17)	179 (36)
$[\mathbf{D} - \mathbf{R}^1\text{C}(=\text{S})(\text{CH}_2)_2\text{O}]^{+\cdot}$	164 (17)	192 (3)	164 (15)	164 (20)	164 (11)	164 (24)	192 (16)	164 (15)	164 (33)
$[\mathbf{D} - \mathbf{R}^1\text{C}(=\text{S})(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2]^{+\cdot}$	150 (14)	178 (3)	150 (9)	150 (13)	150 (4)	150 (7)	178 (6)	150 (15)	150 (30)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Соединения **1–9** синтезированы по разработанной нами методике [21]. Масс-спектры положительных ионов электронной ионизации (70 эВ) исследуемых соединений **1–9** зарегистрированы на приборе Shimadzu GCMS-QP5050A (Япония) с системой прямого ввода образца DI-50 (масс-анализатор квадрупольный, диапазон детектируемых масс 34–850 Да). Температуру ионного источника и ввода образца подбирали так, чтобы обеспечить получение качественного масс-спектра, исключив при этом термическую деструкцию вещества.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При ионизации электронами 5,5'-ди(алкилсульфанил)- и 5,5'-ди[(1,3-диоксоланилметил)сульфанил]замещенные дипиррометаны (**1–4** и **8** соответственно) образуют устойчивый молекулярный ион ($I_{\text{отн}}$ 49–100%). В то же время в масс-спектрах 5,5'-ди[(аллил-, пропаргил- и цианометил-)сульфанил]дипиррометанов **5–7** пик молекулярного иона отсутствует. Интенсивность пика молекулярного иона дипиррометана **9**, содержащего метил(сульфанил)ацетатные заместители, составляет 11%. Распад молекулярного иона соединений **1–9** является общим и характеризуется образованием 4 ключевых катионов. Первые 2 из них связаны с разрывом связи C–S и образованием иона $[\mathbf{M} - \mathbf{R}^1]^+$ (ион **A**, $I_{\text{отн}}$ 12–51%) и минорного иона $[\mathbf{M} - \mathbf{SR}^1]^+$ (ион **B**, $I_{\text{отн}}$ 4–11%) (кроме соединений **3–6** и **9**). Другие 2 катиона образуются при разрыве связи C–C между пиррольным циклом и метиленовым мостиком, соединяющим пиррольные циклы

(ионы **C** и **D**), интенсивность пиков которых сильно зависит от строения заместителей ($I_{\text{отн}}$ 3–100%). Наиболее интенсивными (до 100%) являются пики катион-радикалов $[(\mathbf{M} - \mathbf{R}^1) - \mathbf{SR}^1]^{+\cdot}$ (ионы **E**). Установлено, что в осколочных ионах протекает процесс циклизации с участием винилоксиэтильного заместителя. Кроме этого, для соединений **5** ($\mathbf{R}^1 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) и **7** ($\mathbf{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$) возможна циклизация и по атому C⁴ пиррольного цикла с локализацией заряда на атоме серы.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена на оборудовании Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН и Межрегионального научно-образовательного центра “Байкал”.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Клыба Людмила Васильевна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5521-3201>

Санжеева Елена Ринчиновна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9776-2794>

Недоля Нина Алексеевна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2614-7265>

Тарасова Ольга Анатольевна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4895-3217>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клыба Л.В., Санжеева Е.Р., Недоля Н.А., Тарасова О.А. *ЖОрХ*. **2023**, 59, 895–903. [Klyba L.V., Sanzheeva E.R., Nedolya N.A., Tarasova O.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2023**, 59, 1136–1143.] doi 10.1134/S1070428023070035
2. Lindsey J.S. *Synthesis of meso-Substituted Porphyrins*, In: *The Porphyrin Handbook*; Eds. Kadish K.M., Smith K.M., Guillard R., Academic Press: San Diego, **2000**, 1, Chapter 2, 45–118.
3. Sessler J.L., Gebauer A., Weghorn S.J. *Expanded porphyrins*, In: *The Porphyrin Handbook*; Eds. Kadish K.M., Smith K.M., Guillard R., Academic Press: San Diego, **2000**, 2, Chapter 9, 55–124.
4. Paolesse R. *Syntheses of Corroles*, In: *The Porphyrin Handbook*. Eds. Kadish K.M., Smith K.M., Guillard R., Academic Press: San Diego, **2000**, 2, Chapter 11, 201–232.
5. Panda P.K., Lee C.-H. *Org. Lett.* **2004**, 6, 671–674. doi 10.1021/ol0360750
6. Sessler J.L., Gale P.A. *Calixpyrroles: Novel anion and neutral substrate receptors*, In: *The Porphyrin Handbook*, Eds. Kadish K.M., Smith K.M., Guillard R., Academic Press: San Diego, **2000**, 6, Chapter 45, 257–278.
7. Loudet A., Burgess K., *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4891–4932. doi 10.1021/cr078381n.
8. Haugland R.P. *The Handbook. A Guide to Fluorescent Probes and Labeling Technologies*, 10th Edn.; Molecular Probes, Inc.: Eugene, Oregon, **2005**.
9. Sobenina L.N., Vasil'tsov A.M., Petrova O.V., Petruschenko K.B., Ushakov I.A., Clavier G., Meallet-Renault R., Mikhaleva A.I., Trofimov B.A. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2524–2527. doi 10.1021/ol200360f
10. Pan Z.-H., Luo G.-G., Zhou J.-W., Xia, J.-X., Fang K., Wu R.-B. *Dalton Trans.* **2014**, 43, 8499–8507. doi 10.1039/C4DT00395K.
11. Kosswattarachchi A.M., Friedman A.E., Cook T.R. *Chem. Sus. Chem.* **2016**, 9, 3317–3323. doi 10.1002/cssc.201601104.
12. Lazzeri D., Durantini E.N. *ARKIVOC* **2003**, (x), 227–239. doi 10.3998/ark.5550190.0004.a23
13. Abrahamse H., Hamblin M.R. *Biochem. J.* **2016**, 473, 347–364. doi 10.1042/BJ20150942.
14. Bonnett R. *Chem. Soc. Rev.* **1995**, 24, 19–33. doi 10.1039/CS9952400019
15. Pass H.I. *J. Natl. Cancer Inst.* **1993**, 85, 443–456. doi 10.1093/jnci/85.6.443
16. Ak M., Gancheva V., Terlemezyan L., Tanyeli C., Toppare L. *Eur. Polym. J.* **2008**, 44, 2567–2573. doi 10.1016/j.eurpolymj.2008.06.027
17. Susmel S., Comuzzi C. *RSC Adv.* **2015**, 5, 78379–78388. doi 10.1039/C5RA16129K
18. Sharma A., Obrai S. *Chem. Sinica*, **2015**, 6, 57–66.
19. Gale P.A., Lee C.-H. *Top. Heterocycl. Chem.* **2010**, 24, 39–73. doi 10.1007/7081_2010_30
20. Pereira N.A.M., Pinho e Melo T.M.V.D. *Org. Prepar. Proced. Int.* **2014**, 46, 183–213. doi 10.1080/00304948.2014.903140
21. Nedolya N.A., Tarasova O.A., Albanov A.I., Klyba L.V., Trofimov B.A. *J. Org. Chem.* **2024**, 89, 864–881. doi 10.1021/acs.joc.3c01732
22. Клыба Л.В., Недоля Н.А., Тарасова О.А., Санжеева Е.Р. *ЖОрХ*. **2013**, 49, 398–404. [Klyba L.V., Nedolya N.A., Tarasova O.A., Sanzheeva E.R. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, 49, 384–390.] doi 10.1134/S1070428013030123
23. Клыба Л.В., Недоля Н.А., Тарасова О.А., Санжеева Е.Р. *ЖОрХ*. **2014**, 50, 43–51. [Klyba L.V., Nedolya N.A., Tarasova O.A., Sanzheeva E.R. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, 50, 35–44.] doi 10.1134/S1070428014010072
24. Клыба Л.В., Недоля Н.А., Санжеева Е.Р., Тарасова О.А., Шагун В.А. *ЖОрХ*. **2019**, 55, 1857–1869. [Klyba L.V., Nedolya N.A., Sanzheeva E.R., Tarasova O.A., Shagun V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 1853–1863.] doi 10.1070428019120078
25. Клыба Л.В., Недоля Н.А., Санжеева Е.Р., Тарасова О.А. *ЖОрХ*. **2020**, 56, 711–718. [Klyba L.V., Nedolya N.A., Sanzheeva E.R. Tarasova, O.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 768–774.] doi 10.1134/S1070428020050073
26. Клыба Л.В., Недоля Н.А., Санжеева Е.Р., Тарасова О.А. *ЖОрХ*. **2021**, 57, 363–372. [Klyba L.V., Nedolya N.A., Sanzheeva E.R., Tarasova O.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, 57, 347–354.] doi 10.1134/S1070428021030040
27. Клыба Л.В., Недоля Н.А., Санжеева Е.Р., Тарасова О.А. *ЖОрХ*. **2021**, 57, 1669–1683. [Klyba L.V., Nedolya N.A., Sanzheeva E.R., Tarasova O.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, 57, 1901–1912.] doi 10.1134/S1070428021120022

Mass Spectra of New Heterocycles: XXVII. Investigation of Polysubstituted 4,4'-Dipyrromethanes by Electron Ionization

L. V. Klyba*, E. R. Sanzheeva, N. A. Nedolya, and O. A. Tarasova

*A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,
Favorsky St., 1, Irkutsk, 664033 Russia*

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

Received March 27, 2024; revised April 11, 2024; accepted April 13, 2024

Behavior of a wide range of previously unknown polysubstituted 4,4'-dipyrromethanes, namely 1,1'-bis{1-[2-(vinylloxy)ethyl]-2-amino-5-sulfanyl-1*H*-pyrrole-4-yl}ethanes, synthesized in one preparative stage from propargylamines, 2-(vinylloxy)ethyl isothiocyanate, and alkylating agents, under the action of electron ionization (70 eV) was studied for the first time. The studied compounds form a stable molecular ion {with the exception of 5,5'-di[(allyl-, propargyl-, and cyanomethyl)sulfanyl]dipyrromethanes}, the primary fragmentation of which proceeds in three directions with the formation of four key cations. Two of them (ions $[M - R^1]^+$ and $[M - SR^1]^+$) are associated with the breaking of C–S bonds in the sulfanyl substituent and between the latter and the pyrrole cycle. The third direction is due to the cleavage of the C–C bond between the pyrrole cycle and the methylene bridge linking the pyrrole cycles. In this case, two cations are formed, the peak intensity of which in the mass spectra ranges from 3 to 100% (depending on the structure of the substituents). The peaks of cation radicals $[(M - R^1) - SR^1]^{\cdot+}$ have the highest intensity (up to 100%). The resulting fragmentation ions are stabilized as a result of cyclization with the participation of a vinylloxyethyl substituent.

Keywords: 4,4'-dipyrromethanes, electron ionization, mass-spectra, molecular ions, fragmentation

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА РЕАКЦИИ АЛКИЛИРОВАНИЯ 2-МЕТИЛИМИДАЗОЛА 1,1,3,3-ТЕТРАИОДПРОПАН-2-ОНОМ МЕТОДОМ МАЛДИ

© 2024 г. Л. В. Клыба^{а,*}, Е. Р. Санжеева^а, И. А. Дорофеев^а, В. А. Шагун^а, Г. А. Федорова^б

^аФГБУН ФИЦ “Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН”,
Россия, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1
^бФГБУН “Лимнологический институт СО РАН”,
Россия, 664033 Иркутск, Улан-Баторская, 3
*e-mail: klyba@irioch.irk.ru

Поступила в редакцию 03.04.2024 г.
После доработки 19.04.2024 г.
Принята к публикации 22.04.2024 г.

Впервые с использованием метода лазерной десорбции/ионизации изучен механизм реакции алкилирования 2-метилимидазола с 1,1,3,3-тетраиодпропан-2-оном в отсутствие и присутствии акцептора иодоводорода (CaCO_3). Определен состав реакционных смесей и возможные пути образования функционализированных производных 2-метилимидазола. Ключевым этапом синтеза является N^1 и $N^{1,3}$ -алкилирование 2-метилимидазола восстановленными (1-иодпропан-2-он, 1,3-дииодпропан-2-он) или дегидроиодированными (2,3-дииод-2-циклопропен-1) формами 1,1,3,3-тетраиодпропан-2-она. С использованием квантовохимических расчетов методом [B3LYP/6-311+G(d,p) + + dgdzvp] получены термодинамические и кинетические характеристики процессов восстановления и дегидроиодирования 1,1,3,3-тетраиодпропан-2-она.

Ключевые слова: МАЛДИ, масс-спектр, 2-метил-1*H*-имидазол, 1,1,3,3-тетраиодпропан-2-он, алкилирование, соли имидазолия, квантовохимические расчеты

DOI: 10.31857/S0514749224110026 EDN: QHVNPU

ВВЕДЕНИЕ

Среди ароматических азотистых гетероциклов производные имидазола занимают особое место как высокоактивные структурные блоки многих лекарственных средств [1–5], ионных жидкостей [6–10], катализаторов [11], электролитов [12], высокоэнергетических материалов [6, 13]. Их мостиковые производные успешно используются при формировании молекулярных контейнеров [14], рецепторов и сенсоров [15–20]. Поэтому создание новых подходов к функционализации имидазолов является актуальной задачей химии азолов.

Нами разработаны методы синтеза солевых форм *N*-производных азолов линейного и циклического строения на основе реак-

ции азолов с иодметилпроизводными кетонов. Так, при взаимодействии имидазола, 2-метилимидазола, бензимидазола и 2-аминобензимидазола с α -иодкетонами алифатического, ароматического и гетероароматического рядов осуществлен однореакторный метод синтеза $N^{1,3}$ -функционализированных производных [21–23]. Наосновереакции с 1,3-дииодпропан-2-оном предложен новый метод синтеза полициклических производных имидазола и бензимидазола с диметиленкарбонильными мостиками в одну препаративную стадию [24].

Остается открытым вопрос о механизме алкилировании имидазолов тетраиодпропаном. Для выяснения перспектив применения этой реакции был использован метод матрично-ак-

тивированной лазерной десорбции ионизации МАЛДИ – десорбционный метод “мягкой” ионизации, для которого имеются данные об эквивалентности между ионами в газовой фазе и ионизируемыми частицами, существующими в растворе [25].

Целью настоящей работы является выявление методом МАЛДИ основных продуктов взаимодействия и 2-метилимидазола с 1,1,3,3-тетраиодпропан-2-оном и анализ путей их образования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для функционализации имидазольного кольца мы расширили ряд алкилирующих агентов и впервые исследовали реакцию 2-метилимидазола с 1,1,3,3-тетраиодпропан-2-оном. Взаимодействие проводили при комнатной температуре в среде сухого ацетона в отсутствие и в присутствии акцептора иодоводорода (сухой CaCO_3). Однако выделить в индивидуальном виде продукты реакции нам не удалось. Поэтому для определения состава реакционной смеси был использовали масс-спектрометрический метод МАЛДИ, по-

зволяющий регистрировать катионы и анионы на специальных мишенях без использования матриц. Ранее [26–28] использование мишени NALDI™ показало эффективность данной методики.

Масс-спектр МАЛДИ реакционной смеси **I**, полученной при взаимодействии 2-метилимидазола (**1**) с 1,1,3,3-тетраиодпропан-2-оном (**2**) показывает, что основным продуктам реакции соответствуют пики ионов $[M - I]^+$ с m/z 83, 139, 195, 219 и 550 (рис. 1).

При этом наибольшей интенсивностью обладает пик с m/z 195, соответствующий иону $[M - I]^+$ иодида 2-метил-1,3-бис(2-оксипропил)-1*H*-имидазолия-3 (**3**). Его образование, вероятно, включает алкилирование пиррольного и пиридинового атомов азота с последующим восстановлением иодметильных фрагментов выделившимся иодоводородом. Он также может образоваться из моноалкилированного иодида 2-метил-3-(2-оксипропил)-1*H*-имидазолия-3 (**4**, ион $[M - I]^+$ с m/z 139) за счет последу-

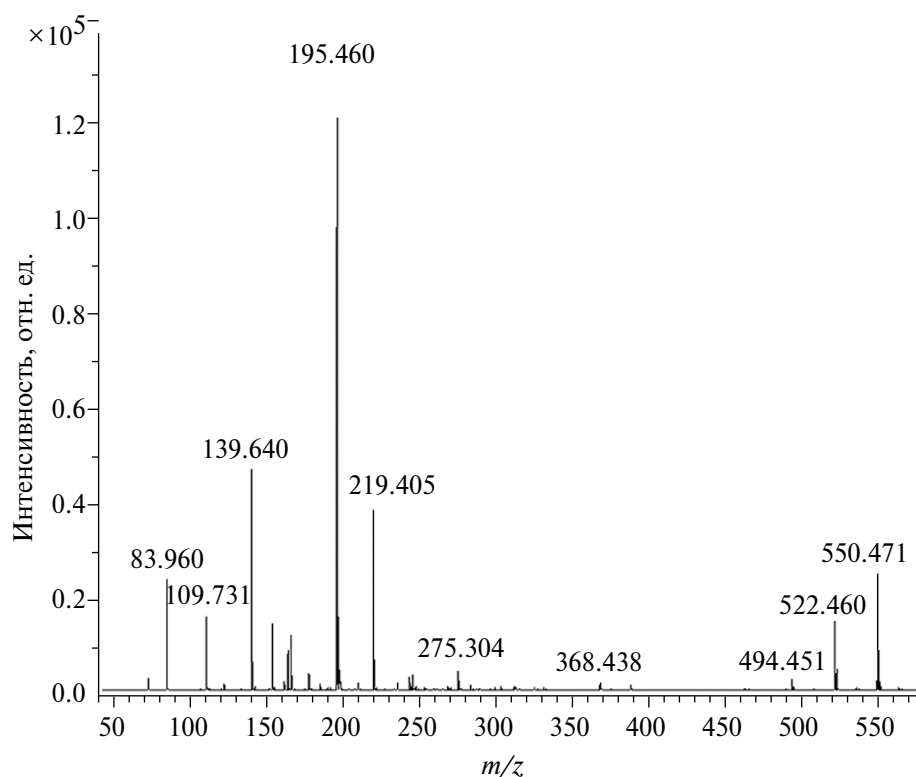


Рис. 1. Масс-спектр МАЛДИ положительных ионов реакционной смеси **I**, полученный в режиме рефлектрона с использованием мишени NALDI™ (Nanosys, Inc. Palo Alto, CA, США).

ющего алкилирования пиррольного атома азота. Наличие в реакционной смеси **1** иодида 2-метил-3-[3-(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)-2-оксопропил]-1*H*-имидазолия-3 (**5**, ион $[M - I]^+$ с m/z 219) позволяет предположить, что в процесс алкилирования также могут вовлекаться одновременно 2 иодметильные группы 1,1,3,3-тетраиодпропан-2-она (**2**) (схема 1).

Не исключено, что алкилирующими агентами в этих реакциях могут выступать восстановленные формы 1,1,3,3-тетраиодпропан-2-она **2a–c** (схема 2).

С использованием квантово-химического метода [B3LYP/6-311+G(d,p) + dgdzvp] [29–31] получены термодинамические и кинетические характеристики процессов восстановления иодметильных фрагментов в 1,1,3,3-тетраиодпропан-2-оне (**2**) (схема 2). По данным расчета, первые 2 стадии (**2**→**2a**, **2a**→**2b**) характеризуются высокой экзотермичностью и низким активационным барьером (рис. 2). С учетом более высокого барьера и более низкого значения теплового

эффекта реакции **2b**→**2c** диiodпропан-2-он (**2b**) и иодпропан-2-он (**2c**) выступают основными алкилирующими агентами при взаимодействии с имидазолом.

Наличие в масс-спектре МАЛДИ реакционной смеси **1** пика иона с m/z 550 свидетельствует о присутствии в ней полииодида **6**, образовавшегося в результате трехкомпонентной реакции 2-метилимидазола (**1**) с восстановленными формами 1,1,3,3-тетраиодпропан-2-она **2b** и **2c** (схема 3).

В процессе ионизации лазером реакционной смеси **1** происходит элиминирование атомов иода в полииодиде **6** и образование катиона, делокализованного вдоль олигомерной цепи с m/z 550.

Присутствие в спектре иона с m/z 83 свидетельствует о способности 2-метилимидазола (**1**) образовывать соли при действии иодоводородной кислоты (схема 4).

Образование минорных продуктов реакции, по-видимому, связано с появлением в реакцион-

Схема 1

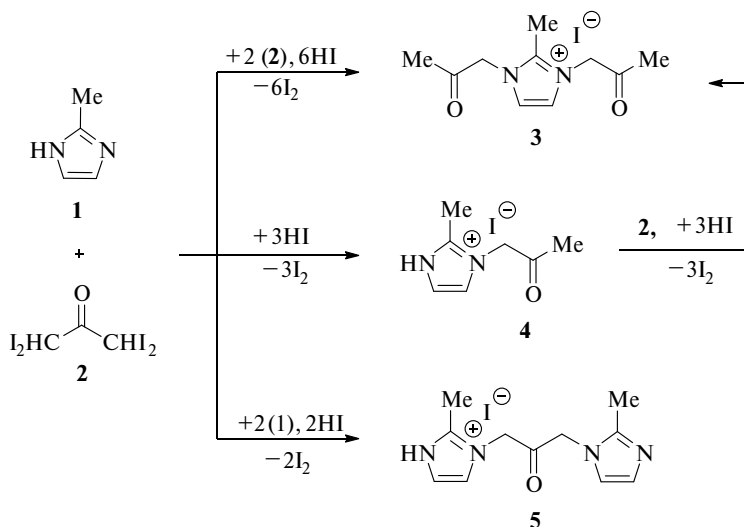
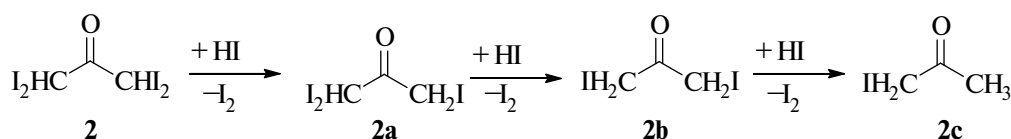


Схема 2



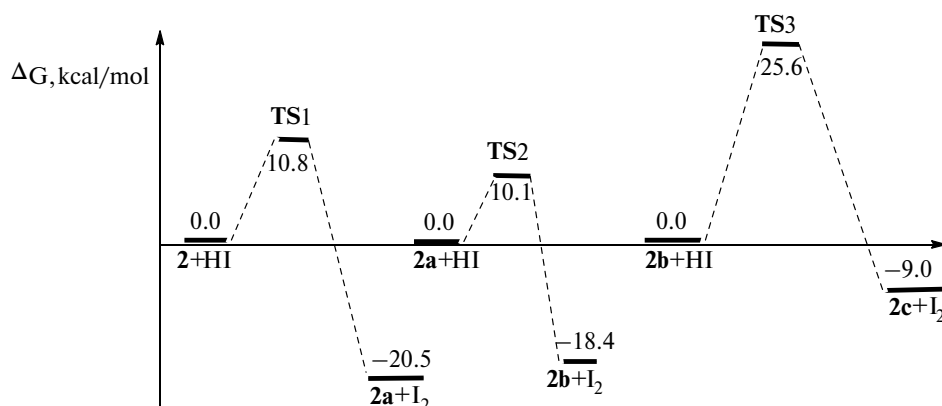
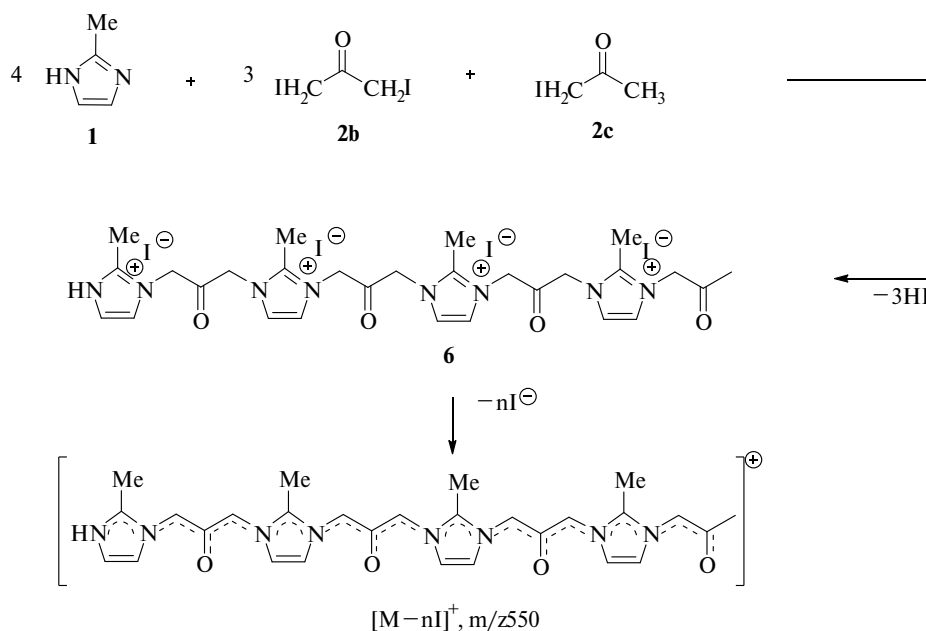


Рис. 2. Схематическое представление реакций восстановления иодметильных фрагментов в 1,1,3,3-тетраидпропан-2-оне (**2**) при его взаимодействии с иодоводородом, по данным расчета методом [B3LYP/6-311+G(d,p) + dgdz-vp] [29].

Схема 3



ной среде **I** иодэтена (**2d**) и формиодида (**2e**) (схемы 5, 6). Так, иодэтен (**2d**) при взаимодействии с 2-метилимидазолом (**1**) образует иодид 3-этинил-2-метил-1*H*-имидазолия-3 (**8**, ион $[M - I]^+$ с m/z 109), а в трехкомпонентной реакции между 2-метилимидазолом (**1**), иодпропан-2-оном (**2c**) и иодэтеном (**2d**) приводит к образованию иодида 1-этинил-2-метил-3-(2-оксипропил)-1*H*-имидазолия-3 (**9**, ион $[M - I]^+$ с m/z 165, схема 5).

Формиоидид (**2e**) выступает в качестве алкилирующего агента в трехкомпонентной реак-

ции между 2-метилимидазолом (**1**) и 1,3-дииодпропан-2-оном (**2b**). Основным алкилирующим агентом в этой реакции является 1,3-дииодпро-

Схема 4

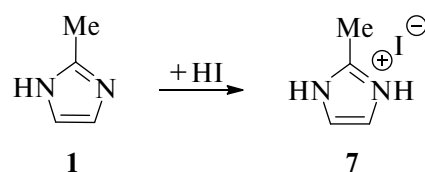


Схема 5

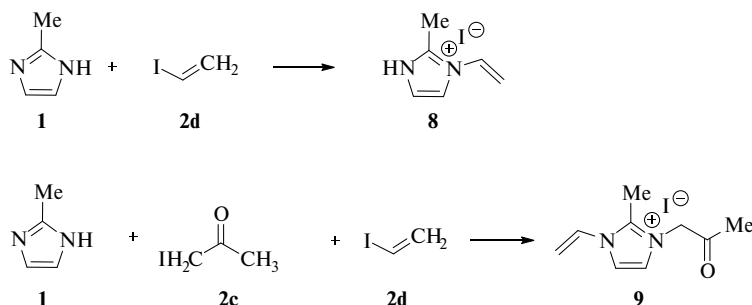
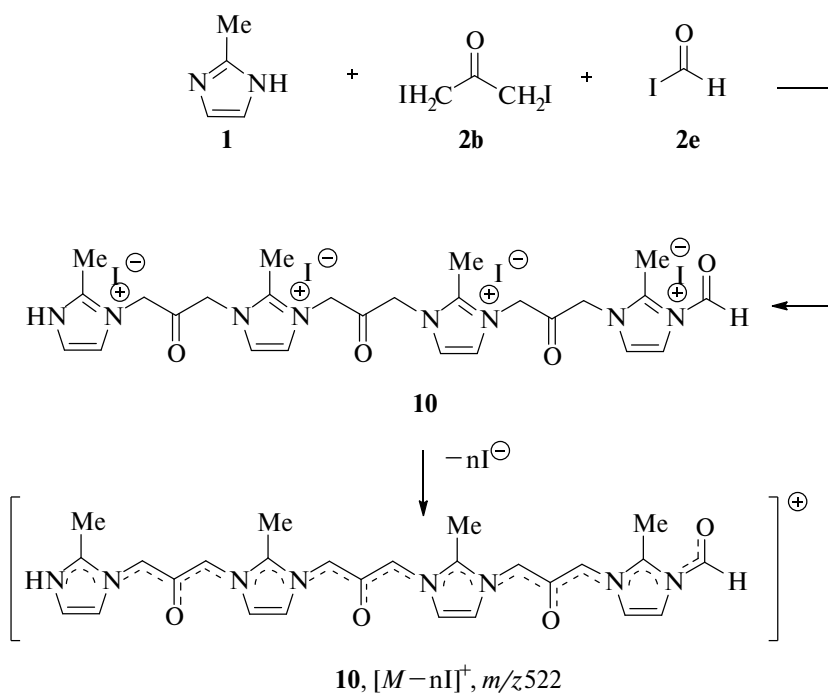


Схема 6



пан-2-он (**2b**), который обеспечивает рост цепи за счет 2 иодметильных групп. Образовавшийся полииодид **10** в спектре МАЛДИ, как и в случае алкилирования 2-метилимидазола (**1**) с восстановленными формами 1,1,3,3-тетраиодпропан-2-она **2b** и **2c**, проявляется в виде делокализованного катиона с m/z 522 (схема 6).

Анализируя причину появления новых алкилирующих агентов **2d** и **2e** в реакционной среде **I**, мы пришли к заключению, что в процессе алкилирования происходит дегидроиодирование 1,1,3,3-тетраиодпропан-2-она (**2**) с образованием неустойчивого 2,3-дииод-2-циклопропена-1

(**2f**), который далее в среде иодоводорода превращается в формилюид (**2e**) и иодэтен (**2d**) (схема 7).

Квантово-химический метод [B3LYP/6-311+G(d,p) + dgdzvp] анализа потенциальной поверхности внутримолекулярной трансформации 1,1,3,3-тетраиодпропан-2-она (**2**), приводящей к формилюиду **2e**, показал, что выделено 6 элементарных стадий (схема 8). Первые 2 стадии (**2 2d** + HI) и (**2d 2f** + HI) связаны с элиминированием HI и образованием 2,3-дииодциклопропена (**2f**). Активационные барьеры этих стадий составляют соответственно 54.2

Схема 7

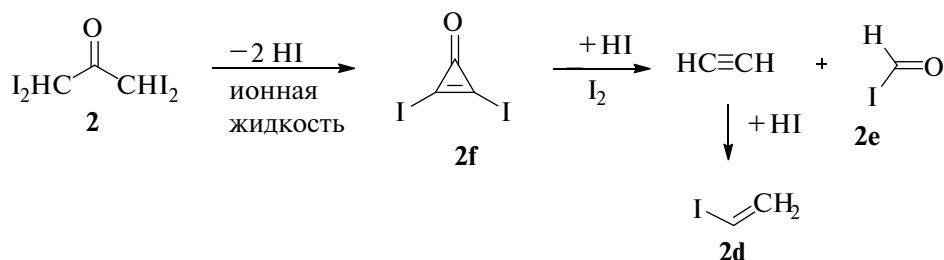


Схема 8

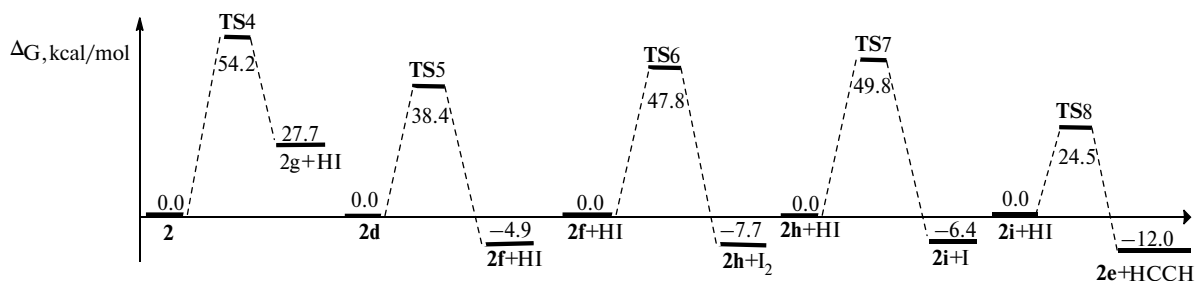
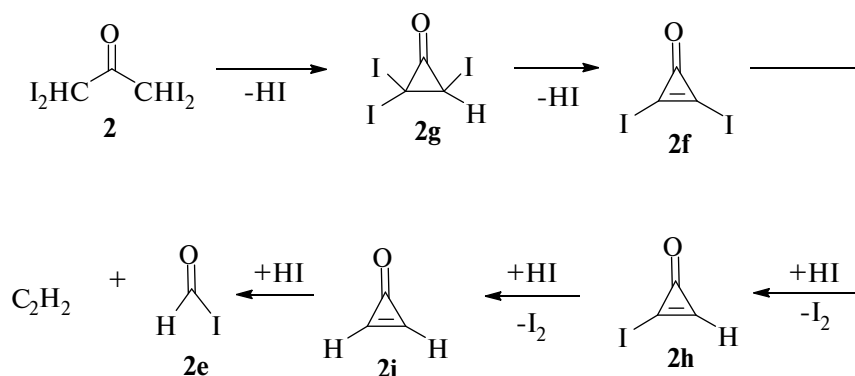


Рис. 3. Схематическое представление элементарных стадий формирования формилюдида (**2e**) и ацетилена, по данным расчета методом [B3LYP/6-311+G(d,p) + dgdzvp] [29].

и 38.4 ккал/моль (рис. 3). Следующие 2 стадии (**2f** + HI → **2h** + I_2) и (**2h** + HI → **2i** + I_2) включают в себя процесс гидроиодирования и образование циклопропенона (**2i**). Эти процессы протекают через переходные состояния **TS6** и **TS7** с преодолением барьеров 47.8 и 49.8 ккал/моль, соответственно (рис. 4). Экзотермический распад соединения **2i** на ацетилен и формилюдида (**2e**) при его взаимодействии с иодоводородом протекает через переходное состояние **TS8** с преодолением барьера 24.5 ккал/моль. Тепловой эффект этой стадии составляет 12.0 ккал/моль. Схематиче-

ское представление элементарных стадий формирования формилюдида по данным расчета приведены на рис. 3.

Появление в реакционной среде **I** иодэтена (**2d**) обусловлено протекающей реакцией гидроиодирования ацетилена.

Как и следовало ожидать, процесс дегидроиодирования 1,1,3,3-тетраидопрпан-2-она (**2**) в присутствии акцептора иодоводорода (CaCO_3) стал преобладающим, поскольку основным продуктом реакции оказался иодид 1-формил-2-метил-3-[2-(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)-3-оксо-

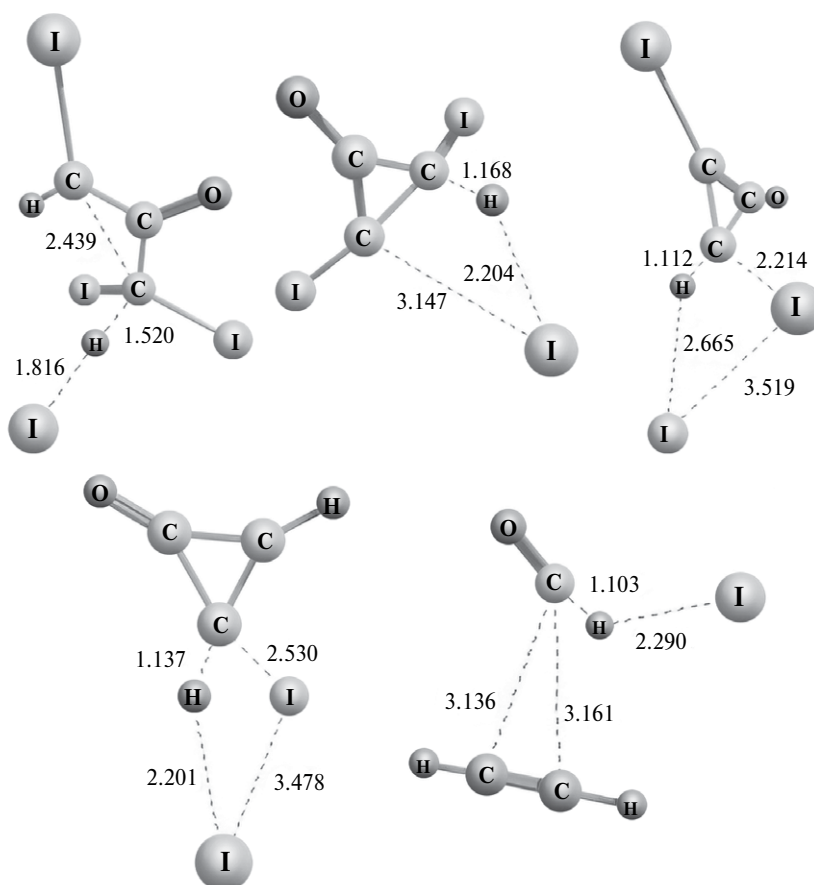


Рис. 4. Молекулярные структуры переходных состояний (TS4–TS8) и соответствующие им значения мнимой гармонической частоты, по данным расчета методом [B3LYP/6-311+G(d,p) + dgdzvp].

циклопроп-1-ен-1-ил]-1*H*-имидазолия-3 (11) (схема 9). В масс-спектре МАЛДИ он представлен основным пиком катиона $[M - I]^+$ с m/z 243 (рис. 5).

Соль 11, вероятно, образуется в результате трехкомпонентной реакции между 2-метилимидазолом (1), 2,3-дииод-2-циклопропен-1-оном (2f) и формиодидом (2e). В этом случае в процесс алкилирования с 2,3-дииод-2-циклопропен-1-оном (2f) вовлекается не одна, а 2 молекулы 2-метилимидазола (1). Образующийся при этом аддукт А далее при взаимодействии с формиодидом (2e) приводит к конечному продукту 11 (схема 9).

Присутствие пиков ионов $[M - I]^+$ с m/z 111, 163, 347 в масс-спектре реакционной смеси II свидетельствует об образовании, соответственно, иодида 3-формил-2-метил-1*H*-имидазолия (12), иодида 3-формил-2-метил-1-(3-оксоциклопроп-1-ен-1-ил)-1*H*-имидазолия-3 (13) и иоди-

да 14, в которых 2,3-дииод-2-циклопропен-1-он (2f) и формиодид (2e) выступают в качестве алкилирующих агентов 2-метилимидазола (1), что является экспериментальным подтверждением присутствия их в реакционной среде (рис. 6, схема 10).

Наличие пика иона $[M - I]$ с m/z 177 в масс-спектре реакционной смеси II дает основание предположить образование иодида 15 в результате трехкомпонентной реакции между 2-метилимидазолом (1) и 2,3-дииод-2-циклопропен-1-оном (2d). Реакция, вероятно, протекает через интермедиат С, который подвергается гидролизу под действием воды, выделившейся при взаимодействии карбоната кальция с иодоводородом (схема 11).

Следует отметить, что в процессе реакции из полученных иодидов могут образовываться трииодиды за счет реакции иодид-аниона солей 3–15 с молекулярным иодом.

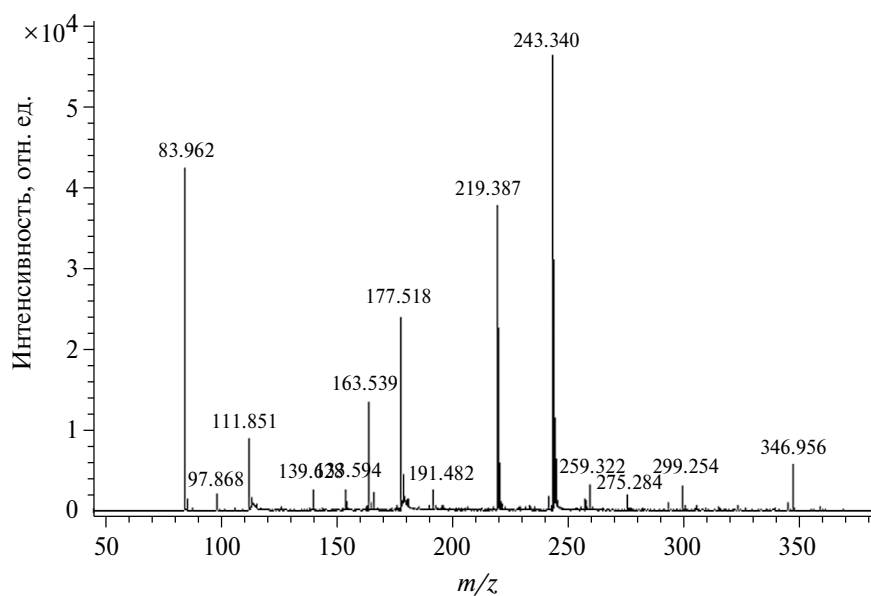


Рис. 5. Масс-спектр МАЛДИ с использованием мишени NALDI™ (Nanosys, Inc. Palo Alto, CA, США) реакционной смеси **II** (алкилирование 2-метилимидазола 1,1,3,3-тетраидпропан-2-оном в присутствии CaCO_3).

Схема 9

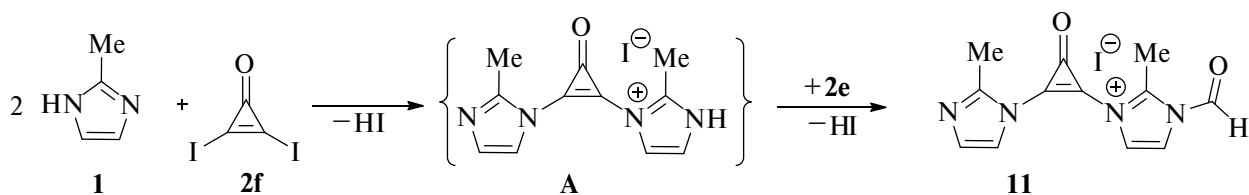


Схема 10

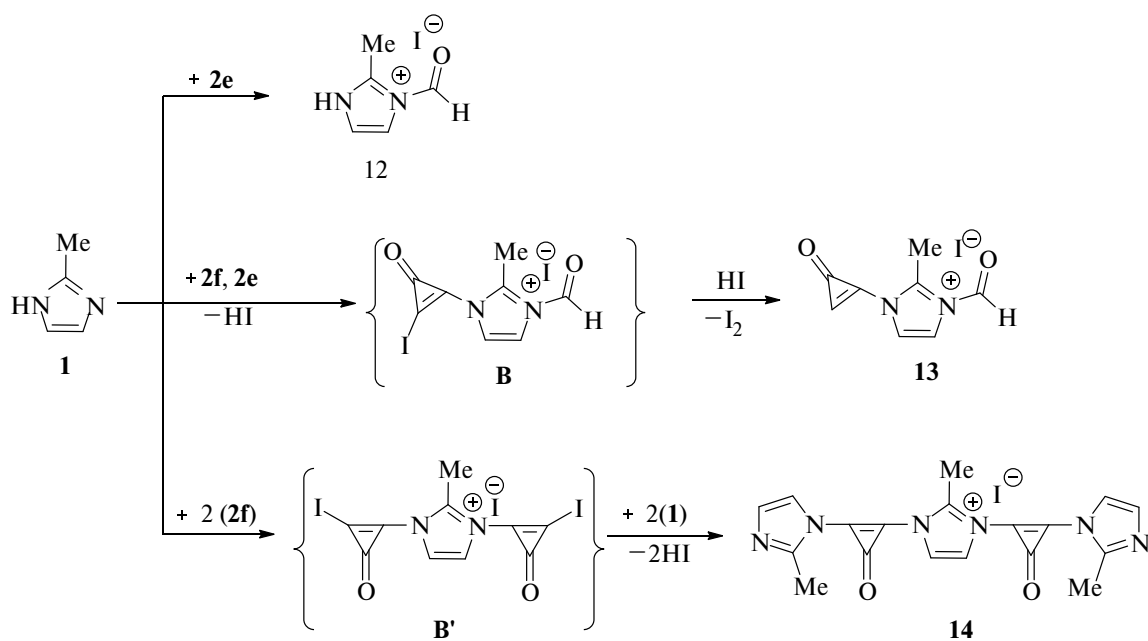
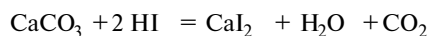
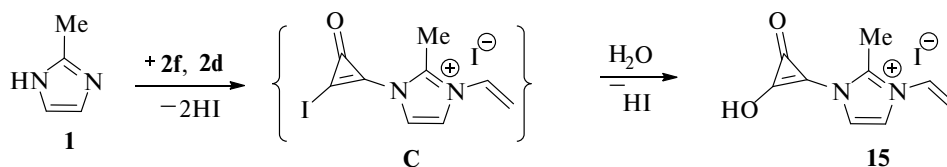


Схема 11



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Масс-спектры лазерной десорбции/ионизации были получены на масс-спектрометре UltrafleXtreme TOF/TOF-MS (Bruker Daltonics GmbH, Германия) с азотным лазером с длиной волны 337 нм, программное обеспечение FlexControl 3.4 (Bruker Daltonics, Германия) в режиме рефлектрона. Энергия импульса лазера 30–40%. Калибровку шкалы масс проводили с применением набора пептидов Proteo Mass (Sigma, Германия). Данные обрабатывали с помощью программы FlexAnalysis 3.4 (Bruker Daltonics, Германия). Пробоподготовку проводили по методу “высушенной капли”. Для получения спектров к 4 мг аналита в вials (Eppendorf Tube) добавляли 1 мл CH₃CN (Merk, Германия) и перемешивали в течение 5 мин с использованием Vortex V-1 plus. Затем 0.5–1 мкл полученного раствора помещали на специальную мишень NALDI™ (Nanosys, Inc. Palo Alto, CA, США) и сушили на воздухе при комнатной температуре.

Аналит реакционной смеси I получен при взаимодействии 0.26 г (3.2 ммоль) 2-метилимидазола (1) в 15 мл пропан-2-она с 1.8 г (3.2 ммоль) 1,1,3,3-тетраиодпропан-2-она (2) в 10 мл пропан-2-она при комнатной температуре. После исчезновения исходного азота 1 (5 ч, контроль ТСХ), растворитель удаляли, остаток сушили в вакууме.

Аналит реакционной смеси II получен аналогично аналиту реакционной смеси I в присутствии 1.6 г CaCO₃ (16 ммоль). По окончании реакции осадок отфильтровывали, растворитель удаляли, остаток сушили в вакууме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование метода МАЛДИ при изучении реакции 2-метилимидазола (1) с 1,1,3,3-тетраиодпропан-2-оном (2) позволило показать,

что основными алкилирующими агентами в отсутствие CaCO₃ являются 1-иодпропан-2-он, 1,3-дииодпропан-2-он, образовавшиеся в результате восстановления иодоводородом 2 или 3 иодметильных фрагментов в 1,1,3,3-тетраиодпропан-2-оне (2). Параллельно в незначительной степени происходит дегидроиодирование 1,1,3,3-тетраиодпропан-2-она (2) и образование 2,3-дииод-2-циклопропен-1-она, формилюдида и иодэтилена, которые формируют минорные продукты реакции. В присутствии CaCO₃ преобладает процесс дегидроиодирования 1,1,3,3-тетраиодпропан-2-она (2) и основными алкилирующими агентами 2-метилимидазола (1) выступают 2,3-дииод-2-циклопропен-1-он, формилюдид и иодэтилен.

Проведенные исследования имеют фундаментальное значение для химии азолов и галогенкетон, а полученные результаты при оптимизации процесса открывают путь к редким фармацевтически перспективным соединениям и могут стать базовыми.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН и Межрегионального научно-образовательного центра “Байкал”.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Клыба Людмила Васильевна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5521-3201>
Санжеева Елена Ринчиновна,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9776-2794>

Федорова Галина Афанасьевна,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1697-8631>

Шагун Владимир Александрович,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2189-7043>

Дорофеев Иван Афанасьевич,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4646-6554>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Никитина П.А., Перевалов В.П. *ХГС*. **2017**, 53, 123–149. [Nikitina P. A., Perevalov V. P., *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 123–149.] doi 10.1007/s10593-017-2030-z.
2. Iqbal M.A., Haque R.A., Ahamed M.B.K., Majid A.M.S., Al-Rawi S.S. *Med. Chem. Res.* **2013**, 22, 2455–2466. doi 10.1007/s00044-012-0240-6.
3. Lal A.K., Milton M.D., *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 1810–1814. doi 10.1016/j.tetlet.2014.01.127
4. Аверин К.М., Солодунов Ю.Ю., Страдомский Б.В. Евр. Пат. 013691 В1 2009. Б. И. 2010, 3.
5. Stradomsky B.V., Solodunov Yu.Yu. *Experimental and clinical pharmacology of ointment forms of Stellanin (1,3-diethylbenzimidazolium triiodide)*, SSC RAS: Rostov-Don, **2013**, 89
6. Сиваев И.Б. *ХГС*. **2017**, 53, 638–658. [Sivaev I.B., *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 638–658.] doi 10.1007/s10593-017-2106-9
7. Zhang Y., Gao H., Joo Y.-H., Shreeve J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 9554–9562. doi 10.1002/anie.201101954
8. Jiang T., Ma X., Zhou Y., Liang S., Zhang J., Han B. *Green Chem.* **2008**, 10, 465–469. doi 10.1039/B717868A
9. Headley A.D., Ni B. *Aldrichima Acta.* **2007**, 40, 107–117.
10. Ishida Y., Sasaki D., Miyauchi H., Saigo K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7973–7996. doi 10.1016/j.tetlet.2006.08.101
11. Iwamoto K., Kimura H., Oike M., Sato M. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 912–915. doi 10.1039/B719430G
12. Lee J. P., Yoo B., Suresh T., Kang M. S., Vital R., Kim K. J. *Electrochim. Acta.* **2009**, 54 (18), 4365–4670. doi 10.1016/j.electacta.2009.03.006
13. Астахов А.М., Антишин Д.В., Ревенко В.А., Васильев А.Д. Бука Е.С. *ХГС*. **2017**, 53, 722–727. [Astakhov A.M., Antishin D.V., Revenko V.A., Vasil'ev A.D., Buka E. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 722–727.] doi 10.1007/s10593-017-2116-7
14. Kulikov D.V., Karasik A.A., Balueva A.S., Kataeva O.N., Livinov I.A., Hey-Hawkins E., Sinyashin O.G. *Mendeleev Commun.* **2007**, 17, 195–196. doi 10.1016/j.mencom.2007.06.001
15. You J.-S., Yu X.-Q., Zhang G.-L., Xiang Q.-X., Lan J.-B., You J.-S., Xie R.-G. *Chem. Commun.* **2001**, 1816–1817. doi 10.1039/B103325P
16. Rajakumar P., Dhanasekaran M. *Tetrahedron.* **2002**, 58, 1355–1359. doi 10.1016/S0040-4020(01)01226-1
17. Yuan Y., Gao G., Jiang Z.-L., You J.-S., Zhou Z.-Y., Yuan D.-Q., Xie R.-G. *Tetrahedron.* **2002**, 58, 8993–8999. doi 10.1016/S0040-4020(02)01153-5
18. Vickers M. S., Beer P. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 211–225. doi 10.1039/B518077P
19. Yoon J., Kim S.K., Sing N.J., Kim K.S. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 355–360. doi 10.1039/B513733K
20. Alcalde E., Alvarez-Rua C., Garcia-Granda S., Garcia-Rodriguez E., Mesquida N., Perez-Garcia L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 295–296. doi 10.1039/A808503J
21. Ярош Н.О., Жилицкая Л.В., Шагун Л.Г., Дорофеев И.А., Ларина Л.И., Воронков М.Г. *ЖОрХ*. **2013**, 49, 486–488. [Yarosh N.O., Zhilitskaya L.V., Shagun L.G., Dorofeev I.A., Larina L.I., Voronkov M.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, 49, 475–477.] doi 10.1134/S1070428013030287
22. Шагун Л.Г., Дорофеев И.А., Ярош Н.О., Жилицкая Л.В., Ларина Л.И., Воронков М.Г. *ЖОрХ*. **2013**, 49, 1693–1696. [Shagun L.G., Dorofeev I.A., Yarosh N.O., Zhilitskaya L.V., Larina L.I., Voronkov M.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, 49 (11), 1676–1679.] doi 10.1134/S1070428013110195
23. Воронков М.Г., Шагун Л.Г., Дорофеев И.А., Жилицкая Л.В., Ярош Н.О., Ларина Л.И., *Изв. АН. Сер. хим.* **2013**, 62, 2554–2555. [Voronkov M.G., Shagun L.G., Dorofeev I.A., Zhilitskaya L.V., Yarosh N.O., Larina L.I., *Russ. Chem. Bull. Int. Edit.* **2013**, 62 (11), 2554–2555] doi 10.1007/s11172-013-0371-z
24. Ярош Н.О., Жилицкая Л.В., Шагун Л.Г., Дорофеев И.А., Клыба Л.В., Воронков М.Г. *ЖОрХ*. **2013**, 49, 1567–1568. [Yarosh N.O., Zhilitskaya L.V., Shagun L.G., Dorofeev I.A., Klyba L.V., Voronkov M.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, 49 (10), 1546–1547.] doi 10.1134/S1070428013100230
25. Lobodin V.V., Lebedev A.T., *Mass Spectrom.* **2005**, 2 (2), 91–128
26. Клыба Л.В., Санжеева Е.Р., Шагун Л.Г., Жилицкая Л.В. *ЖОрХ*. **2017**, 53, 1217–1222. [Klyba L.V., Sanzheeva E.R., Shagun L.G., Zhilitskaya L.V., *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53 (8), 1233–1238.] doi 10.1134/S1070428017080127

27. Клыба Л.В., Санжеева Е.Р., Шагун Л.Г., Жилицкая Л.В. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 1369–1343. [Klyba L.V., Sanzheeva E.R., Shagun L.G., Zhilitskaya L.V., *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54* (9), 1383–1388]. doi 10.1134/S1070428018090191
28. Клыба Л.В., Санжеева Е.Р., Шагун Л.Г., Жилицкая Л.В. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 88–96. [Klyba L.V., Sanzheeva E.R., Shagun L.G., Zhilitskaya L.V., *Russ. J. Org. Chem.*, **2020**, *56* (1), 68–75.] doi 10.1134/S1070428020010121
29. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J.A. Jr., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., and Fox D.J., *Gaussian 09*, revision A.01, Gaussian, Inc., Wallingford, **2009**
30. Becke A.D., *J. Chem. Phys.* **1993**, *98* (7), 5648–5652. doi 10.1063/1.464913
31. Peng C., Ayala P.Y., Schlegel H.B., Frisch M.J. *J. Comp. Chem.* **1996**, *17*, 49–56. doi 10.1002/(SICI)1096-987X(19960115)17:1<49::AID-JCC5>3.0.CO;2-0

Investigation of the Mechanism of the Alkylation Reaction of 2-Methylimidazole 1,1,3,3-Tetraiodopropane-2-one by the MALDI Method

L. V. Klyba^{a,*}, E. R. Sanzheeva^a, I. A. Dorofeev^a, V. A. Shagun^a, and G. A. Fedorova^b

^a*A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Favorsky St., 1, Irkutsk, 664033 Russia*

^b*Limnological Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Ulan-Batorskaya St, 3, Irkutsk, 664033 Russia*

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

Received April 3, 2024; revised April 19, 2024; accepted April 22, 2024

The mechanism of the alkylation reaction of 2-methylimidazole with 1,1,3,3-tetraiodopropan-2-one in the absence and presence an acceptor (CaCO₃) of hydrogen iodide using laser desorption/ionization was studied for the first time. The composition of the reaction mixtures and possible routes for the formation of functionalized 2-methylimidazole derivatives were determined. *N*¹ and *N*^{1,3}-alkylation of 2-methylimidazole with reduced (1-iodopropan-2-one, 1,3-diiodopropan-2-one) or dehydroiodinated (2,3-diiodo-2-cyclopropen-1) forms 1,1, 3,3-tetraiodopropan-2-one is a crucial step in the synthesis. The thermodynamic and kinetic characteristics of the reduction and dehydroiodination of 1,1,3,3-tetraiodoacetone were evaluated by quantum-chemical calculations using the [B3LYP/6-311+G(d,p)+dgdzvp) basis set.

Keywords: MALDI MS, mass spectra, 2-methyl-1*H*-imidazole, 1,1,3,3-tetraiodopropan-2-one, alkylation, quantum chemical calculations

СИНТЕЗ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ N-ЗАМЕЩЕННЫХ ДИАМИДОВ НА ОСНОВЕ 2-АЛЛИЛ-2-АРИЛПЕНТ-4-ЕН-1-АМИДОВ МОНОЭТИЛОВОГО ЭФИРА ЩАВЕЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

© 2024 г. А. А. Агекян*, Г. Г. Мкрян, Г. В. Степанян, Г. А. Паносян,
Н. А. Пагутян, Г. В. Гаспарян, А. Б. Саргсян

*Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения,
0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна
e-mail: aaghekyan@mail.ru

Поступила в редакцию 05.04.2024 г.

После доработки 23.04.2024 г.

Принята к публикации 26.04.2024 г.

Реакцией 2-аллил-2-арилпент-4-ен-1-аминов с диэтилоксалатом синтезированы амиды моноэтилового эфира щавелевой кислоты, которые взаимодействием с неароматическими аминами переведены в соответствующие диамины. Для синтеза арилзамещенных диаминов 2-аллил-2-арилпент-4-ен-1-амины поставлены в реакцию с анилидами моноэтилового эфира щавелевой кислоты. Изучена антиоксидантная активность синтезированных диаминов.

Ключевые слова: диэтилоксалат, 2-аллил-2-арилпент-4-ен-1-амины, амидоэфир, диамин, антиоксидантная активность

DOI: 10.31857/S0514749224110032 EDN: QHVNFAF

ВВЕДЕНИЕ

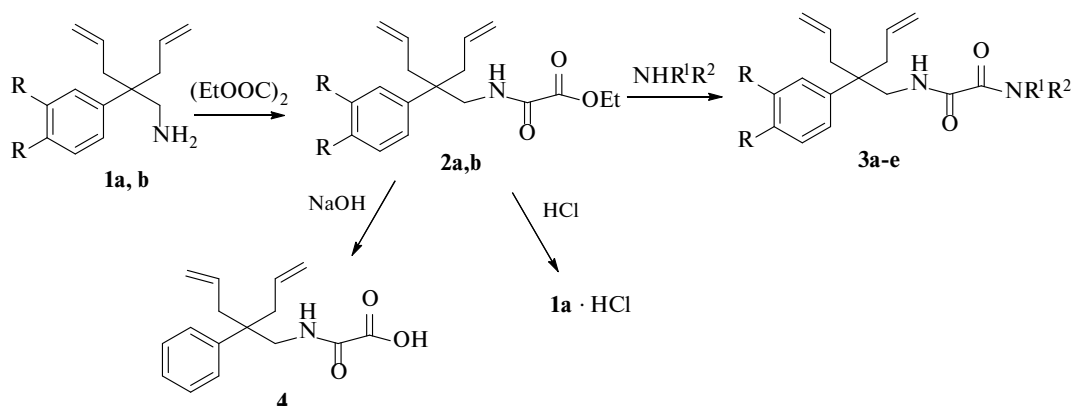
Наличие изолированной двойной связи в структуре некоторых природных соединений, например, непредельного ацетиленового спирта лембекина С (lembekhyne C), обладающего противоопухолевой активностью, а также ферромонов некоторых насекомых, часто является необходимым фактором, обеспечивающим их высокую биологическую активность [1–3]. Проведенные нами ранее исследования позволили выявить среди соединений, содержащих аллильные заместители, вещества, способные воздействовать тем или иным способом на структуру ДНК [4]. Известно также, что моноамиды двухосновных кислот и соответствующие им эфиры и диамины малотоксичны и проявляют высокую фармакологическую активность. Среди них выявлены соединения с противомикробными [5], анальгетическими [6], антикоагулянтными [7], антигипоксическими [8] и другими свойствами.

Представленная работа посвящена синтезу новых соединений, в которых одновременно присутствуют фрагменты щавелевой кислоты и 2-аллил-2-арилпент-4-ен-1-аминов, в частности, изучена возможность получения новых амидоэфиров и диаминов щавелевой кислоты.

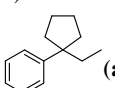
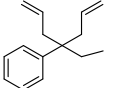
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ключевыми соединениями в синтезе служили 2-аллил-2-фенилпент-4-ен-1-амин (**1a**) и 2-аллил-2-(3,4-диметоксифенил)пент-4-ен-1-амин (**1b**). Реакцией аминов **1a,b** с диэтилоксалатом получены амиды этилового эфира щавелевой кислоты **2a,b**, которые были поставлены во взаимодействие с различными аминами. В ходе проведенных исследований установлено, что в зависимости от природы использованных аминов синтез диаминов щавелевой кислоты осуществляется разными путями. Так, конденсация амидоэфиров **2a,b** с неароматическими аминами (фенилэтил-, 3,4-диметоксифенилэтил-, фенилциклопентилметиламин,

Схема 1

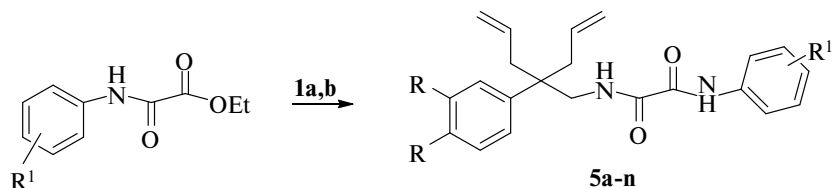


1,2: R = H (a), OCH₃ (b)

3. R = H, R₁ = H: R₂ =  (a),  (b),

3. R = OCH₃: R₁ = H, R₂ = CH₂CH₂C₆H₅ (c), 3,4(OCH₃)₂C₆H₃CH₂CH₂ (d),
NR¹R² = -NNCH₃ (e)

Схема 2



5a–n: R = H; R¹ = H (a), 4-CH₃ (b), 4-Br (c), 4-F (d), 3-CF₃ (e), 2-CH₃, 5-OCH₃ (f).

R = OCH₃; R¹ = H (g), 4-CH₃ (h), 4-Br (i), 4-F (j), 3-CF₃ (k), 3-Cl, 4-CH₃ (l), 2,4(CH₃O)₂ (m),
4-COOC₂H₅ (n)

2-аллил-2-(3,4-диметоксифенил)пент-4-ен-1-амин, *N*-метилпиперазин) в этиловом спирте приводит к соответствующим диамидам **3a–e** с выходами 55–70%. На примере амидоэфира **2a** изучены реакции кислотного и щелочного гидролиза. Показано, что в щелочной среде образуется амидокислота **4**, а в результате кислотного гидролиза соляной кислотой происходит расщепление по амидной группе с образованием гидрохлорида исходного амина **1a** (схема 1).

Попытка провести реакцию амидоэфиров **2a,b** с разнообразными анилинами не увенчалась успехом. Поэтому синтез диаминов щавелевой кислоты **5a–n**, содержащих, наряду с 2-аллил-2-арилпент-4-ен-1-аминовыми заместителями, фрагменты замещенных анилинов, осуществлен сплавлением при 125–130°C аминов **1a,b** с ани-

доэфирами, в свою очередь полученными реакцией анилинов с диэтилоксалатом (схема 2) [8,9].

Структура и молекулярные массы полученных веществ подтверждены физико-химическими методами и ТСХ, состав – элементным анализом.

Изучена антиоксидантная активность синтезированных соединений в гомогенатах головного мозга и печени белых крыс в опытах *in vitro* и *in vivo* [10–12]. Об антиоксидантной активности судили по изменениям (в %) количества малонового диальдегида (МДА) в опытных пробах по сравнению с контролем. Для выявления антиоксидантной активности исследуемые соединения растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) и вводили внутривенно в дозе 0.3 мг/кг. В качестве контроля выступала проба, в которую вместо соединений вносили растворитель.

Проведенные исследования показали, что все соединения обладают антиоксидантной активностью, подавляя перекисное окисление липидов (ПОЛ) и снижая количество содержания МДА в мозге белых крыс в пределах 76.6–88.8%, а в печени — в пределах 61.74–85.64%. Наибольшую активность в ткани мозга проявляли соединения **3e**, **5f**, **5j** и **5c**, которые подавляли ПОЛ на 88.8, 87.22, 86.72 и 86.22% соответственно. В ткани печени наибольшая активность выявлена у соединений **5l**, **3e** и **5c**, которые подавляли ПОЛ соответственно на 85.64, 76.1 и 75.01%.

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

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на спектрометре “Nicolet Avatar 330 FT-IR” (США) в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H и ^{13}C — на спектрометре Varian Mercury-300 (США) в $\text{DMSO}-d_6$, рабочая частота 300 и 75.46 МГц, внутренний стандарт — ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике “Boëtius” (Германия). ТСХ проведена на пластинах Silufol UV-254, подвижная фаза для диамидов — бензол–ацетон, 3 : 1, проявитель — пары иода. Все использованные реактивы соответствуют стандарту “х.ч.”.

2-Аллил-2-фенилпент-4-ен-1-амин (1a) и 2-аллил-2-(3,4-диметоксифенил)пент-4-ен-1-амин (1b) получены по методике из литературы [4].

Этил-2-((2-аллил-2-фенилпент-4-ен-1-ил)амино)-2-оксоацетат (2a). К кипящему раствору 43.8 г (0.3 моль) диэтилоксалата в 200 мл хлороформа медленно прибавляли по каплям раствор 20.1 г (0.1 моль) амина **1a** в 100 мл хлороформа и кипятили 10 ч. Отгоняли хлороформ и избыток диэтилоксалата, остаток перегоняли. Выход 22.5 (75%), т.кип. 221–228°C (1 мм рт.ст.), R_f 0.61 (бензол–ацетон, 10 : 1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3317 (NH), 1744 (COO), 1683 (NCO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.34 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 2.44 уш.д (4H, CH_2 , J 7.2 Гц), 3.48 д (2H, NCH_2 , J 6.4 Гц), 4.22 к (2H, OCH_2 , J 7.2 Гц), 5.02 уш.д.д (2H, $=\text{CH}_2$, J 10.1, 2.2 Гц), 5.06 уш.д.д (2H, $=\text{CH}_2$, J 17.1, 2.2 Гц), 5.60 д.д.т (2H, $=\text{CH}$, J 17.1, 10.1, 7.2 Гц), 7.15–7.24 м (1H) и 7.29–7.35 м (4H, C_6H_5), 7.47 уш.т (1H, NH, J 6.4 Гц). Найдено, %: C 71.54; H 7.82; N 4.79. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 71.73; H 7.69; N 4.65.

Этил-2-((2-аллил-2-(3,4-диметоксифенил)пент-4-ен-1-ил)амино)-2-оксоацетат (2b). Получали аналогично соединению **2a** из 26.1 г (0.1 моль) ами-

на **1b**. Выход 25.6 г (85%), т.кип. 235–240°C (1 мм рт.ст.), т.пл. 69–70°C, R_f 0.59 (бензол–ацетон, 10 : 1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3322 (NH), 1740 (COO), 1680 (NCO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.33 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.44 уш.д (4H, CH_2 , J 7.1 Гц), 3.48 д (2H, NCH_2 , J 6.3 Гц), 3.78 с (3H, OCH_3), 3.80 с (3H, OCH_3), 4.21 к (2H, OCH_2 , J 7.1 Гц), 5.02 уш.д.д (2H, $=\text{CH}_2$, J 10.1, 2.3 Гц), 5.06 уш.д.д (2H, $=\text{CH}_2$, J 17.1, 2.3 Гц), 5.63 д.д.т (2H, $=\text{CH}$, J 17.1, 10.1, 7.1 Гц), 6.77–6.86 м (3H, C_6H_3), 7.47 уш.т (1H, NH, J 6.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.6 (CH_3), 39.9 (2CH_2), 43.8 (C), 45.5 (NCH_2), 55.0 (OCH_3), 55.2 (OCH_3), 61.5 (OCH_2), 110.7 (CH), 111.0 (CH), 117.6 (2 $=\text{CH}_2$), 118.4 (CH), 133.9 (2 $=\text{CH}$), 135.1, 147.2, 148.5, 156.3, 160.3. Найдено, %: C 66.27; H 7.78; N 3.67. $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_5$. Вычислено, %: C 66.46; H 7.53; N 3.88.

2-((2-Аллил-2-фенилпент-4-ен-1-ил)амино)-2-оксоуксусная кислота (4). Смесь 1.5 г (5 ммоль) амидоэфира **2a** и 20 мл 20%-ного водного раствора едкого натра перемешивали при температуре 35–40°C 5 ч. Прозрачный раствор подкисляли, образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из бензола. Выход 0.9 г (66%), т.пл. 100–102°C, R_f 0.43 (бензол–ацетон, 1 : 1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3290 (NH), 3217–3081 (OH), 1753 (CO), 1685 (NCO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.44 уш.д (4H, CH_2 , J 7.2 Гц), 3.48 д (2H, NCH_2 , J 6.5 Гц), 5.02 уш.д.д (2H, $=\text{CH}_2$, J 10.1, 2.1 Гц), 5.06 уш.д.д (2H, $=\text{CH}_2$, J 17.1, 2.3 Гц), 5.60 д.д.т (2H, $=\text{CH}$, J 17.1, 10.1, 7.2 Гц), 7.15–7.24 м (1H) и 7.29–7.35 м (4H, C_6H_5), 7.77 т (1H, NH, J 6.5 Гц), 12.42 ш (OH). Найдено, %: C 70.54; H 7.19; N 5.29. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 70.31; H 7.01; N 5.12.

Гидрохлорид 2-аллил-2-фенилпент-4-ен-1-амина (1a·HCl). Суспензию 1.5 г (5 ммоль) амидоэфира **2a** в 30 мл концентрированной соляной кислоты кипятили 24 ч. Отгоняли досуха, остаток кристаллизовали в ацетоне и перекристаллизовывали из этанола. Выход 0.8 г (67%), т.пл. 156–158°C (155–157°C [4]). $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}·\text{HCl}$.

Синтез диамидов щавелевой кислоты 3a–e. Общая методика. Смесь 1.5 г (5 ммоль) амидоэфира **2a** или 1.8 г (5 ммоль) амидоэфира **2b** с 5 ммоль амина (фенилэтил-, 3,4-диметоксифенилэтил-, фенилциклопентилметил-, 2-аллил-2-(3,4-диметоксифенил)пент-4-ен-1-амин, *N*-метилпиперазин) в 30 мл этилового спирта кипятили в течение 8 ч. Растворитель отгоняли, к остатку добавляли гексан, образовавшиеся кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали.

***N*¹-(2-Аллил-2-фенилпент-4-ен-1-ил)-*N*²-((1-фенилциклопентил)метил)оксаламид (3а).** Получен из амидоэфира **2а** и 0.88 г фенилциклопентилметиламина. Выход 1.4 г (65%), т.пл. 88–89°C (эфир–гексан, 1 : 2), *R*_f 0.49. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3282 (NH), 1658 (NCO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.62–2.00 м (8H, CH₂, C₅H₈), 2.46 уш.д (4H, CH₂, *J* 7.2 Гц), 3.31 д (2H, NCH₂, *J* 6.6 Гц), 3.50 д (2H, NCH₂, *J* 6.4 Гц), 5.00 уш.д.д (2H, =CH₂, *J* 10.1, 2.1 Гц), 5.04 д.д.т (2H, =CH₂, *J* 17.1, 2.1, 1.3 Гц), 5.59 д.д.т (2H, =CH, *J* 17.1, 10.1, 7.2 Гц), 7.14–7.33 м (10H, C₆H₅), 7.36 уш.т (1H, NH, *J* 6.6 Гц), 7.50 уш.т (1H, NH, *J* 6.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 22.8 (2CH₂), 34.7 (2CH₂), 39.9 (2CH₂), 44.1 (C), 45.0 (NCH₂), 47.4 (NCH₂), 51.4 (C), 117.6 (2=CH₂), 125.5 (CH), 125.8 (CH), 126.1 (2CH), 126.3 (2CH), 127.6 (2CH), 127.8 (2CH), 133.4 (2=CH), 142.5, 145.7, 158.9. Найдено, %: C 78.33; H 7.75; N 6.38. C₂₈H₃₄N₂O₂. Вычислено, %: C 78.10; H 7.96; N 6.51.

***N*¹-(2-Аллил-2-(3,4-диметоксифенил)пент-4-ен-1-ил)-*N*²-(2-аллил-2-фенилпент-4-ен-1-ил)оксаламид (3б).** Получен из амидоэфира **2а** и 1.3 г амина **1б**. Выход 1.6 г (62%), т.пл. 86–88°C (эфир–гексан, 1 : 2), *R*_f 0.45. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3382 (NH), 1688 (NCO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.40–2.47 м (8H, CH₂), 3.44 д (2H, NCH₂, *J* 6.5 Гц), 3.50 д (2H, NCH₂, *J* 6.5 Гц), 3.78 с (3H) и 3.79 с (3H, OCH₃), 4.97–5.09 м (8H, =CH₂), 5.52–5.69 м (4H, =CH), 6.78–6.83 м (3H, C₆H₃), 7.15–7.24 м (1H) и 7.29–7.35 м (4H, C₆H₃), 7.38 уш.т (1H, NH, *J* 6.5 Гц), 7.39 уш.т (1H, NH, *J* 6.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 39.9 (4CH₂), 43.7 (C), 44.1 (C), 45.1 (NCH₂), 45.4 (NCH₂), 55.0 (OCH₃), 55.2 (OCH₃), 110.8 (CH), 111.2 (CH), 117.5 (2=CH₂), 117.6 (2=CH₂), 118.3 (CH), 125.8 (CH), 126.1 (2CH), 127.8 (2CH), 133.4 (2=CH), 133.6 (2=CH), 134.9, 142.5, 147.3, 148.6, 158.7, 158.8. Найдено, %: 74.62; H 7.62; N 5.29. C₃₂H₄₀N₂O₄. Вычислено, %: C 74.39; H 7.80; N 5.42.

***N*¹-(2-Аллил-2-(3,4-диметоксифенил)пент-4-ен-1-ил)-*N*²-фенэтилоксаламид (3с).** Получен из амидоэфира **2б** и 0.6 г фенилэтиламина. Выход 1.3 г (72%), т.пл. 118–119°C (этанол), *R*_f 0.48. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3369, 3322 (NH), 1674, 1639 (NCO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.45 уш.д (4H, CH₂, *J* 7.1 Гц), 2.76–2.82 м (2H, CH₂Ph), 3.33–3.41 м (2H, CH₂CH₂Ph), 3.49 д (2H, NCH₂, *J* 6.5 Гц), 3.80 с (3H) и 3.80 с (3H, OCH₃), 5.03 уш.д.д (2H, =CH₂, *J* 10.1, 2.2 Гц), 5.07 уш.д.д (2H, =CH₂, *J* 17.1, 2.2 Гц), 5.65 д.д.т (2H, =CH, *J* 17.1, 10.1, 7.1 Гц), 6.78–6.87 м (3H, C₆H₃), 7.11–7.26 м (5H, C₆H₃), 7.42 уш.т (1H, NH, *J* 6.5 Гц), 8.61 уш.т (1H, NH, *J* 6.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 34.7 (CH₂), 40.0 (2CH₂), 40.3 (NCH₂), 43.7 (C),

45.2 (NCH₂), 55.0 (OCH₃), 55.3 (OCH₃), 110.8 (CH), 111.2 (CH), 117.5 (2=CH₂), 118.4 (CH), 125.5 (CH), 127.7 (2CH), 128.1 (2CH), 133.7 (2=CH), 135.0, 138.5, 147.3, 148.6, 159.0, 159.1. Найдено, %: C 71.82; H 7.21; N 6.28. C₂₆H₃₂N₂O₄. Вычислено, %: C 71.53; H 7.39; N 6.42.

***N*¹-(2-Аллил-2-(3,4-диметоксифенил)пент-4-ен-1-ил)-*N*²-(3,4-диметоксифенэтил)оксаламид (3д).** Получен из амидоэфира **2б** и 0.9 г 3,4-диметоксифенилэтиламина. Выход 1.5 г (60%), т.пл. 113–115°C (этанол), *R*_f 0.46. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3372, 3331 (NH), 1678, 1653 (NCO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.45 уш.д (4H, CH₂, *J* 7.1 Гц), 2.72 т (2H, CH₂, *J* 7.3 Гц), 3.31–3.39 м (2H, CH₂CH₂Ar), 3.49 д (2H, NCH₂, *J* 6.4 Гц), 3.75 с (3H), 3.77 с (3H), 3.80 с (3H) и 3.80 с (3H, OCH₃), 5.03 уш.д.д (2H, =CH₂, *J* 10.1, 2.2 Гц), 5.08 уш.д.д (2H, =CH₂, *J* 17.1, 2.2 Гц), 5.65 д.д.т (2H, =CH, *J* 17.1, 10.1, 7.1 Гц), 6.66 д.д (1H, *J* 8.1, 2.0 Гц), 6.70 д (1H, *J* 2.0 Гц) и 6.74 д (1H, *J* 8.1 Гц, C₆H₃), 6.79–6.87 м (3H, C₆H₃), 7.42 уш.т (1H, NH, *J* 6.4 Гц), 8.54 уш.т (1H, NH, *J* 6.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 34.2 (CH₂), 40.0 (2CH₂), 40.4 (NCH₂), 43.7 (C), 45.3 (NCH₂), 55.0 (OCH₃), 55.1 (OCH₃), 55.2 (OCH₃), 55.3 (OCH₃), 110.8 (CH), 111.2 (CH), 111.8 (CH), 112.5 (CH), 117.5 (2=CH₂), 118.4 (CH), 120.2 (CH), 131.2, 133.7 (2=CH), 135.0, 147.3, 148.6, 148.7, 159.0, 159.1. Найдено, %: C 67.51; H 7.52; N 5.45. C₂₈H₃₆N₂O₆. Вычислено, %: C 67.72; H 7.31; N 5.64.

***N*-(2-Аллил-2-(3,4-диметоксифенил)пент-4-ен-1-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоацетамид (3е).** Получен из амидоэфира **2б** и 0.5 г *N*-метилпиперазина. Выход 1.1 г (55%), т.пл. 105–107°C (этанол), *R*_f 0.44. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3272 (NH), 1668, 1650 (NCO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.11–2.17 м (2H) и 2.26–2.31 м (2H, CH₂), 2.20 с (3H, CH₃), 2.44 уш.д (4H, CH₂, *J* 7.2 Гц), 3.06–3.13 м (2H) и 3.40–3.45 м (2H, CH₂), 3.47 д (2H, NCH₂, *J* 6.1 Гц), 3.78 с (3H) и 3.81 с (3H, OCH₃), 5.02 уш.д.д (2H, =CH₂, *J* 10.2, 2.3 Гц), 5.07 уш.д.д (2H, =CH₂, *J* 17.1, 2.3 Гц), 5.62 д.д.т (2H, =CH, *J* 17.1, 10.2, 7.2 Гц), 6.75–6.87 м (2H) и 6.88 д (1H, C₆H₃, *J* 2.1 Гц), 7.87 уш.т (1H, NH, *J* 6.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 39.3 (2CH₂), 40.5 (CH₂), 43.6 (C), 44.1 (CH₂), 44.7 (CH₂), 45.4 (NCH₃), 53.6 (CH₂), 54.3 (CH₂), 55.0 (OCH₃), 55.1 (OCH₃), 111.0 (CH), 111.1 (CH), 117.4 (2=CH₂), 118.5 (CH), 133.8 (2=CH), 135.6, 147.1, 148.3, 162.1, 162.4. Найдено, %: C 66.67; H 8.24; N 10.34. C₂₃H₃₃N₃O₄. Вычислено, %: C 66.48; H 8.00; N 10.11.

Синтез диамидов шавелевой кислоты 5а–п. Общая методика. Смесь 1.0 г (5 ммоль) амина **1а** или 1.3

г (5 ммоль) амина **1b** и 5 ммоль соответствующего анилодоэфира выдерживали 5 ч при температуре 120–125°C. К твердой массе добавляли гексан, образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой, 10%-ной соляной кислотой, снова водой, сушили на воздухе и перекристаллизовывали из этанола.

N¹-(2-Аллил-2-фенилпент-4-ен-1-ил)-N²-фенилоксаламид (5a). Получен из амина **1a** и 1.0 г этил-2-оксо-2-(фениламино)ацетата. Выход 1.2 г (69%), т.пл. 116–118°C, *R_f* 0.48. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3390, 3292 (NH), 1691, 1674 (NCO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.48 уш.д (4H, CH₂, *J* 7.1 Гц), 3.62 д (2H, NCH₂, *J* 6.4 Гц), 5.04 уш.д.д (2H, =CH₂, *J* 10.2, 2.2 Гц), 5.09 уш.д.д (2H, =CH₂, *J* 17.1, 2.2 Гц), 5.67 д.д.т (2H, =CH, *J* 17.1, 10.2, 7.1 Гц), 7.16–7.26 м (1H), 7.31–7.35 м (4H), 7.38–7.40 м (3H) и 7.59–7.64 м (2H, C₆H₅), 7.68 уш.т (1H, NH, *J* 6.4 Гц), 10.38 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 39.9 (2CH₂), 44.1 (C), 45.3 (NCH₂), 117.7 (2 =CH₂), 119.8 (2CH), 123.7 (2CH), 125.8 (2CH), 126.1 (2CH), 127.9 (2CH), 133.4, 137.3 (2 =CH), 142.6, 157.3, 159.2. Найдено, %: C 75.55; H 6.72; N 8.25. C₂₂H₂₄N₂O₂. Вычислено, %: C 75.83; H 6.94; N 8.04.

N¹-(2-Аллил-2-фенилпент-4-ен-1-ил)-N²-(*n*-толил)оксаламид (5b). Получен из амина **1a** и 1.0 г этил-2-оксо-2-(*n*-толиламино)ацетата. Выход 1.3 г (72%), т.пл. 125–126°C, *R_f* 0.48. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3381, 3287 (NH), 1693, 1673 (NCO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.34 с (3H, CH₃), 2.48 уш.д (4H, CH₂, *J* 7.2 Гц), 3.62 д (2H, NCH₂, *J* 6.5 Гц), 5.04 уш.д.д (2H, =CH₂, *J* 10.2, 2.2 Гц), 5.09 уш.д.д (2H, =CH₂, *J* 17.1, 2.2 Гц), 5.67 д.д.т (2H, =CH, *J* 17.1, 10.2, 7.2 Гц), 7.03–7.08 м (2H) и 7.62–7.67 м (2H, C₆H₄), 7.21–7.31 м (1H) и 7.35–7.42 м (4H, C₆H₅), 7.60 уш.т (1H, NH, *J* 6.5 Гц), 10.25 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 20.4 (CH₃), 39.5 (2CH₂), 44.2 (C), 45.2 (NCH₂), 117.7 (2 =CH₂), 119.8 (2CH), 125.9 (CH), 126.1 (2CH), 127.9 (2CH), 128.4 (2CH), 132.8, 133.5 (2 =CH), 134.7, 142.6, 157.1, 159.3. Найдено, %: C 76.47; H 7.38; N 7.51. C₂₃H₂₆N₂O₂. Вычислено, %: C 76.21; H 7.23; N 7.73.

N¹-(2-Аллил-2-фенилпент-4-ен-1-ил)-N²-(4-бромфенил)оксаламид (5c). Получен из амина **1a** и 1.36 г этил-2-((4-бромфенил)амино)-2-оксоацетата. Выход 1.5 г (70%), т.пл. 121–122°C, *R_f* 0.51. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3364, 3284 (NH), 1679, 1642 (NCO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.52 уш.д (4H, CH₂, *J* 7.2 Гц), 3.61 д (2H, NCH₂, *J* 6.5 Гц), 5.03 д.д.т (2H, =CH₂, *J* 10.1, 2.2, 1.1 Гц), 5.08 д.д.т (2H, =CH₂, *J* 17.1, 2.2, 1.2 Гц), 5.64 д.д.т (2H, =CH, *J* 17.1, 10.1, 7.2 Гц), 7.16–7.26 м (1H) и 7.31–7.38 м (4H, C₆H₅),

7.35–7.40 м (2H) и 7.76–7.81 м (2H, C₆H₄), 7.61 уш.т (1H, NH, *J* 6.5 Гц), 10.61 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 40.0 (2CH₂), 44.2 (C), 45.2 (NCH₂), 116.2, 117.7 (2 =CH₂), 121.8 (2CH), 125.8 (CH), 126.1 (2CH), 127.9 (2CH), 130.7 (2CH), 133.4 (2 =CH), 136.6, 142.5, 157.5, 159.0. Найдено, %: C 61.67; H 5.64; N 6.41. C₂₂H₂₃BrN₂O₂. Вычислено, %: C 61.83; H 5.42; N 6.56.

N¹-(2-Аллил-2-фенилпент-4-ен-1-ил)-N²-(4-фторфенил)оксаламид (5d). Получен из амина **1a** и 1.0 г этил-2-((4-фторфенил)амино)-2-оксоацетата. Выход 1.1 г (61%), т.пл. 108–110°C, *R_f* 0.50. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3365, 3284 (NH), 1693, 1658 (NCO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.52 уш.д (4H, CH₂, *J* 7.2 Гц), 3.62 д (2H, NCH₂, *J* 6.5 Гц), 5.03 д.д.т (2H, =CH₂, *J* 10.1, 2.2, 1.1 Гц), 5.09 д.д.т (2H, =CH₂, *J* 17.1, 2.2, 1.2 Гц), 5.65 д.д.т (2H, =CH, *J* 17.1, 10.1, 7.2 Гц), 6.94–7.02 м (2H, C₆H₄F), 7.18–7.24 м (1H) и 7.31–7.39 м (4H, C₆H₅), 7.62 уш.т (1H, NH, *J* 6.5 Гц), 7.81–7.88 м (2H, C₆H₄F), 10.55 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 40.0 (2CH₂), 44.2 (C), 45.2 (NCH₂), 114.4 д (2CH, *J*_{C,F} 22.2 Гц), 117.7 (2 =CH₂), 121.6 д (2CH, *J*_{C,F} 7.6 Гц), 125.9 (CH), 126.1 (2CH), 127.9 (2CH), 133.5 (2 =CH), 133.6 д (C, *J*_{C,F} 2.7 Гц), 142.6, 157.3, 158.5 д (C, *J*_{C,F} 243.0 Гц), 159.2. Найдено, %: C 72.39; H 6.13; N 7.80. C₂₂H₂₃FN₂O₂. Вычислено, %: C 72.11; H 6.33; N 7.64.

N¹-(2-Аллил-2-фенилпент-4-ен-1-ил)-N²-(3-(трифторметил)фенил)оксаламид (5e). Получен из амина **1a** и 1.3 г этил-2-оксо-2-((3-(трифторметил)фенил)амино)ацетата. Выход 1.2 г (60%), т.пл. 123–125°C, *R_f* 0.47. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3362, 3282 (NH), 1680, 1650 (NCO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.52 уш.д (4H, CH₂, *J* 7.1 Гц), 3.63 д (2H, NCH₂, *J* 6.4 Гц), 5.03 уш.д.д (2H, =CH₂, *J* 10.1, 2.2 Гц), 5.09 уш.д.д (2H, =CH₂, *J* 17.1, 2.2 Гц), 5.65 д.д.т (2H, =CH, *J* 17.1, 10.1, 7.1 Гц), 7.19–7.25 м (1H), 7.31–7.39 м (5H), 7.44 уш.т (1H, *J* 8.0 Гц), 8.03–8.08 м (1H) и 8.30 м (1H, Ar), 7.64 уш.т (1H, NH, *J* 6.4 Гц), 10.88 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 40.0 (2CH₂), 44.2 (C), 45.3 (NCH₂), 116.7 к (CH, *J*_{C,F} 4.0 Гц), 117.7 (2 =CH₂), 120.0 к (CH, *J*_{C,F} 3.7 Гц), 123.4 (CH), 123.5 к (C, *J*_{C,F} 272.2 Гц), 125.9 (CH), 126.1 (2CH), 127.9 (2CH), 128.6 (CH), 129.8 к (C, *J*_{C,F} 32.1 Гц), 133.5 (2 =CH), 138.2, 142.5, 158.0, 158.9. Найдено, %: C 66.59; H 5.82; N 6.51. C₂₃H₂₃F₃N₂O₂. Вычислено, %: C 66.34; H 5.57; N 6.73.

N¹-(2-Аллил-2-фенилпент-4-ен-1-ил)-N²-(2-метокси-5-метилфенил)оксаламид (5f). Получен из амина **1a** и 1.2 г этил-2-((2-метокси-5-метилфенил)амино)-2-оксоацетата. Выход 1.2 г (65%), т.пл. 105–107°C, *R_f* 0.52. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3373, 3288 (NH), 1696, 1674 (NCO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.:

2.29 с (3H, CH₃), 2.51 уш.д (4H, CH₂, *J* 7.1 Гц), 3.61 д (2H, NCH₂, *J* 6.5 Гц), 3.91 с (3H, OCH₃), 5.04 уш.д.д (2H, =CH₂, *J* 10.1, 2.2 Гц), 5.09 д.д.т (2H, =CH₂, *J* 17.1, 2.2, 1.3 Гц), 5.65 д.д.т (2H, =CH, *J* 17.1, 10.1, 7.1 Гц), 6.81–6.87 м (2H) и 8.07 с (1H, C₆H₅), 7.19–7.27 м (1H) и 7.32–7.39 м (4H, C₆H₅), 7.58 уш.т (1H, NH, *J* 6.5 Гц), 9.61 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 20.3 (CH₃), 39.9 (2CH₂), 44.2 (C), 45.5 (NCH₂), 55.3 (OCH₃), 109.7 (CH), 117.7 (2 =CH₂), 119.4 (CH), 124.4 (CH), 125.3, 125.9 (CH), 126.1 (2CH), 127.9 (2CH), 129.1, 133.4 (2 =CH), 142.5, 146.0, 156.2, 158.9. Найдено, %: C 73.18; H 7.34; N 7.29. C₂₄H₂₈N₂O₃. Вычислено, %: C 73.44; H 7.19; N 7.14.

N¹-(2-Аллил-2-(3,4-диметоксифенил)пент-4-ен-1-ил)-N²-фенилоксаламид (5g). Получен из амина **1b** и 1.0 г этил-2-оксо-2-(фениламино)ацетата. Выход 1.3 г (65%), т.пл. 161–162°С, *R*_f 0.52. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3381, 3287 (NH), 1693, 1672 (NCO). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.46 уш.д (4H, CH₂, *J* 7.1 Гц), 3.58 д (2H, NCH₂, *J* 6.4 Гц), 3.80 с (3H) и 3.82 с (3H, OCH₃), 5.03 уш.д.д (2H, =CH₂, *J* 10.1, 2.2 Гц), 5.09 уш.д.д (2H, =CH₂, *J* 17.1, 2.2 Гц), 5.67 д.д.т (2H, =CH, *J* 17.1, 10.2, 7.1 Гц), 6.80–6.86 м (2H) и 6.89 уш.с (1H, C₆H₅), 7.03–7.08 м (1H), 7.31–7.36 м (2H) и 7.77–7.82 м (2H, C₆H₅), 7.68 уш.т (1H, NH, *J* 6.4 Гц), 10.38 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 39.9 (2CH₂), 43.8 (C), 45.5 (NCH₂), 55.0 (OCH₃), 55.3 (OCH₃), 110.9 (CH), 111.2 (CH), 117.5 (2 =CH₂), 119.4 (2CH), 123.7 (2CH), 127.9 (2CH), 133.7, 135.0, 137.3 (2 =CH), 147.3, 148.6, 157.4, 159.1. Найдено, %: C 70.71; H 6.72; N 7.00. C₂₄H₂₈N₂O₄. Вычислено, %: C 70.57; H 6.91; N 6.86.

N¹-(2-Аллил-2-(3,4-диметоксифенил)пент-4-ен-1-ил)-N²-(*n*-толил)оксаламид (5h). Получен из амина **1b** и 1.0 г этил-2-оксо-2-(*n*-толиламино)ацетата. Выход 1.5 г (71%), т.пл. 190–191°С, *R*_f 0.45. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3380, 3286 (NH), 1691, 1671 (NCO). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.31 с (3H, CH₃), 2.48 уш.д (4H, CH₂, *J* 7.1 Гц), 3.55 д (2H, NCH₂, *J* 6.4 Гц), 3.80 с (3H) и 3.82 с (3H, OCH₃), 5.04 уш.д.д (2H, =CH₂, *J* 10.2, 2.2 Гц), 5.09 уш.д.д (2H, =CH₂, *J* 17.1, 2.2 Гц), 5.67 д.д.т (2H, =CH, *J* 17.1, 10.2, 7.1 Гц), 6.80–6.86 м (2H) и 6.89 уш.с (1H, C₆H₅), 7.03–7.08 м (2H) и 7.62–7.67 м (2H, C₆H₄), 7.60 уш.т (1H, NH, *J* 6.4 Гц), 10.25 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 20.4 (CH₃), 39.9 (2CH₂), 43.8 (C), 45.5 (NCH₂), 55.0 (OCH₃), 55.3 (OCH₃), 110.9 (CH), 111.3 (CH), 117.5 (2 =CH₂), 118.4 (CH), 119.8 (2CH), 128.4 (2CH), 132.8, 133.7 (2 =CH), 134.7, 135.0, 147.3, 148.6, 157.2, 159.2. Найдено, %: C 71.32; H 7.35; N 6.49. C₂₅H₃₀N₂O₄. Вычислено, %: C 71.07; H 7.16; N 6.63.

N¹-(2-Аллил-2-(3,4-диметоксифенил)пент-4-ен-1-ил)-N²-(4-бромфенил)оксаламид (5i). Получен из амина **1b** и 1.36 г этил-2-((4-бромфенил)амино)-2-оксоацетата. Выход 1.5 г (62%), т.пл. 184–186°С, *R*_f 0.53. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3368, 3277 (NH), 1696, 1676 (NCO). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.48 уш.д (4H, CH₂, *J* 7.2 Гц), 3.59 д (2H, NCH₂, *J* 6.5 Гц), 3.80 с (3H) и 3.82 с (3H, OCH₃), 5.03 д.д.т (2H, =CH₂, *J* 10.1, 2.2, 1.1 Гц), 5.08 д.д.т (2H, =CH₂, *J* 17.1, 2.2, 1.2 Гц), 5.64 д.д.т (2H, =CH, *J* 17.1, 10.1, 7.2 Гц), 6.80–6.90 м (3H, C₆H₃), 7.38–7.43 м (2H) и 7.81–7.86 м (2H, C₆H₄), 7.61 уш.т (1H, NH, *J* 6.5 Гц), 10.61 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 40.0 (2CH₂), 43.8 (C), 45.6 (NCH₂), 55.0 (OCH₃), 55.3 (OCH₃), 110.8 (CH), 111.2 (CH), 116.2, 117.5 (2 =CH₂), 118.4 (CH), 121.8 (2CH), 130.7 (2CH), 133.7 (2 =CH), 134.9, 136.6, 147.3, 148.6, 157.5, 158.9. Найдено, %: C 59.41; H 5.72; N 5.59. C₂₄H₂₇BrN₂O₄. Вычислено, %: C 59.14; H 5.58; N 5.75.

N¹-(2-Аллил-2-(3,4-диметоксифенил)пент-4-ен-1-ил)-N²-(4-фторфенил)оксаламид (5j). Получен из амина **1b** и 1.0 г этил-2-((4-фторфенил)амино)-2-оксоацетата. Выход 1.3 г (61%), т.пл. 168–169°С, *R*_f 0.44. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3370, 3284 (NH), 1696, 1672 (NCO). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.48 уш.д (4H, CH₂, *J* 7.0 Гц), 3.56 д (2H, NCH₂, *J* 6.4 Гц), 3.80 с (3H) и 3.82 с (3H, OCH₃), 5.04 уш.д.д (2H, =CH₂, *J* 10.2, 2.2 Гц), 5.09 уш.д.д (2H, =CH₂, *J* 17.1, 2.2 Гц), 5.68 д.д.т (2H, =CH, *J* 17.1, 10.2, 7.0 Гц), 6.80–6.90 м (3H, C₆H₃), 6.94–7.02 м (2H) и 7.81–7.88 м (2H, C₆H₄), 7.61 уш.т (1H, NH, *J* 6.4 Гц), 10.54 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 39.9 (2CH₂), 43.8 (C), 45.6 (NCH₂), 55.0 (OCH₃), 55.3 (OCH₃), 110.9 (CH), 111.3 (CH), 114.4 д (2CH, *J*_{C,F} 22.2 Гц), 117.5 (2 =CH₂), 118.4 (CH), 121.7 д (2CH, *J*_{C,F} 7.7 Гц), 133.6 д (C, *J*_{C,F} 2.5 Гц), 133.7 (2 =CH), 135.0, 147.4, 148.7, 157.4, 158.5 д (C, *J*_{C,F} 243.0 Гц), 159.1. Найдено, %: C 67.32; H 6.55; N 6.41. C₂₄H₂₇FN₂O₄. Вычислено, %: C 67.59; H 6.38; N 6.57.

N¹-(2-Аллил-2-(3,4-диметоксифенил)пент-4-ен-1-ил)-N²-(3-(трифторметил)фенил)оксаламид (5k). Получен из амина **1b** и 1.3 г этил-2-оксо-2-((3-(трифторметил)фенил)амино)ацетата. Выход 1.4 г (59%), т.пл. 144–146°С, *R*_f 0.46. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3363, 3281 (NH), 1684, 1652 (NCO). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.49 уш.д (4H, CH₂, *J* 7.1 Гц), 3.57 д (2H, NCH₂, *J* 6.4 Гц), 3.80 с (3H) и 3.82 с (3H, OCH₃), 5.04 уш.д.д (2H, =CH₂, *J* 10.1, 2.2 Гц), 5.10 уш.д.д (2H, =CH₂, *J* 17.1, 2.2 Гц), 5.68 д.д.т (2H, =CH, *J* 17.1, 10.1, 7.1 Гц), 6.79–6.90 м (3H, C₆H₃), 7.31–7.36 м (1H), 7.45 т (1H, *J* 8.0), 8.03–8.08 м (1H) и 8.29 уш.с (1H, C₆H₄), 7.63 уш.т (1H, NH, *J* 6.4 Гц), 10.87 с (1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 39.9 (2CH_2), 43.8 (C), 45.6 (NCH_2), 55.0 (OCH_3), 55.3 (OCH_3), 110.9 (CH), 111.3 (CH), 116.6 к (CH, $J_{\text{C,F}}$ 4.1 Гц), 117.5 ($2=\text{CH}_2$), 118.4 (CH), 120.0 к (CH, $J_{\text{C,F}}$ 4.2 Гц), 123.4 (CH), 123.5 к (C, $J_{\text{C,F}}$ 272.1 Гц), 128.6 (CH), 129.8 к (C, $J_{\text{C,F}}$ 32.2 Гц), 133.7 ($2=\text{CH}$), 135.0, 138.2, 147.4, 148.7, 158.0, 158.8. Найдено, %: C 63.35; H 5.53; N 6.01. $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 63.02; H 5.71; N 5.88.

N^1 -(2-Аллил-2-(3,4-диметоксифенил)пент-4-ен-1-ил)- N^2 -(3-хлор-4-метилфенил)оксаламид (5l). Получен из амина **1b** и 1.2 г этил-2-((3-хлор-4-метилфенил)амино)-2-оксоацетата. Выход 1.3 г (57%), т.пл. 185–187°C, R_f 0.48. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3368, 3277 (NH), 1696, 1676 (NCO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.32 с (3H, CH_3), 2.48 уш.д (4H, CH_2 , J 7.1 Гц), 3.55 д (2H, NCH_2 , J 6.5 Гц), 3.80 с (3H) и 3.82 с (3H, OCH_3), 5.04 уш.д.д (2H, $=\text{CH}_2$, J 10.2, 2.2 Гц), 5.09 уш.д.д (2H, $=\text{CH}_2$, J 17.1, 2.2 Гц), 5.67 д.д.т (2H, $=\text{CH}$, J 17.1, 10.2, 7.1 Гц), 6.80–6.89 м (3H, C_6H_3), 7.14 д (1H, J 8.3 Гц), 7.62 д.д (1H, J 8.3, 2.2 Гц) и 7.93 д (1H, C_6H_3 , J 2.2 Гц), 7.59 уш.т (1H, NH, J 6.5 Гц), 10.54 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.9 (CH_3), 39.9 (2CH_2), 43.8 (C), 45.6 (NCH_2), 55.0 (OCH_3), 55.3 (OCH_3), 110.9 (CH), 111.3 (CH), 117.6 ($2=\text{CH}_2$), 118.5 (2CH), 120.3 (CH), 130.1 (CH), 130.7, 133.0, 133.7 ($2=\text{CH}$), 135.0, 136.4, 147.4, 148.7, 157.6, 158.9. Найдено, %: C 65.51; H 6.22; N 6.32. $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 65.71; H 6.40; N 6.13.

N^1 -(2-Аллил-2-(3,4-диметоксифенил)пент-4-ен-1-ил)- N^2 -(2,4-диметоксифенил)оксаламид (5m). Получен из амина **1b** и 1.26 г этил-2-((2,4-диметоксифенил)амино)-2-оксоацетата. Выход 1.4 г (60.8%), т.пл. 111–112°C, R_f 0.48. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3359, 3279 (NH), 1694, 1656 (NCO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.49 уш.д (4H, CH_2 , J 7.1 Гц), 3.57 д (2H, NCH_2 , J 6.4 Гц), 3.79 с (3H), 3.81 с (3H), 3.83 с (3H) и 3.95 с (3H, OCH_3), 5.03–5.14 м (4H, $=\text{CH}_2$), 5.68 д.д.т (2H, $=\text{CH}$, J 17.1, 10.1, 7.1 Гц), 6.44 д.д (1H, J 8.9, 2.6 Гц), 6.55 д (1H, J 2.6 Гц) и 8.12 д (1H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{N}$, J 8.9 Гц), 6.82–6.91 м (3H, C_6H_3), 7.59 уш.т (1H, NH, J 6.4 Гц), 9.50 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 39.9 (2CH_2), 43.8 (C), 45.7 (NCH_2), 54.7 (OCH_3), 55.0 (OCH_3), 55.3 (OCH_3), 55.4 (OCH_3), 98.2 (CH), 103.5 (CH), 110.8 (CH), 111.3 (CH), 117.6 ($2=\text{CH}_2$), 118.4 (CH), 119.1, 119.5 (CH), 133.7 ($2=\text{CH}$), 134.9, 147.4, 148.6, 149.3, 155.9, 156.6, 159.1. Найдено, %: C 66.93; H 6.71; N 5.82. $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 66.65; H 6.88; N 5.98.

Этил-4-(2-((2-аллил-2-(3,4-диметоксифенил)пент-4-ен-1-ил)амино)-2-оксоацетамидо)бензоат (5n). Получен из амина **1b** и 1.3 г этил-4-(2-этокси-2-оксоацетамидо)бензоата. Выход 1.4 г (58.6%),

т.пл. 120–121°C, R_f 0.53. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3334, 3248 (NH), 1716 (COO), 1669, 1638 (NCO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.37 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.48 уш.д (4H, CH_2 , J 7.0 Гц), 3.56 д (2H, NCH_2 , J 6.3 Гц), 3.80 с (3H) и 3.82 с (3H, OCH_3), 4.30 к (2H, OCH_2 , J 7.1 Гц), 5.04 уш.д.д (2H, $=\text{CH}_2$, J 10.2, 2.2 Гц), 5.09 уш.д.д (2H, $=\text{CH}_2$, J 17.1, 2.2 Гц), 5.68 д.д.т (2H, $=\text{CH}$, J 17.1, 10.2, 7.0 Гц), 6.80–6.90 м (3H, C_6H_3), 7.64 уш.т (1H, NH, J 6.3 Гц), 7.88–7.96 м (4H, C_6H_4), 10.74 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.9 (CH_3), 39.9 (2CH_2), 43.8 (C), 45.6 (NCH_2), 55.0 (OCH_3), 55.3 (OCH_3), 59.7 (OCH_2), 110.9 (CH), 111.2 (CH), 117.5 ($2=\text{CH}_2$), 118.4 (CH), 119.3 (2CH), 128.3, 129.5 (2CH), 133.7 ($2=\text{CH}$), 135.0, 141.4, 147.4, 148.6, 157.9, 158.8, 164.6. Найдено, %: C 67.71; H 6.53; N 5.55. $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 67.48; H 6.71; N 5.83.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследованы реакции 2-аллил-2-арилпент-4-ен-1-аминов с диэтилоксалатом, а также взаимодействие полученных амидов этилового эфира щавелевой кислоты с разнообразными аминами. Установлено, что в зависимости от природы использованных аминов (неароматические амины или анилины) целевые диамины щавелевой кислоты получаются разными методами. На примере одного из синтезированных амидоэфиров изучены реакции щелочного и кислотного гидролиза. Выявлена высокая антиоксидантная активность таргетных диаминов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

Степанян Гаяне Вардановна,
ORCID: 0009-0006-6649-4439

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

Пагутян Нвард Арутюновна,
ORCID: 0000-0002-3864-8705

Гаспарян Грачик Ваграмович,
ORCID: 0000-0002-8555-3733

Саргсян Амаяк Бабкенович,
ORCID: 0000-0002-2721-0273

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D'yakonov V.A., Makarov A.A., Dzhemileva L.U., Andreev E.N., Makarova E.Kh., Dzhemilev U.M. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 2399–2409. doi 10.1021/acs.jnatprod.0c00261
2. D'yakonov V.A., Dzhemileva L.U., Dzhemilev U.M., *Phytochem. Rev.*, **2020**. doi 10.1007/s11101-020-09685-6
3. Dzhemileva L.U., Makarov A.A., Andreev E.N., Yunusbaeva M.M., Makarova E.Kh., D'yakonov V.A., Dzhemilev U.M. *ACS Omega*, **2020**, *5*, 1974–1981. doi 10.1021/acsomega.9b03826
4. Агекян А.А., Мкрян Г.Г., Аракелян А.Г., Погосян М.А., Сафарян А.С., Маркарян Э.А. *Хим.ж.Армении*, **2010**, *63*, 264–270.
5. Козьминых В.О. *Хим.-фарм.ж.*, **2006**, *40*, 9–17 [Koz'minykh V.O., *Pharm. Chem. J.*, **2006**, *40*, 8–17]. doi 10.1007/s11094-006-0048-0
6. Долженко А.В., Козьминых В.О., Колотова Н.В., Сыропятов Б.Я., Новоселова Г.Н. *Хим.-фарм.ж.*, **2003**, *37*, 10–12. [Dolzhenko A.V., Koz'minykh V.O., Kolotova N.V., Syropyatov B.Ya., Novoselova G.N. *Pharm. Chem. J.*, **2003**, *37*, 229–231]. doi 10.1023/A:1025326405592
7. Бурдулене Д., Палайма А., Стумбриявичюте З., Талайките З., Меткалова С.Е., Пенязева Г.А. *Хим.-фарм.ж.*, **1999**, *33*, 35–36. [Burdulene D., Palaima A., Stumbryavichyute Z., Talaikite Z., Metkalova S.E., Penyazeva G.A. *Pharm. Chem. J.*, **1999**, *33* (5), 261–263]. doi 10.1007/BF02510047
8. Вартамян С.О., Авакян А.С., Саркисян А.Б., Маркарян Э.А., Арутюнян С.А., Ширинян Э.А., Хачатрян А.Г. *Вестник МАНЭБ (С.-Петербург)*, **2005**, *10*, 198–201.
9. Агекян А.А., Паносян Г.А., Маркарян Э.А. *ЖОрХ*, **2013**, *49*, 1097–1100 [Aghekyan A.A., Panosyan G.A., Markaryan E.A., *Russ. J. Org. Chem.*, **2013**, *49*, 1083–1086]. doi 10.1134/S1070428013070221
10. Munteanu I.G., Apetrel C., *Int. J. Mol. Sci.*, **2012**, *22*, 3380. doi 10.3390/ijms22073380
11. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. *Перекисное окисление липидов в биологических мембранах*. М: Наука, **1972**.
12. Мартусевич А.К., Карузин К.А., Самойлов А.С. *Биорадикалы и антиоксиданты*, **2018**, *5*, 5–23.

Synthesis and Antioxidant Activity of N-Substituted Diamides Based on 2-Allyl-2-arylpent-4-en-1-amides of Oxalic Acid Monoethyl Ether

A. A. Aghekyan*, G. G. Mkryan, G. V. Stepanyan, H. A. Panosyan, N. A. Pahutyan, H. V. Gasparyan, and A. B. Sargsyan

The Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA, prosp. Azatutyan, 26, Yerevan, 0014 Armenia

*e-mail: aaghekyan@mail.ru

Received April 5, 2024; revised April 23, 2024; accepted April 26, 2024

By the reaction of 2-allyl-2-arylpent-4-en-1-amines with diethyl oxalate, amides of oxalic acid monoethyl ester were synthesized, which were converted into the corresponding diamides by interaction with non-aromatic amines. To synthesize aryl-substituted diamides, the same amines are reacted with anilides of oxalic acid monoethyl ester. The antioxidant activity of the synthesized diamides was studied.

Keywords: diethyl oxalate, 2-allyl-2-arylpent-4-en-1-amines, amidoester, diamide, antioxidant activity

СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ СПИРО[1-БЕНЗОФУРАН-2,5'-ПИРИМИДИНА] НА ОСНОВЕ 5-АРИЛИДЕНБАРБИТУРОВЫХ КИСЛОТ

©2024 г. А. Н. Андин*, М. А. Энгельгардт

ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет»,
690922, Россия, г. Владивосток, о. Русский, Университетский проспект, корпус L
*e-mail: andin.an@dyfu.ru

Поступила в редакцию 08.04.2024 г.

После доработки 20.04.2024 г.

Принята к публикации 25.04.2024 г.

Аддукты димедона и 5-арилиденбарбитуровых кислот при взаимодействии с *N*-бромсукцинимидом в водном этаноле с умеренными выходами образуют функциональные производные спиро[1-бензофуран-2,5'-пиримидина]. Взаимодействие 5-бензилиденбарбитуровой кислоты с ацетоуксусным эфиром в присутствии *N*-бромсукцинимидом приводит к производному спиро[пиримидин-5,6'-фуро[2,3-*d*]пиримидина].

Ключевые слова: спиро[1-бензофуран-2,5'-пиримидины], димедон, 5-арилиденбарбитуровые кислоты

DOI: 10.31857/S0514749224110045 **EDN:** QHURWK

ВВЕДЕНИЕ

Синтезу производных 2,3-дигидрофурана, его конденсированных аналогов и спиросистем в настоящее время посвящено значительное число исследований. Это обусловлено как разнообразием методов получения соединений данного типа, так и доступностью исходных реагентов. Кроме того, функционально замещенные спиро-дигидрофураны могут обладать различными видами биологической активности, например, антибактериальной [1] и гипохолестеринемической [2].

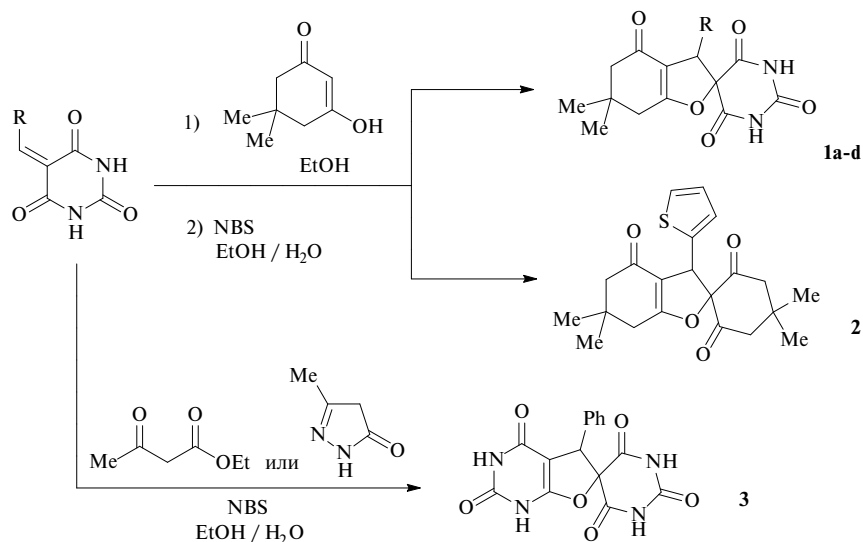
Общей стратегией построения соединений указанного типа является сопряженное присоединение донорного синтона (стабилизированного иллада или карбаниона, генерированного из галогенметиленактивного соединения, или метиленактивного соединения с дальнейшим галогенированием) к электронодефицитным алкенам, содержащим акцепторные группы, с последующей циклизацией [3–7].

Использование в качестве структурных блоков циклических метиленактивных соединений (димедона, индандион-1,3, 4-гидроксикумарина, барбитуровой кислоты) позволяет получать более сложные системы, содержащие конденсированные и спиросочлененные гетеро- или карбоциклы [8–17]. В ряде случаев конкурирующей реакцией является образование функциональных производных циклопропана [18–20].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами было изучено взаимодействие аддуктов димедона и арилиденбарбитуровых кислот с *N*-бромсукцинимидом (NBS). Синтез проводили в 2 стадии: сначала конденсация Михаэля при кипячении реагентов в этаноле, затем взаимодействие с NBS при комнатной температуре, при этом промежуточные аддукты димедона и арилиденбарбитуровых кислот не выделяли. В результате с выходами 45–55 % были выделены функциональные производные спиро[1-бензофуран-2,5'-пиримидина] **1a–d** (схема 1).

Схема 1



1 R = Ph(a), 4-FC₆H₄ (b), 2,4-Cl₂C₆H₃ (c), 3-O₂NC₆H₄ (d)

2 R = тиофен-2-ил

3 R = Ph

Очевидно, бромирование несимметричных аддуктов протекает с участием остатка барбитуровой кислоты. Далее енольный гидроксил димедонового фрагмента нуклеофильно замещает атом брома, что приводит к конечным продуктам.

Следует отметить, что при добавлении в реакционную смесь NBS сразу на первой стадии, минуя образование соответствующего аддукта, выходы продуктов существенно снижаются. Добавление оснований (карбоната натрия, ацетата натрия, триэтиламина) в реакционную смесь не влияет на выход продуктов, хотя теоретически должно повышать нуклеофильность енольной формы димедонового фрагмента.

При наличии донорного гетарильного заместителя (2-тиенила) была обнаружена иная регионаправленность реакции: преобладали процессы альтернативного ретромихаэлевского распада и повторного присоединения по Михаэлю с образованием симметричного бис-димедонового аддукта, бромирование которого приводило к производному спиро[1-бензофуран-2,1'-циклогексана] 2.

Неожиданные результаты были получены при использовании в качестве метиленактивных соединений ацетоуксусного эфира и 3-метил-

пиразолона-5. В ходе реакции 5-бензилиден-барбитуровой кислоты с указанными метиленактивными соединениями в присутствии NBS было выделено производное спиро[пиридин-5,6'-фуро[2,3-*d*]пиридина] 3.

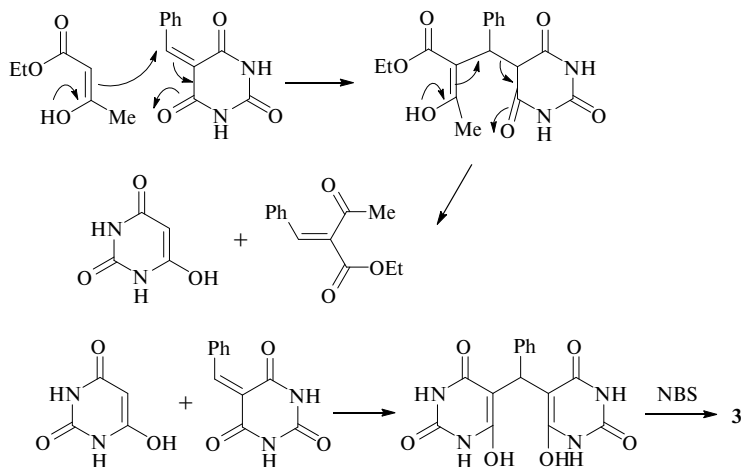
На основании полученных экспериментальных данных можно сделать предположение о механизме указанного превращения (схема 2).

Таким образом, регионаправленность для каждого конкретного случая, очевидно, определяется скоростью протекающих конкурирующих реакций (присоединение по Михаэлю, ретромихаэлевский распад и бромирование с последующей циклизацией) и термодинамической стабильностью конечных продуктов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры веществ в таблетках с KBr записаны на спектрофотометре Bruker V25. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C получены на спектрометре Bruker Avance 400 (400 и 100 МГц соответственно). Внутренний стандарт — ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на квадрупольном масс-спектрометре LCMS-2010EV (метод электроспрея, прямой ввод, растворитель — ацетонитрил). Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе Flash EA 1112 CHN/MAS200. Контроль за ходом реакций

Схема 2



вели методом ТСХ на пластинах Sorbfil, элюент — этилацетат, проявитель — пары иода.

Соединения 1a–d, 2. *Общая методика.* К смеси 74 мг (0.53 ммоль) димедона и 0.5 ммоль соответствующей 5-арилиденбарбитуровой кислоты прибавляли 6 мл этанола, кипятили при перемешивании 1–1.5 ч, охлаждали до комнатной температуры, прибавляли небольшими порциями при перемешивании 94 мг (0.53 ммоль) NBS, затем 2 мл воды и выдерживали 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли 10 мл воды и оставляли на 1 сутки при 0°C. Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали 30%-ным водным этанолом, сушили на воздухе. Соединение 2 далее очищали экспресс-хроматографией на силикагеле (элюент — хлороформ).

6,6-Диметил-3-фенил-6,7-дигидро-2'H,3H-спиро[1-бензофуран-2,5'-пиридин]-2',4,4',6'(1'H,3'H,5H)-тетрон (1a). Выход 88 мг (50 %). Белые кристаллы, т.пл. 295–296°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3217, 3103 (NH), 1761, 1734, 1704, 1657 (C=O), 1607 (C=C аром.). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.11 с (3H, CH₃), 1.18 с (3H, CH₃), 2.17 д (1H, 5-CH₂, *J* 16.0 Гц), 2.25 д (1H, 5-CH₂, *J* 16.0 Гц), 2.59 д (1H, 7-CH₂, *J* 17.6 Гц), 2.71 д (1H, 7-CH₂, *J* 17.6 Гц), 4.62 с (1H, H³), 7.01–7.10 м (2H_{аром}), 7.21–7.31 м (3H_{аром}), 11.01 с (1H, NH), 11.54 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 28.0, 28.2, 34.2, 36.7, 50.9, 57.3, 89.6, 111.4, 128.1, 128.2, 128.9, 135.4, 149.6, 164.6, 167.7, 177.9, 192.5. Масс-спектр: *m/z* 353 [M – H]. Найдено,

%: C 64.18; H 5.25; N 8.04. C₁₉H₁₈N₂O₅. Вычислено, %: C 64.40; H 5.12; N 7.91. *M* 354.36.

6,6-Диметил-3-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-2'H,3H-спиро[1-бензофуран-2,5'-пиридин]-2',4,4',6'(1'H,3'H,5H)-тетрон (1b). Выход 90 мг (48 %). Белые кристаллы, т.пл. 308–310°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3213, 3101 (NH), 1769, 1739, 1719, 1661 (C=O), 1630 (C=C), 1607, 1510 (C=C аром.). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.10 с (3H, CH₃), 1.17 с (3H, CH₃), 2.16 д (1H, 5-CH₂, *J* 16.0 Гц), 2.25 д (1H, 5-CH₂, *J* 16.0 Гц), 2.57 д (1H, 7-CH₂, *J* 17.8 Гц), 2.71 д (1H, 7-CH₂, *J* 17.8 Гц), 4.67 с (1H, H³), 7.05–7.15 м (4H_{аром}), 11.03 с (1H, NH), 11.54 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 27.9, 28.2, 34.2, 36.7, 50.8, 56.2, 89.5, 111.3, 114.9, 115.1, 130.9, 131.6, 149.5, 164.7, 167.5, 178.1, 192.7. Найдено, %: C 61.02; H 4.78; N 7.40. C₁₉H₁₇FN₂O₅. Вычислено, %: C 61.29; H 4.60; N 7.52. *M* 372.35.

6,6-Диметил-3-(2,4-дихлорфенил)-6,7-дигидро-2'H,3H-спиро[1-бензофуран-2,5'-пиридин]-2',4,4',6'(1'H,3'H,5H)-тетрон (1c). Выход 95 мг (45%). Белые кристаллы, т.пл. 285–286°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3207, 3092 (NH), 1773, 1753, 1728, 1657 (C=O), 1638 (C=C), 1587 (C=C аром.). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.11 с (3H, CH₃), 1.18 с (3H, CH₃), 2.17 д (1H, 5-CH₂, *J* 16.1 Гц), 2.30 д (1H, 5-CH₂, *J* 16.1 Гц), 2.59 д (1H, 7-CH₂, *J* 17.7 Гц), 2.78 д (1H, 7-CH₂, *J* 17.7 Гц), 4.94 с (1H, H³), 7.00 д (1H_{аром}, *J* 8.4 Гц), 7.38 д.д (1H_{аром}, *J* 2.2, 8.4 Гц), 7.67 д (1H_{аром}, *J* 2.2 Гц), 11.23 с (1H, NH),

11.69 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 27.7, 28.5, 34.3, 36.6, 50.6, 52.2, 88.2, 111.0, 127.5, 128.7, 132.0, 132.5, 133.8, 134.2, 149.6, 164.5, 167.3, 178.6, 192.5. Найдено, %: С 53.66; Н 3.73; N 6.75. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 53.92; Н 3.81; N 6.62. *M* 423.25.

6,6-Диметил-3-(3-нитрофенил)-6,7-дигидро-2'Н,3Н-спиро[1-бензофуран-2,5'-пиримидин]-2',4,4',6'(1'Н,3'Н,5Н)-тетрон (1d). Выход 110 мг (55 %). Белые кристаллы, т.пл. 278–279°C. ИК спектр, ν , см $^{-1}$: 3231, 3086 (NH), 1749, 1732, 1717, 1649 (C=O), 1631 (C=C), 1535, 1354 (NO $_2$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.12 с (3H, CH $_3$), 1.19 с (3H, CH $_3$), 2.20 д (1H, 5-CH $_2$, *J* 16.1 Гц), 2.27 д (1H, 5-CH $_2$, *J* 16.1 Гц), 2.62 д (1H, 7-CH $_2$, *J* 17.6 Гц), 2.77 д (1H, 7-CH $_2$, *J* 17.6 Гц), 4.98 с (1H, H 3), 7.55–7.65 м (2H $_{\text{аром}}$), 7.95–8.05 м (1H $_{\text{аром}}$), 8.16 д (1H $_{\text{аром}}$, *J* 6.8 Гц), 11.06 с (1H, NH), 11.60 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 28.0, 34.3, 36.6, 50.7, 55.4, 89.3, 111.0, 123.3, 123.5, 129.8, 135.8, 138.0, 147.4, 149.5, 164.7, 167.0, 178.7, 192.7. Найдено, %: С 56.94; Н 4.45; N 10.67. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_7$. Вычислено, %: С 57.14; Н 4.29; N 10.52. *M* 399.35.

4',4',6,6-Тетраметил-3-(тиофен-2-ил)-3,5,6,7-тетрагидро-4Н-спиро[1-бензофуран-2,1'-циклогексан]-2',4,6'-трион (2). Выход 70 мг (75%). Белые кристаллы, т.пл. 258–259°C (261–262°C [20]). Спектральные данные соответствуют литературным [20]. Найдено, %: С 67.47; Н 6.58. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 67.72; Н 6.49. *M* 372.47.

5-Фенил-1,5-дигидро-2Н,2'Н-спиро[фуоро[2,3-*d*]пиримидин-6,5'-пиримидин]-2,2',4,4',6'-(1'Н,3Н,3'Н)-пентон (3). К смеси 78 мг (0.6 ммоль) ацетоуксусного эфира и 108 мг (0.5 ммоль) 5-бензилиденбарбитуровой кислоты прибавляли 6 мл этанола, далее при перемешивании при комнатной температуре небольшими порциями прибавляли 107 мг (0.6 ммоль) NBS, затем 2 мл воды и перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли 10 мл воды и оставляли на 1 сутки при 0°C. Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали 30%-ным водным этанолом и сушили на воздухе. Выход 72 мг (84%). Белые кристаллы, т.пл. 302–303°C (304–306°C [17]). Спектральные данные соответствуют приведенным в литературе [17]. Масс-

спектр: *m/z* 341 [М – Н]. Найдено, %: С 52.47; Н 3.06; N 16.27. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: С 52.64; Н 2.94; N 16.37. *M* 342.26.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезирован ряд полифункциональных спиросочлененных дигидрофуранов на основе некоторых метиленактивных соединений и 5-арилиденбарбитуровых кислот.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Андин Александр Николаевич,
ORCID: <http://orcid.org/0009-0004-5274-0980>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Urzúa A., Echeverría J., Rezende M.C., Wilkens M. *Molecules*. **2008**, *13*, 2385–2393. doi 10.3390/molecules13102385
2. Witak D.T., Cavestri R.C., Newman H.A., Baldwin J.R., Sober C.L., Feller D.R. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 1198–1202. doi 10.1021/jm00210a005
3. Cao W., Chen G., Chen J., Chen R. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 527–533. doi 10.1081/SCC-200049776
4. Yang Z., Fan M., Liu W., Liang Y. *Synthesis*. **2005**, 2188–2192. doi 10.1055/s-2005-869956
5. Chuang C.-P., Tsai A.-I. *Synthesis*. **2006**, 675–679. doi 10.1055/s-2006-926300
6. Wang Q.-F., Hou H., Hui L., Yan C.-G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7403–7406. doi 10.1021/jo901379h
7. Maiti S., Perumal P.T., Menendez J.C. *Tetrahedron*. **2010**, *66*, 9512–9518. doi 10.1016/j.tet.2010.10.017
8. Sahu D.P., Giri S.K., Varshney V., Kumar S. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 3406–3419. doi 10.1080/00397910902763938
9. Elinson M.N., Vereshchagin A.N., Stepanov N.O., Belyakov P.A., Nikishin G.I. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6598–6601. doi 10.1016/j.tetlet.2010.10.041
10. Vereshchagin A.N., Elinson M.N., Dorofeeva E.O., Zaimovskaya T.A., Stepanov N.O., Gorbunov S.V., Belyakov P.A., Nikishin G.I. *Tetrahedron*. **2012**, *68*, 1198–1206. doi 10.1016/j.tet.2011.11.057
11. Рыжков Ф.В., Элинсон М.Н., Рыжкова Ю.Е., Верещагин А.Н., Фахрутдинов А.Н., Егоров М.П. *XTC*. **2021**, *57*, 672–678. [Ryzhkov F.V., Elinson M.N.,

- Ryzhkova Yu.E., Vereshchagin A.N., Fakhrutdinov A.N., Egorov M.P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, 57, 672–678. doi 10.1007/s10593-021-02966-8
12. Jalilzadeh M., Noroozi Pesyan N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, 32, 3382–3388. doi 10.5012/bkcs.2011.32.9.3382
13. Noroozi Pesyan N., Shokr A., Gharib A., Tunç T., Sahin E. *J. Chinese Chem. Soc.* **2015**, 62, 234–242. doi 10.1002/jccs.201400224
14. Ahadi S., Abaszadeh M., Bazgir A. *Mol. Divers.* **2012**, 16, 299–306. doi 10.1007/s11030-012-9363-4
15. Ahadi S., Mirzaei P., Bazgir A. *Combin. Chem. High Throughput Screen.* **2013**, 16, 435–440. doi 10.2174/1386207311316060003
16. Yao C., Wang Y., Li T., Yu C., Li L., Wang C. *Tetrahedron.* **2013**, 69, 10593–10597. doi 10.1016/j.tet.2013.10.056
17. Teimouri M.B., Akbari-Moghaddam P., Motaghinezhad M. *Tetrahedron.* **2013**, 69, 6804–6809. doi 10.1016/j.tet.2013.06.030
18. Chen W., Li M., Wang H., Zhu Y. *Synlett.* **2019**, 30, 1565–1572. doi 10.1055/s-0039-1690098
19. Yan X., Shao P., Song X., Zhang C., Lu C., Liu S., Li Y. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 2684–2690. doi 10.1039/c9ob00004f
20. Yokote S., Nishikawa S., Shibuya K., Hisano K., Nishino H. *Tetrahedron.* **2020**, 76, art. № 131165. doi 10.1016/j.tet.2020.131165

Synthesis of Functionalized Spiro[1-benzofuran-2,5'-pyrimidine] Derivatives on the Base of 5-Arylidenebarbituric Acids

A. N. Andin* and M. A. Engelgardt

FSAEI HE “Far Eastern Federal University”,
Universitetskii pr. L, Russky Island, Vladivostok, 690922 Russia
*e-mail: andin.an@dyfu.ru

Received April 8, 2024; revised April 20, 2024; accepted April 25, 2024

Adducts of dimedone and 5-arylidenebarbituric acids react with N-bromosuccinimide in aqueous ethanol to give functionalized spiro[1-benzofuran-2,5'-pyrimidine] derivatives with moderate yields. The interaction of 5-benzylidenebarbituric acid with ethyl acetoacetate in the presence of N-bromosuccinimide leads to spiro[pyrimidine-5,6'-furo[2,3-d]pyrimidine] derivative.

Keywords: spiro[1-benzofuran-2,5'-pyrimidines], dimedone, 5-arylidenebarbituric acids

ПОДХОДЫ К ФОРМИРОВАНИЮ КЛЮЧЕВОГО 2-ОКСАБИЦИКЛО[3.3.0]ОКТАН-3-ОНОВОГО ПРЕДШЕСТВЕННИКА ГАЛИЕЛЛАЛАКТОНА

© 2024 г. А. М. Гимазетдинов*, В. В. Загитов, З. Р. Макаев

ФГБНУ “Уфимский Институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН”,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71
*e-mail: gimazetdinov@anrb.ru

Поступила в редакцию 11.04.2024 г.

После доработки 22.04.2024 г.

Принята к публикации 24.04.2024 г.

Синтезированы новые вицинально полностью-*цис*-тризамещенные производные циклопентан- и циклопентенсодержащих триолов.

Ключевые слова: аллилсиланы, бициклические γ -лактоны, галиеллалактоны, циклопентановые триолы, *трет*-бутилдиметилсилиловые эфиры

DOI: 10.31857/S0514749224110051 EDN: QHUNOV

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительные успехи современной медицины в диагностике и терапии онкологических заболеваний, острота данной проблемы сохраняется и имеет характер глобальной. Хотя уменьшение общей смертности, благодаря раннему обнаружению заболеваний, очевидно, однако существуют некоторые виды опухолей, летальность которых продолжает расти [1]. Таким образом, в борьбе с раком на данный момент нет отчетливого перелома в лучшую сторону, более того результаты исследований свидетельствуют о том, что рак также развивается и совершенствуется. Так, например, рост риска смерти от рака предстательной железы в первую очередь связан с увеличением числа гормоноустойчивых видов данного новообразования. Среди всех имеющихся способов лечения рака химиотерапия продолжает оставаться основным и наиболее универсальным средством борьбы со всеми его формами [2], и складывающаяся ситуация требует расширения ее возможностей. Одним из многообещающих вариантов является воздействие на преобразователь сигнала и активатор

транскрипции 3 (signal transducer and activator of transcription 3 – STAT3). На стадиях злокачественного перерождения и прогрессирования опухоли постоянная высокая активность STAT3 приводит к высокому уровню фосфорилированной формы STAT3 и тем самым влечет дисфункцию соответствующих сигнальных путей, которые в значительной мере присутствуют в многочисленных твердых и гематологических злокачественных новообразованиях, возникающих при лейкемии и раке молочной и поджелудочной желез, простаты, легких и яичников [3, 4]. Ряд проведенных исследований продемонстрировал высокую активность (–)-галиеллалактона **1** и его производных **3–6** как высокоактивных и специфических ингибиторов STAT3 [5]. В связи с этим актуален и необходим поиск эффективных путей синтеза соединения **1**, а также его перспективных аналогов для дальнейшего фармакологического применения. Целью настоящей работы является анализ структуры целевого соединения, определение ключевых участков и выбор оптимальной стратегии для реализации синтеза интересующих объектов.

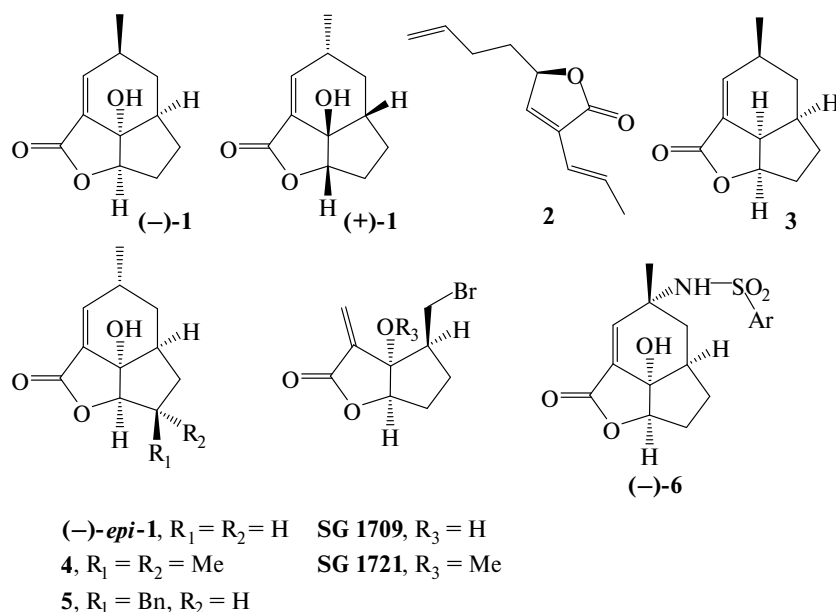


Рис. Галиеллалактоны, их прекурсоры и перспективные аналоги.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

(-)-Галиеллалактон, (-)-(2*aR*,2*a'S*,4*aR*,6*S*)-**1** (рисунок), представляет собой вторичный грибковый метаболит, обнаруженный в 1990 г. в мертвой древесине в Чили [6], впервые был выделен из аскомицетов *Galiella rufa* штаммов A75-86 и A111-95 [7, 8]. Со стереохимической точки зрения (-)-галиеллалактон (-)-**1** представляет собой уникальную молекулу, включающую напряженную [5,5,6]-конденсированную трициклическую кольцевую систему, состоящую из реакционноспособного α,β -ненасыщенного лактонного кольца с 4 стереоцентрами [9]. Среди них третичный стереоцентр содержит угловую гидроксильную группу, которая отвечает за его биологическую активность [10]. Энантиомерный (+)-галиеллалактон (+)-(2*aS*,2*a'R*,4*aS*,6*R*)-**1** проявляет такую же активность как природный (-)-**1** [11].

(-)-Галиеллалактон (-)-**1** представляет значительный интерес, поскольку проявляет биологическую активность: противоопухолевую [12–15], противовоспалительную (аллергическая астма [16] и атеросклероз [17]), анти-ВИЧ [18]. В дополнение к этому молекула (-)-**1** хорошо известна своей ингибирующей активностью в отношении передачи сигналов интерлей-

кина-6 (IL-6) в клетках HepG2 и в отношении рака предстательной железы. Предполагается, что молекула (-)-**1** проявляет мощную ингибирующую активность в отношении IL-6 [14, 19, 20], вмешиваясь в преобразователь сигнала и транскрипции 3 (STAT3), который структурно активен при нескольких формах рака. Исследование взаимосвязи структура–активность (SAR) показало, что молекула (-)-**1** реагирует с тиоловой группой остатков цистеина в STAT3 и тем самым блокирует связывание STAT-3 с ДНК и транскрипцию антиапоптотических генов. Также сообщается, что молекула (-)-**1** индуцирует апоптоз в клеточной линии злокачественного гормонорезистентного рака предстательной железы [21, 22] *in vitro* и подавляет рост ксенотрансплантата раковых клеток *in vivo*.

В биосинтезе (-)-галиеллалактона (-)-**1** предполагается, что (-)-прегалиеллалактон **2** как предшественник вступает во внутримолекулярную реакцию Дильса–Альдера с образованием (+)-дезоксигалиеллалактона **3**, переходя далее в (-)-галиеллалактон **1** (-)-**1** в результате ферментативного гидроксирования (рисунок) [23]. Ввиду того, что интерес к галиеллалактонам возник сравнительно недавно, на сегодняшний день известно только о 3 успешных примерах синтеза собственно (-)-галиеллалактона [24, 25]

и его (+)-антипода [11], а также о нескольких примерах синтеза их высокоактивных аналогов: эпимера по метильной группе (–)-*epi*-**1** [26] и его производных **4** и **5** [27], бициклических лактонов **SG 1709** и **SG 1721** [28], а также сульфонамидных производных ароматического ряда (–)-**6** (рисунок) [29].

Из рисунка видно, что основным фармакофорным участком структуры галиеллалактонов и их аналогов является фрагмент 2-оксобицикло[3.3.0]октан-3-она. При этом ранее в большинстве случаев синтез завершали замыканием γ -лактонного цикла. Мы, в свою очередь, поставили цель разработать стратегию синтеза производного 2-оксобицикло[3.3.0]октан-3-она, подходящего для последующего синтеза как природных соединений, так и более широкого круга аналогов, перспективных для фармакологических испытаний. На схеме 1 представлен краткий путь получения (+)-галиеллалактона **1**, который подразумевает формирование третьего 6-членного цикла в последнюю очередь из линейного блока **7** и бициклического лактона **8**. Для получения последнего могут быть использо-

ваны энантиомерные гидроксиллактон **9** или его ненасыщенный аналог **10**, легкодоступные из рацемических [2+2]-аддуктов циклопентадиена и триметилсилилциклопентадиена с дихлоркетеном **11** и **12** [30, 31].

На схеме 2 представлен более подробный путь получения целевой структуры **8** из производного **9**. Наиболее рациональным представляется подход, включающий в себя трансформацию карбонильного фрагмента в экзометиленовый, а гидроксиметильного в карбоксиметильный с перезамыканием лактонного цикла по вторичному гидроксиду. Так, первым ключевым интермедиатом является дизащищенный циклопентансодержащий триол **13**, который может быть получен последовательным введением различных защитных групп с промежуточным восстановлением лактонного цикла. Дальнейшие 2 реакции окисления с промежуточной реакцией одноуглеродного удлинения по Виттигу должны приводить к блоку **14**, который после образования экзациклической двойной связи, аллильного окисления и кислотной обработки может быть трансформирован в целевой бициклический лактон **8**.

Схема 1

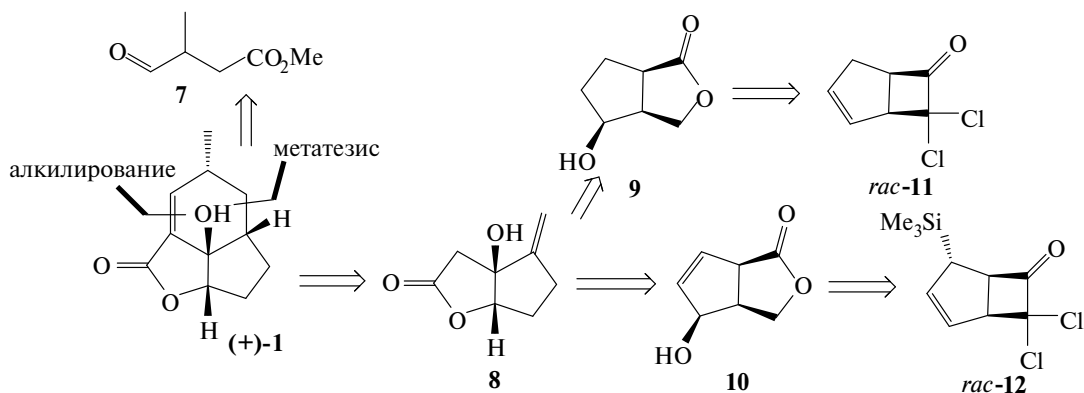
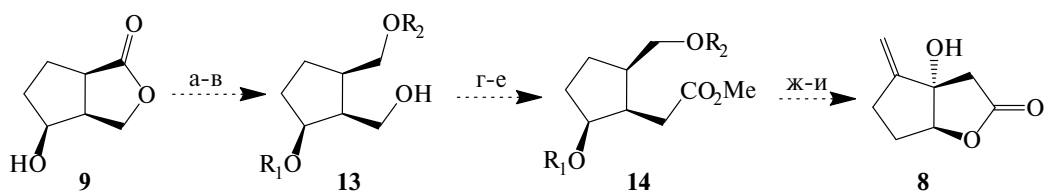


Схема 2



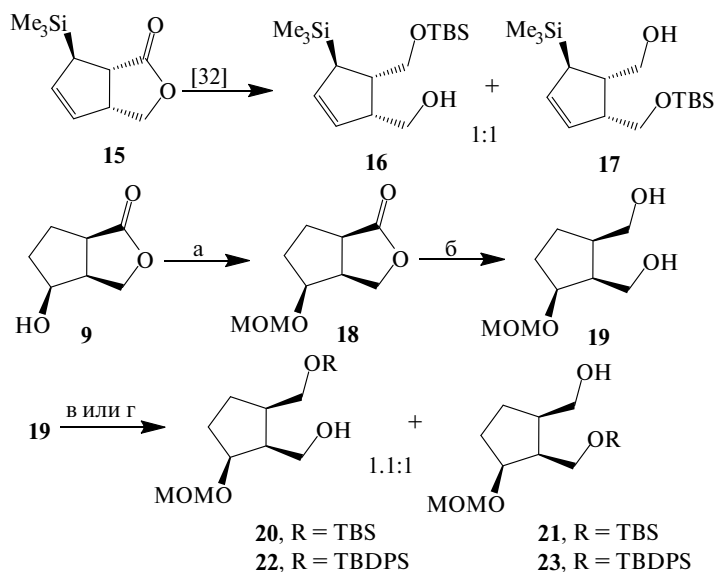
а) R_1Cl ; б) $[H]$; в) R_2Cl ; г) $[O]$; д) реакция Виттига; е) $[O]$; ж) элиминирование; з) $[O]$; и) H^+

На пути к первой ключевой структуре **13** наиболее сложными задачами являются селективное введение защитных групп в итоговую структуру триола, а также разделение предполагаемых региоизомерных продуктов. Так, после предварительной защиты вторичной гидроксильной группы в лактоне **9**, мы рассчитывали на различие в свойствах гидроксиметильных групп, получающихся в ходе последующего восстановительного расщепления цикла, которые могли быть использованы для разделения следующих производных. С одной стороны, мы ожидали, что стереохимический эффект структуры благодаря *all-cis*-расположению функциональных групп приведет к большей доступности крайней гидроксиметильной группы. Кроме того, физико-химические свойства образующихся региоизомерных дизащенных триолов также могли оказаться различными, что могло бы способствовать их успешному разделению. Подобные различия в физических свойствах были показаны нами ранее на примере аллилсиланового производного **15**, которое после восстановления литийалюмогидридом в результате моносилилирования с *tert*-бутилдиметилсилилхлоридом (TBSCl) приводило к образованию эквимольной смеси региоизомеров **16** и **17**. Различия в

хроматографической подвижности соединений **16** и **17** оказались достаточными для их успешного разделения в условиях колоночной хроматографии на силикагеле (схема 3) [32]. Кроме того, в случае производных **16** и **17** отсутствие различий в реакционной способности спиртовых групп может быть легко объяснено их равной доступностью в реакции силилирования. Для защиты аллильной гидроксильной группы в соединении **9** было выбрано получение метоксиметилового эфира **18**, который достаточно легко образовывался в обычных для этого условиях. После восстановления лактонной группы диол **19** подвергали моносилилированию действием TBSCl, а также более объемного дифенильного аналога TBDPSCl, однако в обоих случаях отмечено практически полное отсутствие различий как в реакционной способности, так и полярности (анализ методом ТСХ) образующихся региоизомеров **20–23**.

Наиболее вероятным объяснением отсутствия необходимых для разделения различий в полученных производных **20–23** является высокая конформационная подвижность насыщенного циклопентантриола, которая снижает влияние стерических факторов на реакционную способность и полярность гидроксильных групп. При

Схема 3

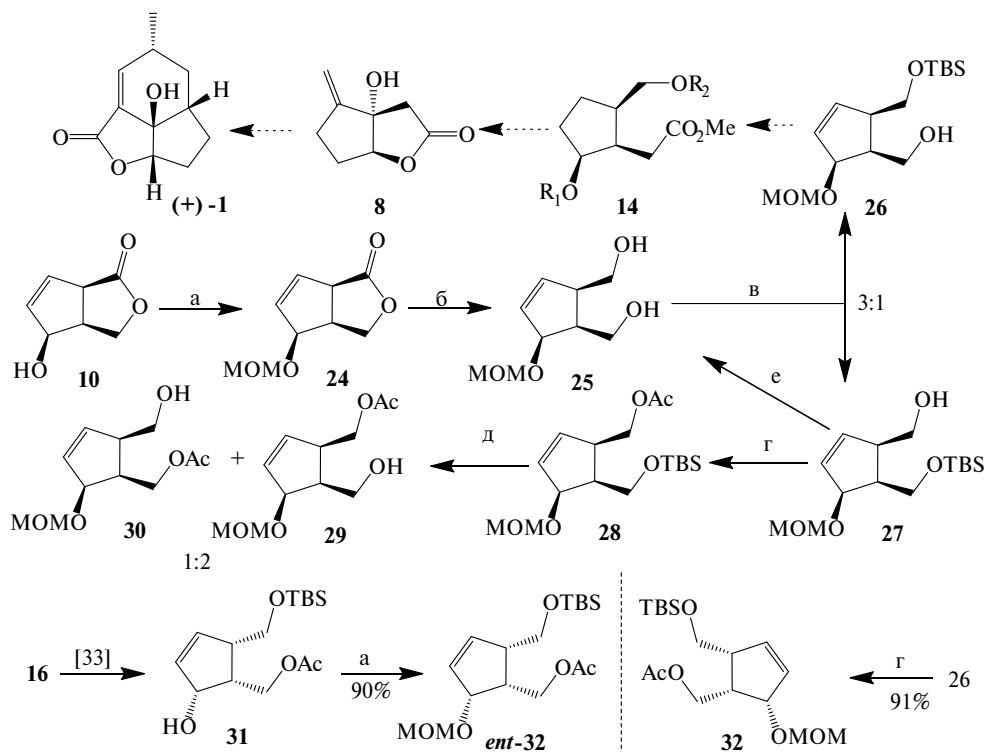


а) MOMCl, *i*-Pr₂EtN, CH₂Cl₂, rt, 8 ч, 97%; б) LiAlH₄, THF, rt, 2 ч, 94%; в) TBSCl, имидазол, CH₂Cl₂, 5 ч, 96%; г) *t*-BuMe₂SiCl, имидазол, диметиламинопиридин, CH₂Cl₂, 2 ч, 90%.

этом в случае соединений **16** и **17** (схема 3) наличие ненасыщенного фрагмента приводит к заметным различиям их свойств. Таким образом, при вовлечении гидроксилактона **10** в аналогичную последовательность превращений мы ожидали возможного разделения получающихся производных за счет влияния аллильного участка. Реакции введения защитной группы, восстановления и моносилилирования осуществлены в тех же условиях, что и в случае насыщенного исходного соединения, и переход соединений **10**→**24**→**25**→**26**→**27** был осуществлен достаточно быстро и эффективно (схема 4). Как и ожидалось, моносилилирование в случае диола **25** протекало с заметной региоселективностью, приводя к преимущественному образованию производного **26**, которое достаточно легко отделялось от минорного изомера **27** методом колоночной хроматографии. Стереохимия и характер функционализации основного продукта являются подходящими для последующего перехода к ключевым соединениям **14** и **8**. Отметим, что попытка полу-

чения из минорного изомера **27** ацетата **29** успехом не увенчалась. Относительно мягкие условия десилилирования промежуточного ацетата **28** действием раствора тетрабутиламмония фторида (TBAF) сопровождались миграцией ацетатной группы, приводя к получению неразделимой в условиях колоночной хроматографии смеси региоизомеров **29** и **30**. Тем не менее изомер **27** легко может быть возвращен в цикл превращений после гидролиза защитной группы до диола **25** действием ионообменных смол (Dowex/Ambertyst) в метаноле. Строение основного изомера **26** было подтверждено встречным синтезом с получением пары антиподов **32** и *ent*-**32**. Первый антипод **32** был получен из ранее описанного в литературе [31] аллилового спирта **31** при взаимодействии с метоксиметилхлоридом в присутствии диизопропиламина, а второй антипод *ent*-**32** — из производного **26** после ацилирования. Полученные антиподы были идентичны друг другу за исключением противоположных значений удельных углов оптического вращения.

Схема 4



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрофотометре UR-20 (Karl Zeiss, Германия) в тонком слое или в виде суспензии в нуйоле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker AM-300 (Bruker, США) [300 МГц (^1H) и 75.47 МГц (^{13}C)] или BrukerAvanceIII (Bruker, США) [500 МГц (^1H) и 125 МГц (^{13}C)]; для растворов в CDCl_3 (Solvex®, Россия) внутренний стандарт CHCl_3 или ТМС, для растворов в $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ (Solvex®, Россия) внутренний стандарт $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ или ТМС, для растворов в CH_3OD (Aldrich®) внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры сняты в этаноле на спектрометре Shimadzu LCMS-2010 EV (Shimadzu, Япония). Для ТСХ анализа применяли хроматографические пластины Sorbfil (Имид, Россия). Углы вращения измерены на приборе Perkin-Elmer 241 MC (Perkin Elmer, США). Элементный анализ выполнен на приборе EuroEA 3000 CHNS-analyzer (Eurovector, S.p.A., Италия). Чистоту исходных соединений контролировали методом ГЖХ на приборе Хромос-1000 (Хроманалитсервис, Россия).

(3aS,4S,6aR)-4-(Метоксиметокси)гексагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-он (18). К перемешиваемому раствору 1.5 г (0.01 моль) спирта **9** и 3.7 мл (0.02 моль) диизопропилэтиламина в 50 мл абсолютного хлористого метилена при 0°C в течение 30 мин прикапывали раствор 1.13 мл (0.015 моль) метоксиметилхлорида в 10 мл хлористого метилена. Далее температуру реакционной массы повышали до комнатной и раствор перемешивали 8 ч (контроль методом ТСХ). В реакционную массу прибавляли 10 мл воды, отделяли органическую фазу, а водную часть экстрагировали хлористым метиленом (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (этилацетат–петролейный эфир, 1:3). Выход 1.79 г (97%). Прозрачная желтоватая маслообразная жидкость. R_f 0.45 (петролейный эфир–этилацетат, 3:1). -84° (с 1.3, CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2951, 2824, 1762 ($\text{C}=\text{O}$), 1381, 1152, 1033, 917. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.63–1.72 м (1H, C^2H), 1.84–1.92 м (1H, C^6H), 1.98–2.07 м (1H, C^5H), 2.14–2.25 м (1H, C^6H), 2.90–2.97 м (1H, C^{3a}H), 3.09 т.д. (1H,

C^{6a}H , J 2.1 и 9.5 Гц), 3.33 с (3H, CH_3), 3.95–3.99 уш.с (1H, C^4H), 4.03 д.д. (1H, C^3H , J 3.5 и 9.8 Гц), 4.47 т (1H, C^2H , J 9.4 Гц), 4.60 д (1H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$, J 7.1 Гц), 4.63 д (1H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$, J 6.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 27.91 (C^6), 31.49 (C^5), 42.86 (C^{3a}), 46.03 (C^{6a}), 55.45 (CH_3), 70.67 (C^3), 83.97 (C^4), 95.31 ($\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 180.41 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 187 [$(M + \text{H}^+)$] (100). Найдено, %: C 57.91; H 7.46. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_4$. Вычислено, %: C 58.05; H 7.58.

[(1R,2S,3S)-3-(Метоксиметокси)циклопентан-1,2-диил]диметанол (19). К перемешиваемой суспензии 1.14 г (30 ммоль) алюмогидрида лития в 70 мл абсолютного тетрагидрофурана (ТГФ) при 0°C прикапывали раствор 1.1 г (6 ммоль) лактона **18** в 50 мл ТГФ в течение 10 мин. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при той же температуре (контроль методом ТСХ), затем прикапывали 20 мл насыщенного раствора хлорида аммония, отфильтровывали, осадок промывали этилацетатом (3 × 30 мл). Фильтрат сушили над MgSO_4 , органический растворитель упаривали, остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 1 : 3). Выход 1.02 г (94%). Прозрачная желтоватая маслообразная жидкость. R_f 0.3 (петролейный эфир–этилацетат, 1:3). -42° (с 1.6, CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3366 ($\text{O}-\text{H}$), 2930, 2884, 1466, 1442, 1149, 1104, 1043, 917. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.27–1.34 м (1H, C^5H), 1.50–1.59 м (1H, C^4H), 1.80–1.89 м (1H, C^2H), 1.98–2.05 м (1H, C^5H), 2.18–2.27 м (1H, C^4H), 2.38–2.46 м (1H, C^1H), 3.36 с (3H, CH_3), 3.58–3.68 м (2H, $\text{C}^1\text{H}-\text{CH}_2$), 3.73–3.80 м (2H, $\text{C}^2\text{H}-\text{CH}_2$), 3.81–3.86 м (1H, C^3H), 3.88–4.12 холм (2H, 2OH), 4.61 д (1H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$, J 6.7 Гц), 4.67 д (1H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$, J 6.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 25.03 (C^5), 30.94 (C^4), 40.99 (C^1), 49.19 (C^2), 55.40 (CH_3), 61.19 (CH_2-C^2), 63.51 (CH_2-C^1), 80.16 (C^3), 95.86 ($\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 192 [$(M + 2\text{H}^+)$] (100). Найдено, %: C 56.63; H 9.37. $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_4$. Вычислено, %: C 56.82; H 9.54.

[(1S,2R,5S)-2-{[(*трет*-Бутилдиметилсилил)окси]метил}-5-(метоксиметокси)циклопентил]метанол (20) и [(1R,2S,3S)-2-{[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]метил}-3-(метоксиметокси)циклопентил]метанол (21). К раствору 1.0 г

(5.3 ммоль) диола **19** и 0.46 г (6.75 ммоль) имидазола в 100 мл абсолютного хлористого метилена при 0°C прикапывали раствор 0.9 г (6.0 ммоль) *трет*-бутилдиметилсилилхлорида в 50 мл хлористого метилена и перемешивали 5 ч при комнатной температуре (контроль методом ТСХ). Затем добавляли 30 мл воды, органический слой отделяли, водный слой экстрагировали хлористым метиленом (3 × 20 мл), объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир—этилацетат, 5:1). Выход 1.55 г (96%) смеси соединений **20** и **21** в соотношении 1.1 : 1. Прозрачная вязкая жидкость. *R_f* 0.4 (петролейный эфир—этилацетат, 5 : 1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3386 (O—H), 2956, 2929, 2857, 1470, 1253, 1043, 839. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 305 [(*M* + H⁺)] (100). Найдено, %: C 58.92; H 10.45. C₁₅H₃₂O₄Si. Вычислено, %: C 59.17; H 10.59.

Соединение **20**. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.08 д (6H, (CH₃)₂Si, *J* 1.9 Гц), 0.90 с (9H, (CH₃)₃C), 1.20–1.35 м (1H, C³H), 1.50–1.59 м (1H, C⁴H), 1.78–1.86 м (1H, C¹H), 1.98–2.06 м (1H, C³H), 2.17–2.25 м (1H, C⁴H), 2.33–2.46 м (1H, C²H), 3.36 с (3H, CH₃), 3.60 д.д (3H, C²H—CH₂, OH, *J* 6.4 и 10.4 Гц), 3.73 д.д (2H, C¹H—CH₂, OH, *J* 6.3 и 8.3 Гц), 3.78 кв (1H, C⁵H, *J* 6.4 Гц), 4.60–4.68 м (2H, O—CH₂—O). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: -5.58 ((CH₃)₂Si), 18.17 ((CH₃)₃C), 25.11 (C³), 25.85 ((CH₃)₃C), 30.93 (C⁴), 40.97 (C²), 49.20 (C¹), 55.31 (CH₃), 61.63 (CH₂—C¹), 63.53 (CH₂—C²), 80.19 (C⁵), 95.78 (O—CH₂—O).

Соединение **21**. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.1 д (6H, (CH₃)₂Si, *J* 2.4 Гц), 0.91 с (9H, (CH₃)₃C), 1.20–1.35 м (1H, C⁵H), 1.50–1.59 м (1H, C⁴H), 1.78–1.86 м (1H, C²H), 1.98–2.06 м (1H, C⁵H), 2.17–2.25 м (1H, C⁴H), 2.33–2.46 м (1H, C¹H), 3.37 с (3H, CH₃), 3.60 д.д (3H, C¹H—CH₂, OH, *J* 6.4 и 10.4 Гц), 3.73 д.д (2H, C²H—CH₂, OH, *J* 6.3 и 8.3 Гц), 3.88 кв (1H, C⁵H, *J* 6.9 Гц), 4.60–4.68 м (2H, O—CH₂—O). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: -5.53 ((CH₃)₂Si), 18.17 ((CH₃)₃C), 25.30 (C⁵), 25.85 ((CH₃)₃C), 31.24 (C⁴), 41.94 (C¹), 50.04 (C²), 55.34 (CH₃), 61.86 (CH₂—C²), 64.22 (CH₂—C¹), 80.19 (C³), 95.73 (O—CH₂—O).

[(1*S*,2*R*,5*S*)-2-{[(*трет*-Бутилдифенилсилил)окси]метил}-5-(метоксиметокси)циклопентил]метанол (**22**) и [(1*R*,2*S*,3*S*)-2-{[(*трет*-бутилдифенилсилил)окси]метил}-3-(метоксиметокси)циклопентил]метанол (**23**). К раствору 0.5 г (2.65 ммоль) диола **19**, 0.23 г (3.37 ммоль) имидазола и 50 мг (10 масс.%) 4-диметиламинопиридина (DMAP) в 50 мл абсолютного хлористого метилена при комнатной температуре добавляли 0.8 мл (3 ммоль) *трет*-бутилдифенилсилилхлорида в 25 мл хлористого метилена и перемешивали 12 ч (контроль методом ТСХ). Потом добавляли 15 мл воды, органический слой отделяли, водный слой экстрагировали хлористым метиленом (3 × 20 мл), объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир—этилацетат, 5 : 1). Выход 1.01 г (90%) смеси соединений **22** и **23** в соотношении 1.1:1. Прозрачная вязкая жидкость. *R_f* 0.45 (петролейный эфир—этилацетат, 5 : 1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3469 (O—H), 2931, 2857, 1472, 1427, 1112, 1045, 705. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 429 [(*M* + H⁺)] (100). Найдено, %: C 69.87; H 8.31. C₂₅H₃₆O₄Si. Вычислено, %: C 70.05; H 8.47.

Соединение **22**. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.05 с (9H, (CH₃)₃C), 1.21–1.33 м (1H, C³H), 1.50–1.59 м (1H, C⁴H), 1.71–1.78 м (1H, C¹H), 1.91–1.97 м (1H, C⁵H), 2.25–2.33 м (1H, C⁴H), 2.40–2.45 м (1H, C²H), 3.37 с (3H, CH₃), 3.56–3.85 м (6H, C²H—CH₂, OH, C¹H—CH₂, C⁵H), 4.64 д (1H, O—CH₂—O, *J* 6.6 Гц), 4.67 д (1H, O—CH₂—O, *J* 6.7 Гц), 7.37–7.47 м (3H, Ph), 7.64–7.71 м (2H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 19.11 ((CH₃)₃C), 25.27 (C³), 26.82 ((CH₃)₃C), 30.89 (C⁴), 41.03 (C²), 49.96 (C¹), 55.35 (CH₃), 61.99 (CH₂—C¹), 65.06 (CH₂—C²), 80.57 (C⁵), 95.75 (O—CH₂—O), 127.80, 129.89, 132.89, 135.60 (Ph).

Соединение **23**. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.08 с (9H, (CH₃)₃C), 1.21–1.33 м (1H, C⁵H), 1.50–1.59 м (1H, C⁴H), 1.80–1.88 м (1H, C²H), 1.98–2.05 м (1H, C⁵H), 2.25–2.33 м (1H, C⁴H), 2.48–2.56 м (1H, C¹H), 3.18 с (3H, CH₃), 3.56–3.85 м (5H, C¹H—CH₂, OH, C²H—CH₂), 3.92 кв (1H, C³H, *J* 6.7 Гц), 4.43 д (1H, O—CH₂—O, *J* 6.8 Гц), 4.49 д (1H, O—CH₂—O, *J* 6.7 Гц), 7.37–7.47 м (3H, Ph),

7.64–7.71 м (2H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 19.11 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 25.56 (C^3), 26.82 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 31.11 (C^4), 42.15 (C^1), 49.22 (C^2), 55.14 (CH_3), 63.01 (CH_2-C^2), 63.66 (CH_2-C^1), 80.25 (C^3), 95.44 ($\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 127.80, 129.91, 132.78, 135.62 (Ph).

(3a*S*,4*S*,6a*R*)-4-(Метоксиметокси)-3,3a,4,6a-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-он (24). Получен аналогично соединению **18** из 1.0 г (3.3 ммоль) спирта **10**. Выход 1.21 г (98%). Прозрачная желтоватая маслообразная жидкость. R_f 0.45 (петролейный эфир–этилацетат, 3 : 1). -130.0° (c 1.06, CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2948, 2825, 1756 ($\text{C}=\text{O}$), 1377, 1212, 1182, 1151, 1108, 1042, 993, 926. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 3.33 с (3H, CH_3), 3.48 д.д.д (1H, C^{3a}H , J 6.5, 7.8 и 15.9 Гц), 3.59 д.д.д (1H, C^{6a}H , J 2.4, 4.1 и 8.2 Гц), 4.33 т (1H, C^3H , J 9.3 Гц), 4.41 д.д (1H, C^3H , J 6.4 и 9.3 Гц), 4.68 с (2H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 4.87 д.д (1H, C^4H , J 1.5 и 7.4 Гц), 5.82–5.85 м (1H, C^6H), 5.98 д.т (1H, C^5H , J 2.1 и 5.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 40.0 (C^{3a}), 50.74 (C^{6a}), 54.75 (CH_3), 66.76 (C^3), 83.13 (C^4), 96.53 ($\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 128.40 (C^6), 134.97 (C^5), 175.86 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 185 [$(M + H^+)$] (100). Найдено, %: С 58.43; Н 6.35. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 58.69; Н 6.52.

[(1*S*,2*R*,5*S*)-5-(Метоксиметокси)циклопент-3-ен-1,2-диил]диметанол (25). Метод А. Получен аналогично соединению **19** из 0.9 г (4.9 ммоль) лактона **24**. Выход 0.85 г (95%). Прозрачная желтоватая маслообразная жидкость. R_f 0.3 (петролейный эфир–этилацетат, 1 : 3). -12.3° (c 0.9, CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3384 ($\text{O}-\text{H}$), 2927, 2890, 1149, 1095, 1037, 993, 919. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 2.49 квинт. (1H, C^1H , J 6.5 Гц), 2.87–2.94 м (1H, C^2H), 3.36 с (3H, CH_3), 3.38 д (1H, C^5H , J 6.1 Гц), 3.63 д.д (1H, $\text{C}^1\text{H}-\text{CH}_2$, J 6.8 и 11.4 Гц), 3.68 д.д (1H, $\text{C}^1\text{H}-\text{CH}_2$, J 3.2 и 11.3 Гц), 3.92 д.д (2H, $\text{C}^2\text{H}-\text{CH}_2$ и OH , J 6.2 и 11.8 Гц), 4.01 д.д (1H, $\text{C}^2\text{H}-\text{CH}_2$, J 6.6 и 11.8 Гц), 4.59 д.д (1H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$, J 2.1 и 6.6 Гц), 4.65–4.72 м (2H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$ и OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 45.78 (C^1), 48.47 (C^2), 55.53 (CH_3), 60.11 (CH_2-C^1), 62.16 (CH_2-C^2), 82.86 (C^5), 96.10 ($\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 132.14 (C^4), 137.55 (C^3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 189 [$(M+H^+)$] (100). Найдено, %: С 57.19; Н 8.24. $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 57.45; Н 8.51.

Метод Б. К раствору 0.3 г (1 ммоль) соединения **27** в 20 мл метанола добавляли по 0.15 г ионообменных смол Amberlyst-15® и DOWEX® MB-50 и перемешивали в течение 3 ч (контроль методом ТСХ). Реакционную массу фильтровали, осадок на фильтре промывали метанолом (3 × 15 мл), органический растворитель отгоняли, остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 1 : 3). Выход 0.18 г (98%).

[(1*S*,2*R*,5*S*)-2-[(*трет*-Бутилдиметилсилил)окси]метил]-5-(метоксиметокси)циклопент-3-ен-1-ил]метанол (26) и [(1*R*,4*S*,5*S*)-5-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]метил]-4-(метоксиметокси)циклопент-2-ен-1-ил]-метанол (27).

По методике, аналогичной получению смеси соединений **20** и **21**, из 1.5 г (8.0 ммоль) диола **25** получали 1.67 г (69%) моноэфира **26** и 0.56 г (23%) его региоизомера **27**.

Соединение **26**. Прозрачная вязкая жидкость. R_f 0.4 (петролейный эфир–этилацетат, 5 : 1). -10.4° (c 0.9, CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3428 ($\text{O}-\text{H}$), 2954, 2929, 2857, 1472, 1361, 1256, 1095, 1042, 837, 776. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 0.07 с (6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.90 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2.40 квинт. (1H, C^1H , J 7.1 Гц), 2.76–2.82 м (1H, C^2H), 3.27 с (3H, CH_3O), 3.31–3.35 м (1H, OH), 3.59 д.д (1H, CH_2-OSi , J 6.5 и 9.7 Гц), 3.73 д.д (1H, CH_2-OSi , J 7.6 и 9.7 Гц), 3.76–3.84 м (2H, CH_2-OH), 4.48 д.д (1H, C^3H , J 2.3 и 6.4 Гц), 4.59 д (1H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$, J 6.6 Гц), 4.64 д (1H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$, J 6.6 Гц), 6.02 д.т (1H, C^3H , J 1.5 и 5.2 Гц), 6.07 д.д (1H, C^4H , J 2.7 и 5.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: -5.31 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 18.76 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 26.25 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 48.11 (C^1), 49.48 (C^2), 55.15 (CH_3O), 59.31 (CH_2OH), 65.83 (CH_2OSi), 82.41 (C^5), 96.84 ($\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 133.47 (C^4), 138.48 (C^3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 303 [$(M+H^+)$] (100). Найдено, %: С 59.75; Н 9.65. $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Si}$. Вычислено, %: С 59.60; Н 9.93.

Соединение **27**. Прозрачная вязкая жидкость. R_f 0.5 (петролейный эфир–этилацетат, 5:1). -2.1° (c 1.05, CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3462 ($\text{O}-\text{H}$), 2954, 2929, 2857, 1472, 1464, 1256, 1095, 1036, 837, 776. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 0.08 с (6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.91 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2.39 квинт.

(1H, C⁵H, J 7.6 Гц), 2.77–2.81 м (1H, C⁴H), 3.27 с (3H, CH₃O), 3.34–3.39 м (1H, OH), 3.45–3.50 м (1H, CH₂–OH), 3.56–3.63 м (1H, CH₂–OH), 3.89 д.д (1H, CH₂–OSi, J 7.8 и 10.4 Гц), 3.94 д.д (1H, CH₂–OSi, J 8.0 и 10.4 Гц), 4.47 д.д (1H, C⁴H, J 2.4 и 6.3 Гц), 4.59 д (1H, O–CH₂–O, J 6.5 Гц), 4.66 д (1H, O–CH₂–O, J 6.6 Гц), 6.01 д.т (1H, C³H, J 1.8 и 5.8 Гц), 6.08 д.д (1H, C²H, J 2.8 и 5.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: –6.15 ((CH₃)₂Si), 17.79 ((CH₃)₃C), 25.26 ((CH₃)₃C), 47.00 (C⁵), 48.45 (C¹), 54.29 (CH₃O), 59.68 (CH₂O–Si), 62.39 (CH₂OH), 80.77 (C⁴), 95.84 (OCH₂O) 132.26 (C³), 137.99 (C²). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 303 [(M + H⁺)] (100). Найдено, %: С 59.35; Н 9.72. C₁₅H₃₀O₄Si. Вычислено, %: С 59.60; Н 9.93.

[(1S,4R,5R)-5-[(*трет*-Бутилдиметилсилил)-окси]метил]-4-(метоксиметокси)циклопент-2-ен-1-ил]метилацетат (28). К раствору 0.45 г (1.5 ммоль) соединения **27** в 15 мл пиридина добавляли 0.65 мл (6.4 ммоль) уксусного ангидрида и перемешивали 6 ч (контроль методом ТСХ). Раствор упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 10 : 1). Выход 0.5 г (98%). Прозрачная маслообразная жидкость. R_f 0.5 (петролейный эфир–этилацетат, 10 : 1). –33.7° (c 0.8, CH₂Cl₂). ИК спектр, ν , см^{–1}: 2954, 2929, 2857, 1744 (C=O), 1472, 1362, 1248, 1096, 1038, 837, 776. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: 0.13 с (3H, CH₃Si), 0.14 с (3H, CH₃Si), 0.96 с (9H, (CH₃)₃C), 2.45 квинт. (1H, C⁵H, J 7.4 Гц), 2.90–2.96 м (1H, C¹H), 3.32 с (3H, CH₃O), 3.88 д.д (1H, CH₂–OSi, J 7.2 и 10.2 Гц), 3.95 д.д (1H, CH₂–OSi, J 6.4 и 10.0 Гц), 3.96 д.д (1H, CH₂–OAc, J 6.4 и 10.5 Гц), 4.22 д.д (1H, CH₂–OAc, J 6.3 и 10.5 Гц), 4.51 д.д (1H, C⁴H, J 2.3 и 6.3 Гц), 4.64 д (1H, O–CH₂–O, J 6.6 Гц), 4.70 д (1H, O–CH₂–O, J 6.6 Гц), 6.09–6.12 м (1H, C²H), 6.14 д.д (1H, C³H, J 2.5 и 5.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: –5.28 ((CH₃)₂Si), 18.75 ((CH₃)₃C), 20.80 (CH₃C=O), 26.27 ((CH₃)₃C), 45.43 (C⁵), 48.09 (C¹), 55.17 (CH₃O), 60.11 (CH₂OAc), 66.49 (CH₂OSi), 81.58 (C⁴), 96.95 (O–CH₂–O), 134.29 (C³), 137.97 (C²), 170.79 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 345 [(M + H⁺)] (100). Найдено, %: С 59.17; Н 9.12. C₁₇H₃₂O₅Si. Вычислено, %: С 59.27; Н 9.36.

[(1S,2R,5S)-2-(Гидроксиметил)-5-(метоксиметокси)циклопент-3-ен-1-ил]метилацетат (29) и [(1R,4S,5S)-5-(гидроксиметил)-4-(метоксиметокси)циклопент-2-ен-1-ил]-метилацетат (30). К перемешиваемому раствору 0.2 г (0.6 ммоль) соединения **28** в 25 мл свежеперегнанного ТГФ при комнатной температуре добавляли 1 мл (1 ммоль) 1М раствора ТБАФ в ТГФ и перемешивали 1 ч (контроль методом ТСХ). Органический растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 5 : 1). Выход 0.12 г (89%) смеси (согласно данным спектра ЯМР ¹H) соединений **29** и **30** в соотношении 2 : 1. Прозрачная вязкая жидкость. R_f 0.4 (петролейный эфир–этилацетат, 5 : 1). ИК спектр, ν , см^{–1}: 3465 (O–H), 2921, 2848, 1737 (C=O), 1366, 1242, 1035, 922. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 231 [(M + H⁺)] (100). Найдено, %: С 57.22; Н 7.65. C₁₁H₁₈O₅. Вычислено, %: С 57.38; Н 7.88.

Соединение **29**. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: 2.05 с (4H, CH₃C=O, OH), 2.49–2.59 м (1H, C⁵H), 2.83–2.92 м (1H, C¹H), 3.35 с (3H, CH₃O), 3.80–3.90 м (2H, CH₂–OH), 4.04 д.д (1H, CH₂–OAc, J 6.6 и 10.9 Гц), 4.10 д.д (1H, CH₂–OAc, J 7.5 и 10.8 Гц), 4.57 д.д (1H, C⁴H, J 1.8 и 6.6 Гц), 4.63–4.68 м (2H, O–CH₂–O), 5.99–6.04 м (2H, C³H и C²H). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: 20.69 (CH₃C=O), 44.85 (C⁵), 46.29 (C¹), 55.53 (CH₃O), 59.35 (CH₂OH), 67.04 (CH₂OAc), 83.17 (C⁴), 96.69 (O–CH₂–O), 132.78 (C³), 136.71 (C²), 170.86 (CHO).

Соединение **30**. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: 2.06 с (4H, CH₃C=O, OH), 2.49–2.59 м (1H, C⁵H), 2.83–2.92 м (1H, C¹H), 3.33 с (3H, CH₃O), 3.60–3.63 м (2H, CH₂–OH), 4.29 д.д (1H, CH₂–OAc, J 7.5 и 11.2 Гц), 4.34 д.д (1H, CH₂–OAc, J 8.3 и 11.2 Гц), 4.50 д.д (1H, C⁵H, J 2.3 и 6.1 Гц), 4.63–4.68 м (2H, O–CH₂–O), 6.07 д.д (1H, C³H, J 2.3 и 6.1 Гц), 6.09–6.12 м (1H, C⁴H). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: 20.96 (CH₃C=O), 42.79 (C¹), 47.48 (C²), 55.53 (CH₃O), 60.22 (CH₂OH), 61.63 (CH₂OAc), 79.68 (C⁵), 95.61 (O–CH₂–O), 132.54 (C⁴), 138.05 (C³), 170.99 (CHO).

[(1R,2S,5R)-2-[(трет-Бутилдиметилсилил)-окси]метил]-5-(метоксиметокси)циклопент-3-ен-1-ил]метилацетат (*ent*-32). Получали аналогично соединению **18** из 0.45 г (1.5 ммоль) спирта **31**. Выход 0.46 г (90%). Прозрачная маслообразная жидкость. R_f 0.5 (петролейный эфир–этилацетат, 10 : 1). $+21^\circ$ (c 1.13, CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2954, 2929, 2857, 1744 ($\text{C}=\text{O}$), 1472, 1362, 1248, 1096, 1038, 837, 776. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 0.04 с (6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.88 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2.39 квинт. (1H, $\text{C}'\text{H}$, J 7.0 Гц), 2.83–2.88 м (1H, $\text{C}''\text{H}$), 3.30 с (3H, CH_3O), 3.76 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{—OSi}$, J 7.0 и 10.1 Гц), 3.83 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{—OSi}$, J 8.9 и 10.0 Гц), 3.94 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{—OAc}$, J 8.2 и 10.6 Гц), 4.17 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{—OAc}$, J 6.4 и 10.6 Гц), 4.44 д.д (1H, C^5H , J 1.6 и 6.2 Гц), 4.58 д (1H, $\text{O—CH}_2\text{—O}$, J 6.6 Гц), 4.66 д (1H, $\text{O—CH}_2\text{—O}$, J 6.7 Гц), 6.06 с (2H, C^3H и C^4H). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: -5.44 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 18.19 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 20.98 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 25.87 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 44.46 (C'), 47.13 (C^2), 55.11 (CH_3O), 59.17 (CH_2OAc), 66.21 (CH_2OSi), 80.91 (C^5), 96.35 ($\text{O—CH}_2\text{—O}$), 133.55 (C^4), 137.24 (C^3), 170.93 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 345 [$(M + \text{H}^+)$] (100%). Найдено, %: C 59.12; H 9.14. $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Si}$. Вычислено, %: C 59.27; H 9.36.

[(1S,2R,5S)-2-[(трет-Бутилдиметилсилил)-окси]метил]-5-(метоксиметокси)циклопент-3-ен-1-ил]метилацетат (32**).** Получали аналогично соединению **28** из 0.3 г (1 ммоль) спирта **26**. Выход 0.31 г (91%). -20.1° (c 0.9, CH_2Cl_2). Остальные физико-химические характеристики полностью идентичны данным антипода *ent*-**32**.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе доступного ненасыщенного бициклического гидроксилатона **10** осуществлен выход к разнотипно функционализированному производному циклопентентриола **26** со структурой, подходящей для дальнейшего синтеза ключевого фрагмента остова (+)-галиеллалактона **1**.

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектральная часть исследования и теоретические вычисления проведены на оборудовании ЦКП “Химия” УФИХ УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено за счет гранта Российской научного фонда № 24-23-00110, <https://rscf.ru/en/project/24-23-00110/>.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Макаев Зайнутдин Рамилевич,
ORCID: 0000-0002-0958-3164

Гимазетдинов Айрат Маратович,
ORCID: 0000-0002-8539-3442

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Ред. Каприн А.Д. и др. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России. **2022**, ISBN 978-5-85502-280-33
2. Corrie P.G. *Medicine*. **2008**, 36, 24–28. Debnath B., Xu S., Neamati N. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 6645–6668. Yu H., Lee H., Herrmann A., Buettner R., Jove R. *Nat. Rev. Cancer*. **2014**, 14, 736–746. <https://www.nature.com/articles/nrc3818>.
3. Weidler M., Rether J., Anke T., Erkel G. *FEBS Lett.* **2000**, 484, 1–6. doi 10.1016/S0014-5793(00)02115-3
4. Hautzel R., Anke H. *Naturforsch.* **1990**, 45, 1093–1098. doi 10.18632/oncotarget.6606
5. Koepcke B., Johansson M., Sterner O., Anke H. (2002) *J. Antibiot.* **2002**, 55, 36–40. doi 10.7164/antibiotics.55.36
6. Escobar Z., Williams H., Phipps R., Karunakaran D., Steele J., Sterner O. *Phytochem. Lett.* **2015**, 12, 138–141. doi 10.1016/j.phytol.2015.03.009
7. Johansson M., Koepcke B., Anke H., Sterner O. *J. Antibiot.* **2002**, 55, 104–106. doi 10.7164/antibiotics.55.104
8. Nussbaum F.V., Hanke R., Fahrig T., Benet-Buchholz J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 13, 2783–2790. doi 10.1002/ejoc.200400137
9. Johansson M., Sterner O. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2843–2845. doi 10.1021/ol1016286+
10. Canesin G., Maggio V., Palominos M., Stiehm A., Contreras H.R., Castellón E.A., Morote J., Paciucci R., Maitland N.J., Bjartell A., Hellsten R. *Sci. Rep.* **2020**, 10, 1–12. doi 10.1038/s41598-020-70948-5
11. Hellsten R., Johansson M., Dahlman A., Sterner O., Bjartell A. *PLoS ONE*. **2011**, 6, e22118. doi 10.1371/journal.pone.0022118

12. Rudolph K., Serwe A., Erkel G. *Cytokine*. **2013**, *61*, 285–296. doi 10.1016/j.cyto.2012.10.011
13. Zhang Q., Feng Y., Kennedy D. *Cell. Mol. Life Sci.* **2017**, *74*, 777–801. doi 10.1007/s00018-016-2362-3
14. Hausding M., Tepe M., Übel C., Lehr H.A., Röhrig B., Höhn Y., Pautz A., Eigenbrod T., Anke T., Kleinert H., Erkel G., Finotto S. *Int. Immunol.* **2011**, *23*, 1–15. doi 10.1093/intimm/dxq451
15. Bollmann F., Jäckel S., Schmidtke L., Schrick K., Reinhardt C., Jurk K., Wu Z., Xia N., Li H., Erkel G., Walter U., Kleinert H., Pautz A. *PLoS ONE*. **2015**, *10*, e0130401. -doi 10.1371/journal.pone.0130401
16. Pérez M., Soler-Torronteras R., Collado J.A., Limones C.G., Hellsten R., Johansson M., Sterner O., Bjartell A., Calzado M.A., Muñoz E. *Chem. Biol. Interact.* **2014**, *214*, 69–76. doi 10.1016/j.cbi.2014.02.012
17. Weidler M., Rether J., Anke T., Erkel G. *FEBS Lett.* **2014**, *484*, 1–6. doi 10.1016/S0014-5793(00)02115-3
18. Busker S., Page B., Arnér E.S. *Redox. Biol.* **2020**, *36*, 101646. doi 10.1016/j.redox.2020.101646
19. Garrido-Rodríguez M., Ortea I., Calzado M.A., Muñoz E., García V. *J. Proteomics*. **2019**, *193*, 217–229. doi 10.1016/j.jprot.2018.10.012
20. Hellsten R., Johansson M., Dahlman A., Dizayi N., Sterner O., Bjartell A. *Prostate*. **2008**, *68*, 269–280. doi 10.1002/pros.20699
21. Johansson M., Köpcke B., Anke H., Sterner O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2158–2160. doi 10.1002/1521-3773(20020617)41:12%3c2158::AID-ANIE2158%3e3.0.CO;2-P
22. Johansson M., Köpcke B., Anke H., Sterner O. *Tetrahedron*. **2002**, *58*, 2523–2528. doi 10.1016/S0040-4020(02)00134-5
23. Kim T., Han Y.T., An H., Kim K., Lee J., Suh Y.G. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12193–12200. doi 10.1021/acs.joc.5b02121
24. Lu Y., Zhao S., Zhou S., Chen S.C., Luo T. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 1886–1892. doi 10.1039/C8OB01915K
25. Gidlöf R., Johansson M., Sterner O. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5100–5103. doi 10.1021/ol101989m
26. Kim H.S., Kim T., Ko H., Lee J., Kim Y.S., Suh Y.G. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 5032–5040. doi 10.1016/j.bmc.2017.06.036
27. Johansson M., Sterner O. *Ам. заявка* US 10781197B2, 2020-09-22. <https://patents.google.com/patent/US10781197B2/en>
28. Gimazetdinov A.M., Gimazetdinova T.V., Miftakhov M.S. *Mendeleev Commun.* **2010**, *20*, 15–16. doi 10.1016/j.mencom.2010.01.006
29. Gimazetdinov A.M., Gataullin S.S., Bushmarinov I.S., Miftakhov M.S. *Tetrahedron*. **2012**, *68*, 5754–5758. doi 10.1016/j.tet.2012.05.036
30. Gimazetdinov A.M., Al'mukhametov A.Z., Miftakhov M.S. *New J. Chem.* **2022**, *46*, 6708–6714. doi 10.1039/d2nj01003h
31. Gimazetdinov A.M., Al'mukhametov A.Z., Loza V.V., Spirikhin L.V., Miftakhov M.S. *Mendeleev Commun.* **2018**, *28*, 546–547. doi 10.1016/j.mencom.2018.09.033

Approaches to the Formation of the Key 2-Oxabicyclo[3.3.0]-octan-3-one Precursor of Galiellalactone

A. M. Gimazetdinov*, V. V. Zagitov, and Z. R. Makaev

Ufa Institute of Chemistry UFRS RAS, prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia

**e-mail: gimazetdinov@anrb.ru*

Received April 11, 2024; revised April 22, 2024; accepted April 24, 2024

New vicinal all-cis-trisubstituted derivatives of cyclopentane- and cyclopentene-containing triols were synthesized.

Keywords: allylsilanes, bicyclic γ -lactones, galiellalactones, cyclopentane triols, tert-butyldimethylsilyl ethers

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ КАРБОМЕТОКСИМЕТИЛИДЕНЦИКЛОПЕНТЕНДИОНА НА ОСНОВЕ РЕАКЦИЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО РАСЩЕПЛЕНИЯ АЛЛИЛЬНОЙ ДВОЙНОЙ СВЯЗИ 2-АЛЛИЛ-2,4-ДИХЛОР-5-(2,4,6-ТРИМЕТОКСИФЕНИЛ)-ЦИКЛОПЕНТ-4-ЕН-1,3-ДИОНА

©2024 г. В. А. Егоров, Л. С. Хасанова, Ф. А. Гималова*, М. С. Мифтахов

Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук,
просп. Октября, 69, Уфа 450054, Россия;
*e-mail: fangim@anrb.ru

Поступила в редакцию 01.04.2024 г.

После доработки 19.04.2024 г.

Принята к публикации 21.04.2024 г.

Изучены реакции окислительного расщепления аллильной двойной связи 2-аллил-2,4-дихлор-5-(2,4,6-триметоксифенил)циклопент-4-ен-1,3-диона в системах $\text{OsO}_4\text{--NaIO}_4$ и $\text{KMnO}_4\text{--Et}_3\text{BnN}^+\text{Cl}^-$. Образующийся на стадии периодатного расщепления указанного 2-аллилциклопентен-1,3-диона промежуточный альдегид окисляли реагентом Джонса и в результате последующего отщепления HCl превращали в целевой 2-карбометоксиметилиденциклопент-4-ен-1,3-дион. В альтернативном подходе перманганатное окисление базисного 2-аллилциклопентен-1,3-диона с умеренным выходом приводит к соответствующему диолу.

Ключевые слова: 2-аллил-2,4-дихлор-5-(2,4,6-триметоксифенил)циклопент-4-ен-1,3-дион, окислительное расщепление, периодат натрия, дегидрохлорирование, 2-карбометоксиметилиденциклопент-4-ен-1,3-дион

DOI: 10.31857/S0514749224110066 EDN: QHNCNH

Взаимодействием ранее полученного нами 5-аллил-трихлорциклопентенона **1** [1] с 1,3,5-триметоксибензолом в условиях реакции Фриделя–Крафтса было синтезировано соединение **2**, проявившее высокую цитотоксическую активность в отношении ряда опухолевых клеток [2].

С целью синтеза новых производных 4-хлорциклопентен-1,3-дионов с противоопухолевой активностью нами изучены реакции окислительного расщепления аллильной двойной связи 2-аллилциклопентен-1,3-диона **2** в направлении получения кросс-сопряженной кислоты **3** (схема).

Сходные по строению с соединением **3** циклопентен-1,3-дионы **8** и **9** (рисунок) предложены как ведущие структуры в дизайне и поиске новых цитостатиков [3]. Кроме того, ранее нами были получены 2-карбоксиметилиденциклопентеноны,

среди которых производное **10** проявило высокую активность в отношении вируса табачной мозаики [4].

При использовании катализируемого OsO_4 периодатного окисления соединения **2** в смеси растворителей ТГФ– H_2O (3 : 1) [5] вместо ожидаемой *Z,E*-изомерной смеси непредельных альдегидов **4** (для 3-аминопроизводных соединения **1** см. [6]) наблюдали образование хлорсодержащего альдегида **5**. Окислением последнего реагентом Джонса без предварительной очистки получили кислоту **6**, кипячение которой в толуоле в присутствии 1,4-дизазибицикло[2.2.2]октана (DABCO) приводило к целевой непредельной кислоте **3**. Следует отметить, что применение в качестве окислителя KMnO_4 в двухфазной системе в присутствии катализатора межфазового переноса $\text{BnEt}_3\text{N}^+\text{Cl}^-$ [7] приводит к

55.82 (ОСН₃), 56.03 (ОСН₃), 58.85 (C^{1'}), 90.94 (C³_{Ar}, C⁵_{Ar}), 97.93 (C¹_{Ar}), 150.67 (C³), 151.43 (C⁴), 159.32 (C²_{Ar}, C⁴_{Ar}), 164.46 (C⁶_{Ar}), 173.86 (СО₂H), 188.53 (C²), 190.22 (C⁵). Масс-спектр (EI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 389 [MН]⁺ (100). Найдено, %: С 49.61; Н 3.55; Cl 18.56. C₁₆H₁₄Cl₂O₇. Вычислено, %: С 49.38; Н 3.63; Cl 18.22.

(2Z, E)-[2,5-Диоксо-3-хлор-4-(2,4,6-триметоксифенил)циклопент-3-ен-1-илиден]уксусная кислота (3). К раствору 70 мг (0.18 ммоль) соединения **6** в 10 мл толуола прибавляли 42 мг (0.37 ммоль) DABCO, реакцию кипятили ~24 ч, охлаждали до комнатной температуры, промывали насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO₄, упаривали. Остаток очищали хроматографированием на колонке с силикагелем (элюент EtOAc—петролейный эфир, 5 : 1). Выход 28 мг (~44%), маслообразное соединение в виде смеси Z,E-изомеров (соотношение ~3 : 2). Найдено, %: С 54.13; Н 3.55; Cl 10.46. C₁₆H₁₃ClO₇. Вычислено, %: С 54.48; Н 3.71; Cl 10.05. *Основной Z-изомер.* Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ, м.д.: 3.77 с (3Н, ОСН₃), 3.79 с (3Н, ОСН₃), 3.85 с (3Н, ОСН₃), 6.18 с (2Н, H_{Ar}), 8.06 с (1Н, =CH), 9.62 уш.с (1Н, СО₂H). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ, м.д.: 55.52 (ОСН₃), 55.90 (ОСН₃), 56.02 (ОСН₃), 91.02 и 91.16 (C³_{Ar}, C⁵_{Ar}), 106.54 (C¹_{Ar}), 125.03 (CH=), 132.39 (C^{3'}), 151.17 (C^{1'}), 159.43 (C²_{Ar}, C⁴_{Ar}), 160.71 (C⁴), 164.53 (C⁶_{Ar}), 167.72 (СО₂H), 188.57 (C²), 190.18 (C⁵). *Минорный E-изомер.* Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ, м.д.: 3.74 с (3Н, ОСН₃), 3.78 с (3Н, ОСН₃), 3.84 с (3Н, ОСН₃), 6.18 с (2Н, H_{Ar}), 8.09 с (1Н, =CH), 9.62 уш.с (1Н, СО₂H). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ, м.д.: 53.69 (ОСН₃), 55.90 (ОСН₃), 56.02 (ОСН₃), 91.02 и 91.16 (C³_{Ar}, C⁵_{Ar}), 107.63 (C¹_{Ar}), 125.71 (CH=), 130.99 (C^{3'}), 150.15 (C^{1'}), 159.06 (C²_{Ar}, C⁴_{Ar}), 160.94 (C⁴), 164.53 (C⁶_{Ar}), 167.72 (СО₂H), 188.57 (C²), 190.18 (C⁵).

2-(2,3-Дигидроксипропил)-2,4-дихлор-5-(2,4,6-триметоксифенил)циклопент-4-ен-1,3-дион (7). К охлажденному до 0°С раствору 93 мг (0.41 ммоль) триэтилбензиламмония хлорида в 10 мл СН₂Cl₂ прибавляли небольшими порциями при перемешивании 64 мг (0.41 ммоль) KMnO₄ и затем по каплям раствор 0.1 г (0.27 ммоль) соединения **2** в 5 мл СН₂Cl₂. Реакционную массу перемешивали в течение 4 ч, выпавший бурый осадок отфильтровывали, органический слой промывали насыщенным водным раствором NaCl, упаривали, остаток очищали хроматографированием на SiO₂ (элюент хло-

роформ—метанол, 10 : 1). Получили соединение **7** в виде смеси диастереомеров в соотношении ~7 : 6. Слабо-желтое масло. Выход 44 мг (40%). Масс-спектр (EI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 369 (370, 371) [M — Cl]⁺ (100). C₁₇H₁₈Cl₂O₇. *Основной диастереомер.* Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ, м.д.: 2.21 д (1Н, ²J 13.9 Гц, СН₂), 2.46 д.д (1Н, ²J 13.9 и 4.8 Гц, СН₂), 3.75 с (3Н, ОСН₃), 3.78 с (3Н, ОСН₃), 3.86 с (3Н, ОСН₃), 4.25—4.27 м (2Н, ОСН₂), 4.59 уш.с (1Н, ОСН), 6.19 с (2Н, H_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ, м.д.: 40.61 (СН₂), 55.53 (ОСН₃), 55.84 (ОСН₃), 55.99 (ОСН₃), 73.32 (ОСН₂), 80.15 (ОСН), 81.14 (C²), 90.96 (C³_{Ar}, C⁵_{Ar}), 97.83 (C¹_{Ar}), 151.21 (C⁴), 154.23 (C⁵), 158.87 и 159.28 (C²_{Ar}, C⁴_{Ar}), 164.53 (C⁶_{Ar}), 195.65 (C¹), 196.71 (C³). *Минорный диастереомер.* Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ, м.д.: 2.21 д (1Н, ²J 13.9 Гц, СН₂), 2.47 д.д (1Н, ²J 13.9 и 3.6 Гц, СН₂), 3.76 с (3Н, ОСН₃), 3.79 с (3Н, ОСН₃), 3.86 с (3Н, ОСН₃), 4.25—4.27 м (2Н, ОСН₂), 4.59 уш.с (1Н, ОСН), 6.17 с (2Н, H_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ, м.д.: 41.06 (СН₂), 55.53 (ОСН₃), 55.82 (ОСН₃), 55.93 (ОСН₃), 73.37 (ОСН₂), 80.17 (ОСН), 81.21 (C²), 91.00 (C³_{Ar}, C⁵_{Ar}), 97.83 (C¹_{Ar}), 152.04 (C⁴), 153.15 (C⁵), 158.87 и 159.33 (C²_{Ar}, C⁴_{Ar}), 164.47 (C⁶_{Ar}), 193.94 (C¹), 198.96 (C³).

ИК спектры сняты на спектрофотометре “Shimadzu IR Prestige-21” (Япония) в пленке или вазелиновом масле. Спектры ЯМР записаны на спектрометрах Bruker AM-300 [рабочие частоты 300.13 МГц (¹H) и 75.47 МГц (¹³C)] или Bruker AVANCE-500 (Германия) [рабочие частоты 500.13 МГц (¹H) и 125.77 МГц (¹³C)] в CDCl₃, в спектре ЯМР ¹³C за внутренний стандарт принято значение сигналов CDCl₃ (δ_C 77.00), в спектре ЯМР ¹H за внутренний стандарт принято значение сигналов остаточных протонов в CDCl₃ (δ_H 7.27 м.д.). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе “Euro-EA 3000” (Италия). Масс-спектры ионизации электрораспылением (ИЭР, ESI [electrospray ionization]) были получены на ВЭЖХ масс-спектрометре LCMS-2010EV (Shimadzu, Япония) (шприцевой ввод, раствор образца в хлороформе/ацетонитриле при расходе 0.1 мл/мин, элюент — ацетонитрил/вода (95/5) в режиме регистрации положительных ионов при потенциале игольчатого ионизирующего электрода 4.5 кВ. Ход реакций контролировали методом ТСХ на пластинках “Sorbfil” (Россия) с обнаружением веществ смачиванием пластинок с помощью щелочного раствора перманганата калия. Продукты реакции выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (30—60 г адсорбента на 1.0 г вещества). В работе использованы реагенты OsO₄

(фирмы Sigma Aldrich, 99,8%), NaIO₄ (фирмы Sigma Aldrich, 90,0%), DABCO (фирмы Sigma Aldrich, 99%), Et₃BnN⁺Cl⁻ (производства РЕАХИМ, ч), для реакций и колоночной хроматографии использованы свежеперегнанные растворители.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Окислением аллильной двойной связи 2-аллил-2,4-дихлор-5-(2,4,6-триметоксифенил)циклопент-4-ен-1,3-диона синтезированы производные, содержащие карбоксиметилиденные и диольные фрагменты в боковой цепи.

БЛАГОДАРНОСТИ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП “Химия” УФИХ УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме № 122031400261-4 госзадания УФИХ УФИЦ РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Егоров Виктор Анатольевич,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9710-265X>

Хасанова Лидия Семеновна,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7183-4200>

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахметвалеев Р.Р., Акбутина Ф.А., Иванова Н.А., Мифтахов М.С. *Изв. АН. Сер. хим.* **2001**, 1417–1435. [Akhmetvaleev R.R., Akbutina F.A., Ivanova N.A., Miftakhov M.S. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2001**, *50*, 1489–1509.] doi 10.1023/A:1013038427455
2. Egorov V.A., Gimalova F.A., Zileeva Z.R., Zainullina L.F., Vakhitova Yu.V., Miftakhov M.S. *Mendeleev Commun.* **2019**, *29*, 174–175. doi 10.1016/j.mencom.2019.03.019
3. Hori H., Nagasawa H., Ishibashi M., Uto Y., Hirata A., Saijo K., Ohkura K., Kirk K.L., Uehara Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3257–3265. doi 10.1016/S0968-0896(02)00160-8
4. Гилязетдинов Ш.Я., Юсупова З.Ф., Саитова М.Ю., Зарудий Ф.С., Ахметвалеев Р.Р., Мифтахов М.С., Акбутина Ф.А., Торосян С.А. Пат. 2144767 (**1997**). РФ. Б.И. **2000**, №3.
5. Хейнс А. *Методы окисления органических соединений*. М: Мир, **1988**. [Haines A.H. *Methods for the Oxidation of Organic Compounds: Alkanes, Alkenes, Alkynes*. London: Acad. Press Inc, **1985**].
6. Акбутина Ф.А., Торосян С.А., Востриков Н.С., Спирихин Л.В., Мифтахов М.С. *Изв. АН. Сер. хим.* **1996**, 2961–2963. [Akbutina F.A., Torosyan S.A., Vostrikov N.S., Miftakhov M.S. *Russ. Chem. Bull.* **1996**, *45*, 2813–2815.] doi 10.1007/BF01430649
7. Fatiadi A.J. *Synthesis*. **1987**, 85–127. doi 10.1055/s-1987-27859

Synthesis of Carbomethoxymethylidenecyclopentenedione Derivatives Based on Oxidative Cleavage Reactions of the Allyl Double Bond of 2-Allyl-2,4-dichloro-5-(2,4,6-trimethoxy-phenyl)cyclopent-4-ene-1,3-dione

V. A. Egorov, L. S. Khasanova, F. A. Gimalova*, and M. S. Miftakhov

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

Received April 1, 2024; revised April 19, 2024; accepted April 21, 2024

The reactions of oxidative cleavage of the allyl double bond of 2-allyl-2,4-dichloro-5-(2,4,6-trimethoxyphenyl)cyclopent-4-ene-1,3-dione in the systems $\text{OsO}_4\text{--NaIO}_4$ and $\text{KMnO}_4\text{--Et}_3\text{BnN}^+\text{Cl}^-$ were studied. It was shown that the intermediate aldehyde formed at the stage of periodate cleavage of the indicated 2-allylcyclopentene-1,3-dione was oxidized by the Jones reagent and, with subsequent elimination of HCl, was converted into the target 2-carbomethoxymethylidenecyclopent-4-ene-1,3-dione. In an alternative approach, permanganate oxidation of the basic 2-allylcyclopentene-1,3-dione leads to the corresponding diol in moderate yield.

Keywords: 2-allyl-2,4-dichloro-5-(2,4,6-trimethoxyphenyl)cyclopent-4-ene-1,3-dione, oxidative cleavage, sodium periodate, dehydrochlorination, 2-carbomethoxy-methylidenecyclopent-4-ene-1,3-dione

РУТЕНИЙ-КАТАЛИЗИРУЕМОЕ C(3)–Н АЛКИЛИРОВАНИЕ ФУРАНОВОГО (ТИОФЕНОВОГО) ЯДРА 2-ФУРОИЛ- И ТИОФЕН-2-КАРБОНИЛ-1-МЕТИЛИМИДАЗОЛОВ ПРОИЗВОДНЫМИ АКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

©2024 г. К. Е. Шепеленко*, И. Г. Гнатюк, В. М. Чернышев**

*Южно-Российский государственный политехнический университет (НПИ) имени М. И. Платова,
Россия, 346428 Новочеркасск, ул. Просвещения, 132*

**e-mail: kon1990@bk.ru*

***chern13@yandex.ru*

Поступила в редакцию 07.05.2024 г.

После доработки 27.05.2024 г.

Принята к публикации 29.05.2024 г.

Разработан метод синтеза 3-алкил-2-фуроил- и тиофен-2-карбонил-1-метилимидазолов в результате рутений-катализируемого селективного C(3)–Н алкилирования фуранового (тиофенового) ядра 2-фуроил(тиофен-2-карбонил)-1-метилимидазолов эфирами, амидами или нитрилом акриловой кислоты. Полученные соединения могут представлять интерес в качестве полифункциональных реагентов или использоваться для получения производных 3-(2-карбоксиэтил)фуран(тиофен)-2-карбоновых кислот.

Ключевые слова: рутений, C–Н алкилирование, фуран, тиофен, ароилимидазолы

DOI: 10.31857/S0514749224110073 **EDN:** QNKUQJ

ВВЕДЕНИЕ

Производные фуран-2-карбоновой и тиофен-2-карбоновой кислот широко используются в синтезе биологически активных веществ[1–3], компонентов OLED[4–6] и мономеров[7–9]. Одним из эффективных подходов к синтезу замещенных фуран- и тиофен-2-карбоновых кислот может служить C–Н функционализация этих кислот или их производных в условиях металлокомплексного катализа[10–14]. В настоящее время методы, основанные на реакциях C–Н функционализации, получают все более широкое применение в синтезе фармацевтических и агрохимических субстанций, реактивов и других практически востребованных продуктов[15–17]. Однако реакции C–Н функционализации производных фурана и тиофена обычно протекают в более активном положении 5 гетероядра [10], тогда как селективная функционализация связи C(3)–Н этих гетероциклов является сложной задачей[18, 19]. Одним из путей решения этой задачи является использование направляю-

щих групп, способных к обратимой координации с атомом металла катализатора. Так, для селективного C(3)–Н алкилирования фуранов и тиофенов в условиях рутениевого катализа в качестве направляющих групп могут использоваться азот-содержащие заместители – различные гетероциклы[20], иминогруппа[21, 22], карбонильная группа[23–25] или карбоксамидная группа[26]. Однако применение описанных выше направляющих групп имеет ряд недостатков, к которым можно отнести необходимость в использовании труднодоступных рутениевых катализаторов и/или специфических лигандов и восстановителей; ограниченный набор субстратов и низкий потенциал последующей функционализации полученных продуктов. Недавно для селективной альфа-C–Н функционализации (гетеро)аренов предложено использовать *N*-алкилимидазол-2-карбонильный фрагмент в качестве направляющей группы[27, 28] (схема 1). Эта группа легко вводится в молекулу ацилированием 1-метилимидазола и позволяет, после проведения реакции C–Н функционализации гетероарома-

тического ядра, осуществлять синтез различных производных карбоновых кислот (эфиров, амидов и др.) в результате нуклеофильного замещения имидазольного фрагмента после его кватернизации алкилированием [29–31]. Известны примеры арилирования [27, 32] тиофеновых производных, ацилоксилирования [33] и алкинирования [34] производных фурана и тиофена с использованием *N*-алкилимидазол-2-карбонильного фрагмента, однако реакции C(3)–Н алкилирования фуранового и тиофенового ядра с применением этой направляющей группы ранее описаны не были.

В настоящей работе нами предложен метод селективного C(3)–Н алкилирования фуранового (тиофенового) ядра 2-фурил- и тиофен-2-карбонилимидазолов производными акриловой кислоты в условиях рутениевого катализа. Синтезирован и охарактеризован ряд ранее неописанных 3-алкил-2-фурил- и тиофен-2-карбонил-1-метиблимидазолов и показана возможность их дальнейшей пост-функционализации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

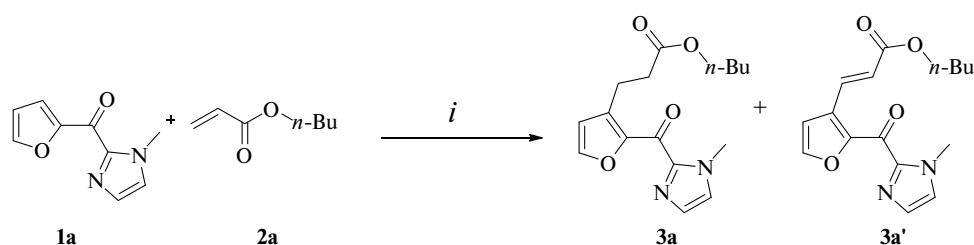
В качестве модельной была выбрана реакция алкилирования соединения **1a** *n*-бутилакрилатом **2a** (схема 1, табл. 1). Было обнаружено, что реакция протекает в 1,4-диоксане в присутствии ацетатов натрия и калия, карбоната калия, пивалата калия преимущественно с образованием продукта алкилирования **3a**, другим продуктом реакции, наблюдаемым в реакционной смеси, являлся продукт алкинирования **3a'**. В отсутствие основания наблюдали следовый выход продуктов реакции. При этом использование ацетата калия позволило получить наибольший выход продукта **3a**, составивший 46% (табл. 1, эксперимент 1).

Значительно увеличить выход продукта **3a** удалось при увеличении мольного соотношения алкен–субстрат до 4 : 1 (табл. 1, эксперимент 9). Варьирование растворителя не позволило увели-

чить выход соединения **3a**, в толуоле выход значительно снижался (табл. 1, эксперимент 13), а при проведении реакции в ацетонитриле, *N,N*-диметилформамиде (ДМФА) и тетрагидрофуране (ТГФ) реакция практически не протекала (табл. 1, эксперименты 14–17). Наиболее оптимальным оказалось проведение реакции при 110 °С, тогда как уменьшение и увеличение температуры приводило к снижению выхода соединения **3a** (табл. 1, эксперименты 10, 11), также как и увеличение загрузки $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene)}]_2$. Снижение загрузки ацетата калия привело к значительному снижению выхода продукта **3a** (табл. 1, эксперимент 18). Таким образом, условия эксперимента 9 (табл. 1) были приняты как наиболее оптимальные.

В оптимизированных условиях в реакцию были введены другие производные акриловой кислоты, такие как *трет*-бутилакрилат, акриламид и акрилонитрил. Однако в случае акриламида и акрилонитрила, по сравнению с бутилакрилатом, выход алкилпроизводных снизился. Продукты алкилирования фуранового ядра были получены с выходами 47–77% (табл. 2, соединения **3a–d**). Помимо субстрата **1a**, в реакцию также было введено тиофеновое производное **1b** и получены соответствующие 3-алкилпроизводные с выходами 42–69% (табл. 2, соединения **3e–h**). Использование других алкенов, таких как стирол, метилметакрилат и гексен-1 не позволили получить соответствующие продукты алкилирования. Полученные соединения **3a–h** (схема 2) были охарактеризованы методами ЯМР, включая двумерные корреляционные спектры (рисунок), а также масс-спектрометрии высокого разрешения HRMS. Стоит отметить, что присоединение алкена к гетероциклу протекает вопреки правилу Марковникова, что подтверждается наличием 2 двухпротонных триплетов в области 2.5–3.5 м.д. в ^1H ЯМР спектрах всех полученных соединений, относящихся к 2 группам CH_2 алкильного C-3 фрагмента.

Схема 1



Реагенты и условия: соединение **1a** (0.1 ммоль), бутилакрилат (0.2–0.5 ммоль), $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene)}]_2$ (0.005–0.015 ммоль), основание (0.2 ммоль), растворитель 1 мл, 20 ч.

Таблица 1. Зависимость выхода продуктов **3a** и **3a'** от условий реакции алкилирования соединения **1a** *n*-бутилакрилатом

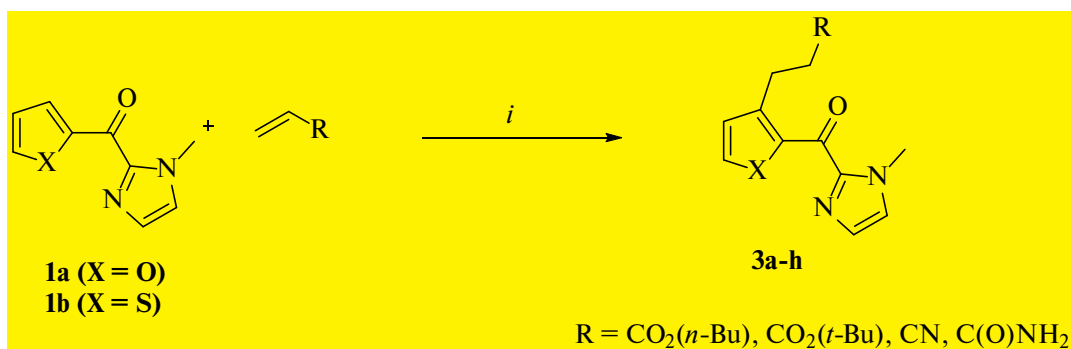
Эксперимент	Основание (2 экв.) ^a	Растворитель	Соединение 2a, экв.	T, °C	Выход, % ^b , соединения	
					3a	3a'
1	КОAc	1,4-Диоксан	2	110	46	Следы
2	NaOAc	1,4-Диоксан	2	110	33	Следы
4	K ₂ CO ₃	1,4-Диоксан	2	110	19	Следы
5	KOPiv	1,4-Диоксан	2	110	43	4
7	Нет	1,4-Диоксан	2	110	Следы	Следы
8	КОAc	1,4-Диоксан	3	110	58	3
9	КОAc	1,4-Диоксан	4	110	76	3
10	КОAc	1,4-Диоксан	4	80	41	Следы
11	КОAc	1,4-Диоксан	4	120	61	2
12	КОAc	1,4-Диоксан	5	110	77	4
13	КОAc	Толуол	4	110	20	Следы
14	КОAc	Ацетонитрил	4	90	0	0
15	КОAc	ДМФА	4	11	0	0
16	КОAc	ТГФ	4	70	следы	Следы
17	КОAc	1,2-Дихлорэтан	4	80	следы	Следы
18 ^e	КОAc	1,4-Диоксан	4	110	41	Следы
19 ^c	КОAc	1,4-Диоксан	4	110	42	2
20 ^d	КОAc	1,4-Диоксан	4	110	77	5
21 ^e	КОAc	1,4-Диоксан	4	110	64	3
22 ^ж	КОAc	1,4-Диоксан	4	110	75	4

^aПо отношению к соединению **1a**; ^bвыходы определены методом спектроскопии ЯМР; ^cКОAc – 1 экв.; ^d[RuCl₂(*p*-cymene)]₂ – 5 мол.%; ^e[RuCl₂(*p*-cymene)]₂ – 15 мол.%; ^fвремя реакции 12 ч; ^жвремя реакции 36 ч

Таблица 2. Выход продуктов алкилирования **3a–d**

Соединение	X	R	Выход, %	Соединение	X	R	Выход, %
3a	O	CO ₂ (<i>n</i> -Bu)	70	3e	S	CO ₂ <i>n</i> -Bu	64
3b		CO ₂ (<i>t</i> -Bu)	78	3f		CO ₂ <i>t</i> -Bu	69
3c		CN	47	3g		CN	42
3d		C(O)NH ₂	53	3h		C(O)NH ₂	49

Схема 2



Реагенты и условия: *i*: соединение **1a,b** (0.25 ммоль), алкен (1 ммоль), $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ (0.025 ммоль), KOAc (0.5 ммоль), 1,4-диоксан 2 мл, 110°C, 16 ч.

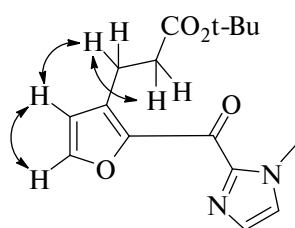


Рисунок: Схема ключевых корреляций в спектрах ^1H – ^1H NOESY соединений **3b**.

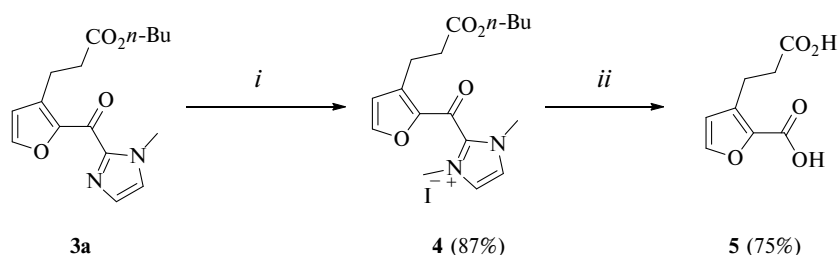
Возможность дальнейшего применения полученных соединений была продемонстрирована на примере соединения **3a**. При метилировании соединения **3a** метилиодидом в 1,4-диоксане образуется соответствующий иодид **4**, взаимодействием которого с водной щелочью и последующей нейтрализацией получена бис-кислота **5** (схема 3). Полученное соединение **5** может быть использовано как бифункциональный реагент или в качестве мономера.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance Neo (300 и 75 МГц соответственно) в CDCl_3 или $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (7.26 м.д. для ^1H , 77.16 м.д. для ^{13}C и 2.50 м.д. для ^1H , 39.52 м.д. для ^{13}C соответственно). Масс-спектры высокого разрешения получены на спектрометре “Bruker maXis Q-TOF” с ионизацией методом электрораспыления (ESI). Температуры плавления веществ определяли в запаянных капиллярах на приборе ПТП. Элементный анализ (C, H, N) выполнен на приборе Perkin Elmer 2400. Для препаративной колоночной хроматографии использовали Silica gel 60 (Merck). Растворители предварительно перегоняли, тщательно обезвоживали стандартными методами и дегазировали продувкой аргоном.

Фуран-2-ил(1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)метанон (**1a**)[34], Тиофен-2-ил(1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)метанон (**1b**)[34] синтезированы по

Схема 3



Реагенты и условия: *i*: соединение **3a** (0.1 ммоль), MeI (1 ммоль), 1,4-диоксан (1 мл), 110°C, 2 ч. *ii*: **4** (0.1 ммоль), 1 н. раствор NaOH (1 мл), 2 ч, 25°C, затем 1 н. раствор HCl, 2 ч, 25°C.

известным методикам, все остальные реагенты коммерчески доступны.

Страна-производитель приборов – США, реактивов (Aldrich) – США.

Соединения **3a–h**. Общая методика.

В виале объемом 4 мл с закручивающейся крышкой и септой, снабженной якорем магнитной мешалки, смесь соединения **1a** (44 мг, 0.25 ммоль) или **1b** (48 мг, 0.25 ммоль), *n*-бутилакрилата (128 мг, 1 ммоль) или *трет*-бутилакрилата (128 мг, 1 ммоль) или акриламида (71 мг, 1 ммоль) или акрилонитрила (53 мг, 1 ммоль), $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ (15 мг, 0.025 ммоль), KOAc (48 мг, 0.5 ммоль), 2.5 мл 1,4-диоксана перемешивали в атмосфере аргона в течение 20 ч при 110°C. По окончании реакции смесь охлаждали, отфильтровывали через слой целита и упаривали, после чего очищали с использованием колоночной хроматографии (SiO_2 /дихлорметан–этилацетат, 3 : 1).

***n*-Бутил-3-(2-(1-метил-1*H*-имидазол-2-карбонил)фуран-3-ил)пропаноат (3a).** Выход 53 мг (70%), бесцветное масло. Найдено (%): C, 63.18; H, 6.58; N, 9.15; $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено (%): C, 63.14; H, 6.62; N, 9.20; Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.85 т (3H, *J* 7.3 Гц, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.19–1.38 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.44–1.59 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.61 т (2H, *J* 7.5 Гц, CH_2CH_2), 3.14 т (2H, *J* 7.5 Гц, CH_2CH_2), 3.97 с (3H, NMe), 4.00 т (2H, *J* 6.8 Гц, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6.44 д (1H, *J* 1.7 Гц, furan), 7.01 д (1H, *J* 1.0 Гц, Ar), 7.21 д (2H, *J* 1.0 Гц, Ar), 7.56 д (1H, *J* 1.7 Гц, furan). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.8, 19.2, 22.1, 30.8, 34.0, 36.3, 64.6, 114.5, 126.7, 129.8, 137.1, 142.7, 146.1, 147.9, 172.9, 173.0. Масс-спектр: найдено 305.1499, m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$; Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4^+$ 305.1496.

***трет*-Бутил-3-(2-(1-метил-1*H*-имидазол-2-карбонил)фуран-3-ил)пропаноат (3b).** Выход 59 мг (78%), бесцветное масло. Найдено (%): C, 63.21; H, 6.55; N, 9.17; $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено (%): C, 63.14; H, 6.62; N, 9.20; Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.41 с (9H, *t*-Bu), 2.57 т (2H, *J* 7.4 Гц, CH_2CH_2), 3.16 т (2H, *J* 7.4 Гц, CH_2CH_2), 4.03 с (3H, NMe), 6.50 д (1H, *J* 1.7 Гц, furan), 7.06 д (1H, *J* 1.0 Гц, Ar), 7.26 д (1H, *J* 1.1 Гц, Ar), 7.61 д (1H, *J* 1.7 Гц, furan). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 22.1, 28.2, 35.1, 36.3, 80.6, 114.5, 126.6, 129.8,

137.3, 142.7, 146.1, 147.8, 172.2, 172.9. Масс-спектр: найдено 305.1491, m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$. Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4^+$ 305.1496.

3-(2-(1-Метил-1*H*-имидазол-2-карбонил)фуран-3-ил)пропионитрил (3c). Выход 27 мг (47%), бесцветное масло. Найдено (%): C, 62.94; H, 4.75; N, 18.22; $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено (%): C, 62.87; H, 4.84; N, 18.33; Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.77 т (2H, *J* 7.2 Гц, CH_2CH_2), 3.25 т (2H, *J* 7.2 Гц, CH_2CH_2), 4.09 с (3H, NMe), 6.77 д (1H, *J* 1.9 Гц, furan), 7.13 с (1H, Ar), 7.32 д (1H, *J* 1.0 Гц, Ar), 7.71 д (1H, *J* 1.9 Гц, furan). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 23.0, 30.7, 36.3, 77.5, 114.4, 126.9, 130.0, 134.0, 141.5, 146.4, 149.9, 172.7. Масс-спектр: найдено 230.0930, m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$. Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2^+$ 230.0924.

3-(2-(1-Метил-1*H*-имидазол-2-карбонил)фуран-3-ил)пропанамид (3d). Выход 33 мг (53%), бесцветные кристаллы, т.пл. 105–106°C. Найдено (%): C, 58.36; H, 5.27; N, 17.10; $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено (%): C, 58.29; H, 5.30; N, 17.00; Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.61 т (2H, *J* 7.4 Гц, CH_2CH_2), 3.20 т (2H, *J* 7.4 Гц, CH_2CH_2), 4.04 с (3H, NMe), 5.51 уш.с (1H, NH_2), 6.23 уш.с (1H, NH_2), 6.54 д (1H, *J* 1.7 Гц, furan), 7.11 с (1H, Ar), 7.28 с (1H, Ar), 7.63 д (1H, *J* 1.7 Гц, furan). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 22.3, 35.6, 36.3, 114.5, 119.6, 126.7, 129.5, 137.1, 146.5, 147.7, 172.8, 174.2. Масс-спектр: найдено 248.1035, m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$. Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3^+$ 248.1030.

***n*-Бутил-3-(2-(1-метил-1*H*-имидазол-2-карбонил)тиофен-3-ил)пропаноат (3e).** Выход 51 мг (64%), желтоватое масло. Найдено (%): C, 59.89; H, 6.24; N, 8.86; $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено (%): C, 59.98; H, 6.29; N, 8.74; Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.91 т (3H, *J* 7.4 Гц, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.27–1.43 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.50–1.66 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.72 т (2H, *J* 7.5 Гц, CH_2CH_2), 3.39 т (2H, *J* 7.5 Гц, CH_2CH_2), 4.06 с (3H, NMe), 4.07 т (2H, *J* 6.9 Гц, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7.05 д (1H, *J* 5.0 Гц, thiophene), 7.15 с (1H, Ar), 7.19 д (1H, *J* 1.0 Гц, Ar), 7.57 д (1H, *J* 5.0 Гц, thiophene). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.7, 19.1, 26.3, 30.7, 34.4, 36.4, 64.3, 127.0, 128.6, 130.4, 134.1, 141.8, 142.5, 150.9, 173.2, 175.3. Масс-спектр: найдено 321.1266, m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$. Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}^+$ 321.1267.

трет-Бутил-3-(2-(1-метил-1*H*-имидазол-2-карбонил)тиофен-3-ил)пропаноат (3f). Выход 55 мг (69%), желтоватое масло. Найдено (%): С, 59.91; Н, 6.25; N, 8.80; $C_{12}H_{20}N_2O_3S$. Вычислено (%): С, 59.98; Н, 6.29; N, 8.74; Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.42 с (9H, *t*-Bu), 2.63 т (2H, J 7.5 Гц, CH_2CH_2), 3.36 т (2H, J 7.5 Гц, CH_2CH_2), 4.07 с (3H, NMe), 7.04 д (1H, J 5.0 Гц, thiophene), 7.06 д (1H, J 1.0 Гц, Ar), 7.20 д (1H, J 1.1 Гц, Ar), 7.57 д (1H, J 5.0 Гц, thiophene). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 13.7, 19.1, 26.3, 30.7, 34.4, 36.4, 64.3, 127.0, 128.6, 130.4, 134.1, 141.8, 142.5, 150.9, 173.2, 175.3. Масс-спектр: найдено 321.1269, m/z $[M + H]^+$. Вычислено для $C_{16}H_{21}N_2O_3S^+$ 321.1267.

3-(2-(1-Метил-1*H*-имидазол-2-карбонил)тиофен-3-ил)пропионитрил (3g). Выход 27 мг (47%), бесцветное масло. Найдено (%): С, 58.70; Н, 4.45; N, 17.21; $C_{12}H_{11}N_3OS$. Вычислено (%): С, 58.76; Н, 4.52; N, 17.13; Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.79 т (2H, J 7.2 Гц, CH_2CH_2), 3.40 т (2H, J 7.2 Гц, CH_2CH_2), 7.05–7.13 м (2H, Ar), 7.22 д (1H, J 1.0 Гц, Ar), 7.66 д (1H, J 5.0 Гц, thiophene). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 17.8, 26.9, 36.4, 127.3, 128.9, 130.3, 133.0, 135.0, 136.6, 143.0, 147.8, 176.3. Масс-спектр: найдено 246.0690, m/z $[M + H]^+$. Вычислено для $C_{12}H_{12}N_3OS^+$ 246.0696.

3-(2-(1-Метил-1*H*-имидазол-2-карбонил)тиофен-3-ил)пропанамид (3h). Выход 32 мг (49%), бесцветные кристаллы, т.пл. 162–163 °С. Найдено (%): С, 54.79; Н, 5.05; N, 15.90; $C_{12}H_{13}N_2O_3S$. Вычислено (%): С, 54.74; Н, 4.98; N, 15.96; Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.51–2.70 м (2H, CH_2CH_2), 3.39 т (2H, J 7.6 Гц, CH_2CH_2), 4.07 с (3H, NMe), 5.39 уш.с (1H, NH_2), 6.00 уш.с (1H, NH_2), 7.05 д (1H, J 5.1 Гц, thiophene), 7.09 д (1H, J 1.0 Гц, Ar), 7.21 д (1H, J 1.0 Гц, Ar), 7.60 д (1H, J 5.0 Гц, thiophene). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 27.1, 36.6, 36.6, 127.3, 129.0, 130.6, 132.4, 134.8, 143.4, 151.2, 174.9, 176.8. Масс-спектр: найдено 264.0805, m/z $[M + H]^+$. Вычислено для $C_{12}H_{14}N_2O_3S^+$ 264.0801.

2-(3-(3-(трет-Бутокси)-3-оксопропил)фуран-2-карбонил)-1,3-диметил-1*H*-имидазол-3-иум иодид (4). В виале объемом 4 мл с закручивающейся крышкой и септой, снабженной якорем магнитной мешалки, смесь соединения **3b** (30 мг, 0.1 ммоль), 141 мг (1 ммоль) иодистого метила и 1 мл 1,4-диоксана перемешивали 2 ч при 110 °С. По завершении реакции смесь охлаждали и упарива-

ли в вакууме. Полученный осадок без дальнейшей очистки сушили в вакууме при 80 °С. Выход 51 мг (64%), желтый порошок, т.пл. 145–146 °С. Найдено (%): С, 45.48; Н, 5.25; N, 6.52; $C_{17}H_{23}IN_2O_3$. Вычислено (%): С, 47.45; Н, 5.39; N, 6.51; Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.40 с (9H, *t*-Bu), 2.61 т (2H, J 7.1 Гц, CH_2CH_2), 3.19 т (2H, J 7.1 Гц, CH_2CH_2), 4.05 с (6H, 2NMe), 6.75 д (1H, J 1.7 Гц, furan), 7.86 д (1H, J 1.7 Гц, furan), 8.31 с (2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 28.1, 34.1, 37.8, 67.2, 81.2, 117.0, 125.7, 143.6, 146.4, 150.5, 166.2, 171.3. Масс-спектр: найдено, m/z $[M + H]^+$. Вычислено для $C_{17}H_{23}N_2O_4^+$ 319.1652.

3-(2-Карбоксиэтил)фуран-2-карбоновая кислота (5). Смесь соединения **4** (32 мг, 0.1 ммоль) и 1 мл 1 н. раствора NaOH перемешивали 2 ч при 25 °С. По окончании реакции смесь подкисляли 1 н. раствором HCl до pH 3.0 и перемешивали еще 4 ч при 25 °С. Затем продукт экстрагировали 3 $\times$ 2 мл Et_2O , органический слой упаривали и сушили в вакууме при 80 °С. Выход 18 мг (75%), белый порошок, т.пл. 165–166 °С. Найдено (%): С, 52.25; Н, 4.35; N, 6.52; $C_8H_8O_5$. Вычислено (%): С, 52.18; Н, 4.38; Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.51 т (2H, J 7.7 Гц, CH_2CH_2), 2.96 т (2H, J 7.7 Гц, CH_2CH_2), 6.60 д (1H, J 1.7 Гц, furan), 7.77 д (1H, J 1.7 Гц, furan), 12.60 уш.с (2H, 2COOH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 28.2, 34.0, 114.3, 133.9, 140.4, 146.1, 160.5, 174.1. Масс-спектр: найдено 91.0113, m/z $[M - 2H]^{2-}$. Вычислено для $C_8H_6O_5^-$ 91.0113.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан метод селективного C(3)-алкилирования фуранового (тиофенового) ядра 2-фууроил- и тиофен-2-карбонилимидазолов производными акриловой кислоты при катализе комплексом $[RuCl_2(p\text{-сумене})]_2$ в присутствии ацетата калия. Синтезирован и охарактеризован ряд ранее не описанных 2-(3-алкилфууроил)- и 3-(алкилтиофен-2-карбонил)имидазолов. Полученные соединения могут представлять интерес в качестве полифункциональных реагентов для получения производных 3-(2-карбоксиэтил)фуран(тиофен)-2-карбоновых кислот.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность академику Российской академии наук В. П. Ананикову за плодотворное обсуждение результатов работы и ценные замечания. Также авторы благодарят ЦКП “Нанотехнологии” ЮРГПУ(НПИ) и ЦКП ИОХ РАН за проведение аналитических экспериментов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-73-10129, <https://rscf.ru/project/23-73-10129/>).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в финансовой или какой-либо иной сфере.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

К.Е. Шепеленко,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7281-5095>

И.Г. Гнатюк,
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8772-6372>

В.М. Чернышев,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9182-8564>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Voigtlaender M., Schneider-Merck T., Trepel M., *Small Molecules in Oncology*, Martens, U. M., Ed., Springer International Publishing, Cham, **2018**, 19–44.
2. Strum W. B., *JAMA*, **1983**, 250, 1894–1896. doi 10.1001/jama.1983.03340140064032
3. Duggan, L. Fenton M., Rathbone J., Dardennes R., El-Dosoky A., Indran S., *CDSR*, **2005**. doi 10.1002/14651858.CD001359.pub2
4. Turkoglu G., Cinar M. E., Ozturk T., *Sulfur Chemistry*, Jiang, X., Ed., Springer International Publishing, Cham, 2019, p. 79–123.
5. Lin Y., Fan H., Li Y., Zhan X.J.A.m., **2012**, 24, 3087–3106. doi 10.1002/adma.201200721
6. Feng Z., Cheng Z., Jin H., Lu P.J.J.o.M.C.C., **2022**, 10, 4497–4520. doi 10.1039/D1TC05255A
7. Kashparova V.P., Chernysheva D.V., Klushin V.A., Andreeva V.E., Kravchenko O.A., Smirnova N.V., *Russ. Chem. Rev.*, **2021**, 90, 750. doi 10.1070/RCR5018
8. Karlinskii B.Y., Ananikov V.P., *Chemical Society Reviews*, **2023**. doi 10.1039/D2CS00773H
9. Zhu J., Yin G., *ACS Catal.*, **2021**, 11, 10058–10083. doi 10.1021/acscatal.1c01989
10. Lavrentev I.V., Shepelenko K.E., Gnatiuk I.G., Aleksandrov A.A., Zhang Y., Chernyshev V.M., *Mendeleev Commun.*, **2023**, 33, 494–496. doi 10.1016/j.mencom.2023.06.017
11. Shepelenko K.E., Soliev S.B., Nikolaeva K.A., Minyaev M.E., Chernyshev V.M., *Russ. Chem. Bull.*, **2023**, 72, 1746–1752. doi 10.1007/s11172-023-3956-1
12. Li F., Li X., Gong T., Fu Y., *ChemCatChem*, **2019**, 11, 5124–5130. doi 10.1002/cctc.201901365
13. Mandal A., Bera R., Baidya M., *J. Org. Chem.*, **2021**, 86, 62–73. doi 10.1021/acs.joc.0c02215
14. Forgione P., Brochu M.-C., St-Onge M., Thesen K.H., Bailey M.D., Bilodeau F., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 11350–11351. doi 10.1021/ja063511f
15. Seregin I. V., Gevorgyan V., *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, 36, 1173–1193. doi 10.1039/B606984N
16. Zhang Y., Szostak M., *Chem. Eur. J.*, **2022**, 28, e202104278. doi 10.1002/chem.202104278
17. Josephitis C.M., Nguyen H.M.H., McNally A., *Chem. Rev.*, **2023**, 123, 7655–7691. doi 10.1021/acs.chemrev.2c00881
18. Roger J., Gottumukkala A.L., Doucet H., *ChemCatChem*, **2010**, 2, 20–40. doi 10.1002/cctc.200900074
19. Karlinskii B.Y., Ananikov V.P., *ChemSusChem*, **2021**, 14, 558–568. doi 10.1002/cssc.202002397
20. Kommagalla Y., Mullapudi V.B., Francis F., Ramana C.V., *Catal. Sci. Technol.*, **2015**, 5, 114–117. doi 10.1039/C4CY01268B
21. Sala R., Kiala G., Veiros L.F., Broggini G., Poli G., Oble J., *J. Org. Chem.*, **2022**, 87, 4640–4648. doi 10.1021/acs.joc.1c03044
22. Pezzetta C., Veiros L.F., Oble J., Poli G., *Chem. Eur. J.*, **2017**, 23, 8385–8389. doi 10.1002/chem.201701850
23. Murai S., Kakiuchi F., Sekine S., Tanaka Y., Kamatani A., Sonoda M., Chatani N., *Nature*, **1993**, 366, 529–531. doi 10.1038/366529a0
24. Martinez R., Simon M.-O., Chevalier R., Pautigny C., Genet J.-P., Darses S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 7887–7895. doi 10.1021/ja9017489
25. Kommagalla Y., Srinivas K., Ramana C.V., *Chem. Eur. J.*, **2014**, 20, 7884–7889. doi 10.1002/chem.201400401
26. Shambhavi C.N., Jeganmohan M., *Org. Lett.*, **2021**, 23, 4849–4854. doi 10.1021/acs.orglett.1c01575
27. Wang C.-a., Chatani N.J.C.L., **2021**, 50, 589–592. doi 10.1246/cl.200886
28. Zhang R., Guan Y., Tian B., Liu Y., Chen Z., Hu J., *Appl. Organomet. Chem.*, **2023**, 37, e7060. doi 10.1002/aoc.7060
29. Hoshimoto Y., Asada T., Hazra S., Kinoshita T., Sombut P., Kumar R., Ohashi M., Ogoshi S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 16075–16079. doi 10.1002/anie.201609710
30. Karthik S., Muthuvel K., Gandhi T., *J. Org. Chem.*, **2019**, 84, 738–751. doi 10.1021/acs.joc.8b02567

31. Ohta S., Hayakawa S., Moriwaki H., Tsuboi S., Okamoto M.J.H., **1985**, *23*, 1759–1764. doi 10.1002/CHIN.198546151
32. Shepelenko K.E., Gnatiuk I.G., Lavrentev I.V., Minyaev M.E., Chernyshev V.M., Ananikov V.P., *Synthesis*, **2024**, *56*, 3063–3073. doi 10.1055/s-0043-1775383
33. Wang C.-a., Chatani N., *Org. Chem. Front.*, **2020**, *7*, 2955–2959. doi 10.1039/D0QO00920B
34. Mahato S.K., Chatani N., *ACS Catal.*, **2020**, *10*, 5173–5178. doi 10.1021/acscatal.0c01189

Ruthenium-Catalyzed C(3)-H Alkylation of the Furan (Thiophene) Ring of 2-Furoyl- and Thiophene-2-carbonyl-1-methylimidazoles with Acrylic Acid Derivatives

K. E. Shepelenko*, I. G. Gnatiuk, and V. M. Chernyshev**

Platov South-Russian State Polytechnic University (NPI), Prosveschenya, 132, Novocherkassk, 346428 Russia

**e-mail: kon1990@bk.ru*

***chern13@yandex.ru*

Received May 7, 2024; revised May 27, 2024; accepted May 29, 2024

A method for the synthesis of 3-alkyl-2-furoyl- and thiophene-2-carbonyl-1-methylimidazoles by ruthenium-catalyzed selective C(3)-H alkylation of the furan (thiophene) ring 2-furoyl(thiophene-2-carbonyl)-1-methylimidazoles with esters, amides or nitrile of acrylic acid has been developed. The resulting compounds may be of interest as polyfunctional reagents or for the preparation of 3-(2-carboxyethyl)furan(thiophene)2-carboxylic acid derivatives.

Keywords: Ruthenium, C-H-alkylation, furan, thiophene, aroylimidazoles

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 4-АРОИЛ-1-(1,5-ДИМЕТИЛ-3-ОКСО-2-ФЕНИЛ-2,3-ДИГИДРО-1*H*-ПИРАЗОЛ-4-ИЛ)-5-МЕТОКСИКАРБОНИЛ-1*H*-ПИРРОЛ-2,3-ДИОНОВ С 4-АМИНОАЗОБЕНЗОЛОМ

© 2024 г. В. А. Лядов^{а,*}, Д. Е. Макрушин^а, Е. С. Денисламова^а, А. Н. Масливец^б

^аПермский национальный исследовательский политехнический университет
Россия, 614990 Пермь, Комсомольский проспект, 29

^бПермский государственный национальный исследовательский университет
Россия, 614068 Пермь, ул. Букирева, 15

*e-mail: vadim.lyadov2017@yandex.ru

Поступила в редакцию 08.04.2024 г.

После доработки 14.04.2024 г.

Принята к публикации 16.04.2024 г.

Взаимодействие 4-ароил-1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с *n*-аминоазобензолом приводит к образованию метил-3-ароил-1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)-4-гидрокси-5-оксо-2-(4-(фенилдиазенил)бензил)-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-карбоксилатов.

Ключевые слова: моноциклические 1*H*-пиррол-2,3-дионы, антипирин, нуклеофильные превращения, *n*-аминоазобензол, азосоединения

DOI: 10.31857/S0514749224110085 EDN: QHKNEN

ВВЕДЕНИЕ

Синтез новых биологически активных соединений — одно из перспективных направлений современной химии. В настоящее время стали активно изучаться производные 1*H*-пиррол-2,3-дионов из-за их высокой реакционной способности. Замена заместителей у пиррольного цикла позволяет добиться появления новых биологических свойств.

Наличие антипирильного заместителя, как в анальгине и аминофеназоне, может привести к появлению анальгетических и жаропонижающих свойств [1, 2] у синтезируемого вещества.

В литературе встречаются описания различных биологических свойств производных 1*H*-пиррол-2,3-дионов. Например, были обнаружены противовоспалительные [3], противодиабетические [4], противомикробные [3, 5–7]

и анальгетические [3–5, 8, 9] свойства, которые представляют интерес для современной фармакологии.

Также интенсивно ведутся исследования с азосоединениями, которые способны проявлять противомикробные свойства и являются компонентами для создания лекарственных средств для терапии онкологических заболеваний [10].

Ранее в литературе описана высокая реакционная активность замещенных 1*H*-пиррол-2,3-дионов в отношении ариламинов [11]. С целью продолжения изучения химических свойств, полученных ранее нами 1-антипирил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов [12], было исследовано их взаимодействие с *n*-аминоазобензолом, которое в литературе ранее не описано. Структуры полученных соединений подтверждены методами

ЯМР ^1H , ИК спектроскопии и состав — элементным анализом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

При растворении метил-3-ароил-4-гидрокси-1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)-5-оксо-2-хлор-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-карбоксилатов **1a–c** в безводном толуоле и при кипячении в течение 20 мин образуются промежуточные соединения 4-ароил-1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионы **2a–c**, которые взаимодействуют с *n*-аминоазобензолом с образованием метил-3-ароил-4-гидрокси-1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)-5-оксо-2-(4-(фенилдиазенил)бензил)-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-карбоксилатов **3a–c** (схема).

Соединения **3a–c** представляют собой кристаллические вещества оранжевого цвета. Легкорастворимые в ДМСО, ДМФА, ацетонитриле, труднорастворимые в этилацетате и ацетоне, нерастворимые в воде и предельных углеводоро-

дах соединения **3a–c** дают положительную пробу (темно-бордовое окрашивание) на наличие енольного гидроксила со спиртовым раствором хлорида железа(III).

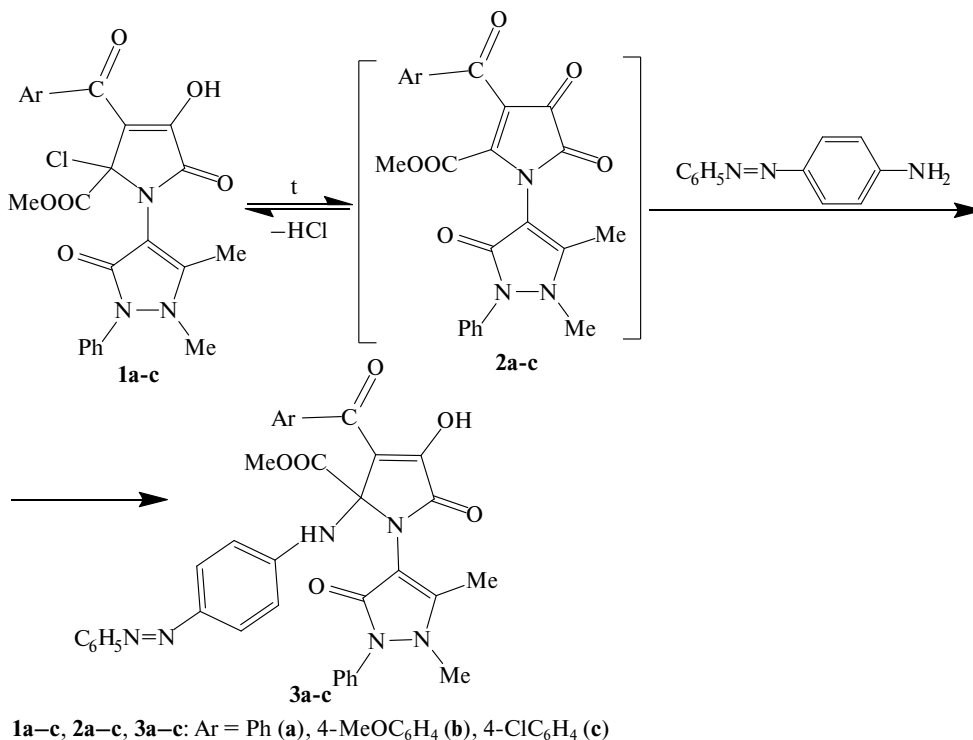
В спектрах ИК соединений **3a–c** присутствуют полосы валентных колебаний групп NH и OH в области 3444–3454 и 3374–3381 см^{-1} , группы COOCH_3 в области 1719–1721 см^{-1} , группы $\text{N}=\text{N}$ в области 1455–1456 см^{-1} .

В спектрах ЯМР ^1H соединений **3a–c**, записанных в растворе ДМСО- d_6 , кроме сигналов протонов ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют 2 синглета протонов метильных групп антипирильного фрагмента в области 2.16–2.17 и 3.16–3.20 м.д., синглет протона аминогруппы в области 6.77–6.82 м.д., уширенный синглет протона гидроксильной группы в области 11.42–11.51 м.д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Структура синтезированных соединений доказана с применением современных методов: спектроскопии ИК, ЯМР ^1H в растворителе ДМСО- d_6 . Химические сдвиги в спектрах ЯМР

Схема



^1H приведены в миллионных долях (м.д.). Температура плавления измерена на приборе OptiMelt MPA100 (США). Спектры ЯМР ^1H записывали на спектрометре Bruker Avance III HD 400 [400 МГц] (Швейцария) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт — ГМДС. Элементный анализ выполняли на анализаторе vario Micro cube (Германия). ИК спектры регистрировали на ИК-Фурье спектрометре Nicolet 380 FT-IR (США) в таблетках KBr. Индивидуальность синтезированных соединений подтверждали методом ТСХ на пластинках Sorbfil (элюент: бензол—этилацетат, 5 : 1), проявляли парами йода и УФ излучением 254 нм.

Исходные вещества **1a–c** синтезировали из енаминов и оксалилхлорида по ранее описанной в литературе методике [12].

Метил-3-бензоил-4-гидрокси-1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-5-оксо-2-(4-(фенилдиазенил)бензил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксилат (3a). Метил-3-бензоил-4-гидрокси-1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-5-оксо-2-хлор-1H-пиррол-2-карбоксилат массой 0.1 г (0.208 ммоль) растворяли в 30 мл толуола и кипятили в течение 20 мин до появления интенсивной бордовой окраски. Затем проводили отгонку 20 мл толуола для удаления растворенного хлороводорода, который затрудняет реакцию нуклеофильного присоединения. В полученный раствор прибавляли 0.041 г (0.208 ммоль) *n*-аминоазобензола, растворенного в 5 мл толуола. Цвет раствора при этом изменялся на оранжевый. Полученную смесь кипятили в течение 15 мин (контроль методом ТСХ). Выпавший оранжевый осадок отфильтровывали и сушили. Выход 0.043 г (32%), т.пл. 196–199 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3454, 3381 (NH, OH), 1719 (COOMe), 1456 (N=N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.17 с (3H, Me—C), 3.20 с (3H, Me—N), 3.65 с (3H, OMe), 6.77 с (1H, NH), 7.17–7.81 с (19H, 3Ph, C_6H_4), 11.42 уш.с (1H, OH). Найдено, %: C 67.97; H 4.93; N 13.03. $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_6$. Вычислено, %: C 67.28; H 4.71; N 13.08.

Метил-4-гидрокси-1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-(4-метилбензоил)-5-оксо-2-(4-(фенилдиазенил)бензил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксилат (3b). Синтезировали аналогично соединению **3a** из 0.1 г (0.202 ммоль) пирролона **1b** и 0.0399 г

(0.202 ммоль) *n*-аминоазобензола. Выход 0.037 г (28%), т.пл. 225–227 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3444, 3374 (NH, OH), 1720 (COOMe), 1456 (N=N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.16 с (3H, Me—C), 2.39 с (3H, Me— C_6H_4), 3.16 с (3H, Me—N), 3.63 с (3H, OMe), 6.66 с (1H, NH), 7.14–7.75 с (18H, 2Ph, $2\text{C}_6\text{H}_4$), 11.50 уш.с (1H, OH). Найдено, %: C 67.84; H 5.09; N 12.65. $\text{C}_{37}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_6$. Вычислено, %: C 67.67; H 4.91; N 12.80.

Метил-4-гидрокси-1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-3-(4-хлорбензоил)-5-оксо-2-(4-(фенилдиазенил)бензил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксилат (3c). Синтезировали аналогично соединению **3a** из 0.1 г (0.194 ммоль) пирролона **1c** и 0.0383 г (0.194 ммоль) *n*-аминоазобензола. Выход 0.034 г (26%), т.пл. 221–222 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3446, 3375 (NH, OH), 1721 (COOMe), 1455 (N=N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.16 с (3H, Me—C), 3.20 с (3H, Me—N), 3.63 с (3H, OMe), 6.70 с (1H, NH), 7.16–7.81 с (18H, 2Ph, $2\text{C}_6\text{H}_4$), 11.51 уш.с (1H, OH). Найдено, %: C 64.31; H 4.43; N 5.10. $\text{C}_{36}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_6$. Вычислено, %: C 63.86; H 4.32; N 5.24.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реакцией 4-ароил-1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-5-метоксикарбонил-1H-пиррол-2,3-дионов с *n*-аминоазобензолом в безводном толуоле получены метил-3-ароил-4-гидрокси-1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-5-оксо-2-(4-(фенилдиазенил)бензил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксилаты оранжевого цвета. Синтезированные соединения представляют интерес для дальнейших исследований их биологической активности.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Лядов Вадим Александрович,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7267-7577>
Денисламова Екатерина Сергеевна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1220-3625>
Масливец Андрей Николаевич,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7148-4450>
Макрушин Дмитрий Евгеньевич,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0706-0976>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М.: Новая волна. **2011**, 164–166.
2. Крутиков В.И., Еркин А.В., Крутикова В.В., Захарова Е.С. *Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета)*. **2014**, 26 (52), 53–57. doi 10.15217/issn1998984-9.2014.26.53
3. Халтурина В.В., Шкляев Ю.В., Махмудов А.Н., Масливец А.Н. *Хим. фарм. ж.* **2010**, 44 (9), 14–16. [Khalturina V.V., Shklyayev Y.V., Makhmudov R.R., Maslivets A.N. *Pharm. Chem. J.* **2010**, 44 (9), 480–482] doi 10.1007/s11094-010-0496-4
4. Машевская И.В., Махмудов Р.Р., Котегов В.П., Сучкова Н.В., Приходько Я.И., Масливец А.Н. *Вестник ПГУ*. **2016**, 4 (24), 30–49. doi 10.17072/2223-1838-2016-4-30-49
5. Сучкова Н.В., Машевская И.В., Махмудов Р.Р., Баландина С.Ю., Масливец А.Н. *Новейшие концепции фундаментальных и прикладных научных исследований: опыт, традиции, инновации, эффективная стратегия развития*. Вестник Пермского университета. Серия: Химия. Пермь, **2015**, 106–109.
6. Гейн В.Л., Бобылева А.А., Левандовская Е.Б., Одегова Т.Ф., Вахрин М.И. *Хим. фарм. ж.* **2012**, 46 (1), 26–28. [Gein V.L., Bobyleva A.A., Levandovskaya E.B., Odegova T.F., Vakhrin M.I. *Pharm. Chem. J.* **2012**, 46 (1), 23–25] doi 10.1007/s11094-012-0728-x
7. Гейн В.Л., Чиркова М.В., Михалев В.А., Воронина Е.В., Гейн Л.Ф. *Хим. фарм. ж.* **2005**, 39 (8), 19–22. [Gein V.L., Chirkova M.V., Mikhalev V.A., Voronina E.V., Gein L.F. *Pharm. Chem. J.* **2005**, 39 (8), 413–417] doi 10.1007/s11094-005-0170-4
8. Машевская И.В., Махмудов Р.Р., Куслина Л.В., Мокрушин И.Г., Шуров С.Н., Масливец А.Н. *Хим.-фарм. ж.* **2011**, 45 (11), 12–15. [Mashevskaya I.V., Makhmudov R.R., Kuslina L.V., Mokrushin I.G., Shurov S.N., Maslivets A.N. *Pharm. Chem. J.* **2012**, 45 (11), 660–663] doi 10.30906/0023-1134-2011-45-11-12-15
9. Денисламова Е.С., Махмудов Р.Р., Масливец А.Н., Шкляев Ю.В. *Хим. фарм. ж.* **2012**, 46 (9), 31–32. [Denislamova E.S., Makhmudov R.R., Maslivets A.N., Shklyayev Y.V. *Pharm. Chem. J.* **2012**, 46 (9), 551–552] doi 10.1007/s11094-012-0845-6
10. Кузнецов Д.Н., Кобраков К.И., Ручкина А.Г., Станкевич Г.С. *Изв. вузов. Химия и хим. технол.* **2017**, 60 (1), 4–33. doi 10.6060/tcct.2017601.5423
11. Lyadov V.A., Shavrina N.V., Denislamova E.S., Maslivets A.N. *Изв. вузов. Химия и хим. технол.* **2024**, 67 (3), 19–26. doi 10.6060/ivkkt.20246703.6846
12. Денисламова Е.С., Лядов В.А., Макрушин Д.Е., Рябов В.Г., Дмитриев М.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2023**, 59 (4), 535–540. [Denislamova E.S., Lyadov V.A., Makrushin D.E., Ryabov V.G., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2023**, 59, 647–651] doi 10.31857/S051474922304012] doi 10.31857/S0514749223040122

Reaction of 4-Aroyl-1-(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-5-metoxycarbonyl-1H-pyrrol-2,3-diones with 4-Aminoazobenzene

V. A. Lyadov^{a,*}, D. E. Makrushin^a, E. S. Denislamova^a, and A. N. Maslivets^b

^aPerm National Research Polytechnic University, prosp. Komsomolskii, 29, Perm, 614990 Russia

^bPerm State University, ul. Bukireva, 15, Perm, 614068 Russia

*e-mail: vadim.lyadov2017@yandex.ru

Received April 8, 2024; revised April 14, 2024; accepted April 16, 2024

Reaction of 4-aryol-1-(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-5-methoxycarbonyl-1H-pyrrole-2,3-diones with *p*-aminoazobenzene leads to the formation of methyl-3-aryol-1-(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-4-hydroxy-5-oxo-2-(4-(phenyldiazenyl)benzyl)-2,5-dihydro-1H-pyrrole-2-carboxylates.

Keywords: monocyclic 1H-pyrrole-2,3-diones, antipyrine, nucleophilic transformations, *para*-aminoazobenzene, azo compounds

МЕТОД СИНТЕЗА ПОЛИЗАМЕЩЕННЫХ ФУРАНОВ ИЗ α -ЗАМЕЩЕННЫХ 2-ЕНАЛЕЙ

© 2024 г. В. Г. Федосеева, Е. А. Верочкина, Л. И. Ларина, Н. В. Вчисло*

ФГБУН Иркутский институт химии имени А. Е. Фаворского СО РАН,
Россия, 664033 Иркутск, ул. А. Е. Фаворского, 1
*e-mail: vchislo@irioch.irk.ru

Поступила в редакцию 02.05.2024 г.

После доработки 22.05.2024 г.

Принята к публикации 24.05.2024 г.

Трехкомпонентная реакция циклогексилизотиоцианида, диметилацетилендикарбоксилата и (Z)-3-фенил-2-алкилтио- или (Z)-3-фурил-2-метокси-2-пропеналей приводит к получению полизамещенных фуранов с хорошими выходами.

Ключевые слова: α,β -непредельные альдегиды, полизамещенные фураны, кетенимины, мультикомпонентные реакции

DOI: 10.31857/S0514749224110098 EDN: QHKKWD

ВВЕДЕНИЕ

Многие природные соединения содержат фурановый цикл в виде гетероароматических и полностью или частично гидрированных структур [1–4]. Производные фурана в качестве ключевых фрагментов входят в состав лекарственных препаратов, проявляющих широкий спектр биологической активности (противовоспалительной, противомикробной, противоопухолевой, антигистаминной и др.) [5–7].

Среди методов получения замещенных фуранов, разработанных за последнее десятилетие, следует отметить трехкомпонентную реакцию между изотиоцианидом, диалкилацетилендикарбоксилатом и альдегидами [8–12]. В такую реакцию успешно введены ароматические, алифатические и α,β -непредельные альдегиды. Однако ранее с содержащими гетероатом в положении 2 замещенными α,β -непредельными альдегидами такая реакция не проводилась. Эти альдегиды являются полезными субстратами для направленного органического синтеза широкого ряда гетероциклических продуктов [13–15].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе нами изучено взаимодействие (Z)-3-фенил-2-алкилтио- или (Z)-3-фурил-2-метокси-2-пропеналей **1a–c** с диметилацетилен-

дикарбоксилатом **2** и циклогексилизотиоцианидом **3** (схема 1, таблица).

На модельной реакции с (Z)-3-фенил-2-бутилтиопропеналем **1a** было обнаружено образование полизамещенного фурана **4a**, а также фурана **5a**, содержащего кетениминный фрагмент в заместителе в положении 5. Реакция идет медленно, так в среде ацетонитрила в течение 48 ч при комнатной температуре соотношение реагентов **1a–4a–5a** составляет 1 : 0.85 : 0.1, а в хлороформе – 1 : 0.2 : 0.7 (таблица, эксперименты 1, 3). Нагревание значительно ускоряет процесс и уже через 2 ч кипячения в хлороформе реакция проходит на ~50% (таблица, эксперимент 2). Однако далее реакция не идет вследствие образования фурана **5a**, так как для его синтеза требуется двукратный избыток исходных соединений **2** и **3**. При дополнительном введении реагентов **2** и **3** в реакционную смесь исчезает продукт **4a**. Поэтому соотношение исходных реагентов далее было изменено на 1 : 2 : 2. Нами экспериментально установлено, что исходный альдегид **1a** полностью расходуется в течение 120–144 ч при комнатной температуре в среде ацетонитрила или бензола (таблица, эксперименты 4, 6). Наилучший выход фурана **5a** достигнут при кипячении в бензоле при мольном соотношении исходных реагентов 1 : 2.2 : 2.2 (таблица, эксперимент 7). Фуран **4a** зарегистрирован методом ЯМР ^1H и не был выделен в индивидуальном виде.

Схема 1

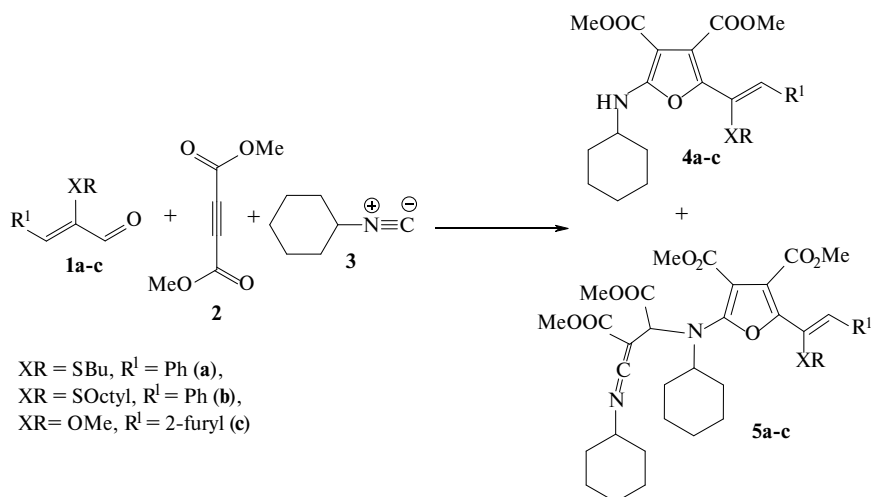


Таблица. Влияние условий синтеза на выход фуранов 4 и 5

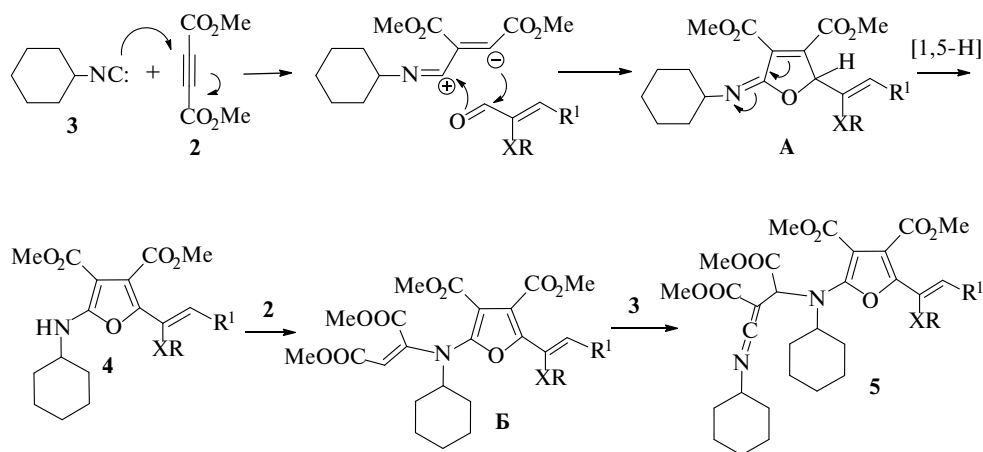
Эксперимент	Мольное соотношение соединений 1 : 2 : 3	Растворитель	T, °C	Время, ч	Соотношение соединений 1 : 4 : 5 ^a	Выход соединений 4 и 5, %
1	1 : 1 : 1	CHCl_3	25	48	1 : 0.2 : 0.7	— ^б
2	1 : 1 : 1	CHCl_3	60	2	1 : 0.35 : 0.6	— ^б
3	1 : 1 : 1	CH_3CN	25	48	1 : 0.85 : 0.1	— ^б
4	1 : 2 : 2	CH_3CN	25	144	0 : 0.6 : 1.1	5a (52) ^в
5	1 : 2 : 2	CHCl_3	60	4	1 : 1 : 1.4	— ^б
6	1 : 2 : 2	бензол	25	120	0 : 0.7 : 1.2	5a (56) ^б
7	1 : 2.2 : 2.2	бензол	80	2	0 : 0 : 1	5a (73) ^в
8 ^г	1 : 2.2 : 2.2	бензол	80	3	0 : 0 : 1	5b (68) ^в
9 ^д	1 : 2.2 : 2.2	бензол	80	21	0 : 0 : 1	5c (53) ^в

^aСоотношение по ЯМР ^1H ;^бпродукты реакции не выделяли;^ввыход после колоночной хроматографии;^гиспользовали (Z)-3-фенил-2-октилтиопропеналь (**1b**);^диспользовали (Z)-3-фурил-2-метоксипропеналь (**1c**)

Нами исследованы (Z)-3-фенил-2-октилтиопропеналь **1b** и (Z)-3-фурил-2-метоксипропеналь **1c** в найденных оптимальных условиях проведения реакции. Получены полизамещенные фураны **5b,c** с выходом 68 и 53% соответственно. Стоит отметить, что альдегид **1c** реагирует значительно медленнее и расходуется полностью только через 21 ч при кипячении в бензоле.

Во всех реакциях были использованы альдегиды Z-конфигурации **1a–c**. При подборе реакционных условий в спектрах ЯМР ^1H зарегистрированы характерные сигналы NH в виде дублетов (δ_{H} 6.64 и 6.48 м.д.), соответствующие Z- и E-изомерам фурана **4a** в смеси с фураном **5a**. Продукты **5a,b** представляют собой смесь Z- и E-изомеров в различных соотношениях, которым соответствуют

Схема 2



XR = S^tBu, R¹ = Ph (a),

XR = SOctyl, R¹ = Ph (b),

XR = OMe, R¹ = 2-furyl (c)

сигналы COOMe—CH—N в виде синглетов (δ_{H} 6.71 и 6.05 м.д.). Однако выделить в индивидуальном виде удалось лишь *Z*-изомеры **5a–c**. *Z*-Конфигурация фуранов **5a,b** установлена на основании анализа их 2D NOESY спектров (наличие корреляции между протонами SCH₂- и *o*-протонами фенильного кольца).

Согласно предполагаемому механизму реакции, изоцианид сначала реагирует с ацетилендикарбоксилатом с образованием 1,3-диполя, затем такой цвиттер-ион присоединяется к двойной связи C=O 2-пропеналя **1**. Далее образованный интермедиат **A** подвергается перегруппировке в аминифуран **4** (схема 2). Затем присоединение молекулы ацетилендикарбоксилата по NH-группе и молекулы изоцианида приводит к кетенимину **5**.

Следует отметить, что исследуемая реакция приводит к перспективным кетениминам, которые представляют собой класс высоко реакционноспособных соединений [16, 17] и могут использоваться в органическом синтезе в качестве структурных блоков.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C зарегистрированы на приборе Bruker DPX-400 Германия (400 и 100 МГц соответственно) в растворах CDCl₃, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на хромато-масс-спектрометре Shimadzu GCMS-QP5050A Япония (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на анализаторе Thermo Finnigan Flash series 1112 (США). Для колоночной хроматографии

использован силикагель пористости 215–400 меш. Исходные альдегиды **1a–c** синтезированы по методике из литературы [18]. Изоцианид и диметилацетилендикарбоксилат коммерчески доступны.

Соединения 4a, 5a–c. Общая методика. Смесь циклогексилизоцианида **3** (240 мг, 2.2 ммоль) и диметилацетилендикарбоксилата **2** (312 мг, 2.2 ммоль) в бензоле перемешивали 10 мин при комнатной температуре. Затем добавляли 2-пропеналя **1a–c** (1 ммоль: 220 мг для **1a**, 276 мг для **1b**, 152 мг для **1c**) и кипятили при 80 °С в течение 2–21 ч. Далее реакционную смесь упаривали на вакууме и очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюент этилацетат–гексан, 1 : 1).

Диметил-2-[(*Z*)-1-(бутилтио)-2-фенилвинил]-5-(циклогексиламино)фуран-3,4-дикарбоксилат (4a). Фуран **4a** зарегистрирован методом ЯМР ¹H и не был выделен в индивидуальном виде. Спектр ЯМР ¹H, CDCl₃, δ , м.д.: 0.81 т (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 1.21–1.87 м (14H, циклогексил+SCH₂CH₂CH₂CH₃), 2.60 т (2H, SCH₂, *J* 7.3 Гц), 3.76 м (1H, NCH), 3.77 с (3H, OMe), 3.86 с (3H, OMe), 6.64 д (1H, NH, *J* 8.2 Гц), 7.07 с (1H, CH=S), 7.27 т (1H, *p*-H, *J* 7.2 Гц), 7.36 д.д (2H, *m*-H, *J* 7.6, 7.2 Гц), 7.78 д (2H, *o*-H, *J* 7.6 Гц).

Диметил-2-[(*Z*)-1-(бутилтио)-2-фенилвинил]-5-{циклогексил-(3-циклогексилимино-1,2-ди-метоксикарбонил)-2-ен-1-ил}фуран-3,4-дикарбоксилат (5a). Выход 530 мг (73%), желтое масло.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.82 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.18–1.28 м (2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.21–1.83 м (16H+2H, циклогексил+ $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.05 и 2.33 два м (4H, NCHCH_2 кетенимин), 2.50 т (2H, SCH_2 , J 7.2 Гц), 2.93 м (1H, N–CH от циклогексил.), 3.71 с (3H, OMe), 3.72 с (3H, OMe), 3.78 с (3H, OMe), 3.80 с (3H, OMe), 4.40 м (1H, N–CH от циклогексил.), 6.71 с (1H, $\text{COOMe}-\text{CH}-\text{N}$), 7.06 с (1H, $\text{CH}=\text{}$), 7.31 т (1H, p -H, J 7.2 Гц), 7.39 д.д. (2H, m -H, J 7.6, 7.2 Гц), 7.76 д (2H, o -H, J 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.67 (CH_3 в SBU), 21.99 (CH_2CH_3), 24.52, 24.58, 25.93, 26.03, 26.09, 26.18, 30.45, 30.87 (8 CH_2 от циклогексил.), 31.67 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 33.75 (SCH_2), 34.18, 34.24 (2 CH_2 от циклогексил.), 52.05, 52.20, 52.44, 52.96 (4OMe), 56.91, 59.42 (2CH–N от циклогексил.), 115.89 (C–3), 116.50 (C–4), 123.41 ($=\text{C}-\text{S}$), 128.31 (m -C), 128.48 (p -C), 130.16 (o -C), 130.64 ($-\text{CH}-\text{N}$), 135.74 ($ipso$ -C), 137.17 ($\text{S}-\text{C}=\text{CH}$), 139.25 ($\text{N}=\text{C}=\text{C}$), 145.80 (C-2), 149.29 ($\text{N}=\text{C}=\text{C}$), 150.66 (C-5), 162.13, 163.74, 163.79, 163.96 (4C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 778 (1) $[\text{M}]^+$, 719 (12) $[\text{M}^+-\text{COOMe}]$, 252 (93), 170 (100), 138 (14), 83 (38), 55 (47), 41 (19). Найдено, %: C 66.35; H 7.44; N 3.61; S 4.11. $\text{C}_{43}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}_1$. Вычислено, %: C 66.32; H 7.45; N 3.60; S 4.11.

Диметил-2-[(Z)-1-(октилтио)-2-фенилвинил]-5-{циклогексил(3-циклогексилимино-1,2-диметоксикарбонил)-2-ен-1-ил}фуран-3,4-дикарбоксилат (5b). Получен по общей методике, время реакции 3 ч. Выход 531 мг (68%), желто-коричневое масло. ИК спектр (пленка), ν , см^{-1} : 785, 1066, 1234, 1346, 1445, 1614, 1656, 1731, 2854, 2927. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.85 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.19–1.83 м (16H+12H, циклогексил+SOctyl), 2.07 и 2.31 два м (4H, NCHCH_2 кетенимин), 2.49 т (2H, SCH_2 , J 7.5 Гц), 2.92 м (1H, N–CH от циклогексил.), 3.71 с (3H, OMe), 3.73 с (3H, OMe), 3.78 с (3H, OMe), 3.80 с (3H, OMe), 4.40 м (1H, N–CH от циклогексил.), 6.71 с (1H, $\text{COOMe}-\text{CH}-\text{N}$), 7.06 с (1H, $\text{CH}=\text{}$), 7.31 т (1H, p -H, J 7.3 Гц), 7.37 д.д. (2H, m -H, J 7.6, 7.3 Гц), 7.76 д (2H, o -H, J 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.20 (CH_3 в SOct), 22.75 (CH_2CH_3), 24.54, 24.60, 25.95, 26.05, 26.13, 26.20, 30.47, 30.88 (8 CH_2 от циклогексил.), 34.20 (SCH_2), 31.88 (SCH_2CH_2), 29.85 ($\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 29.62 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 29.26 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 28.90 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 34.11, 34.24 (2 CH_2 от циклогексил.), 52.08, 52.22, 52.46, 52.98 (4OMe), 59.44, 56.90 (2CH–N от циклогексил.), 115.91 (C-3), 116.49 (C-4),

123.42 ($=\text{C}-\text{S}$), 128.33 (m -C), 128.49 (p -C), 130.18 (o -C), 130.66 ($-\text{CH}-\text{N}$), 135.76 ($ipso$ -C), 137.19 ($\text{S}-\text{C}=\text{CH}$), 139.25 ($\text{N}=\text{C}=\text{C}$), 145.81 (C-2), 149.28 ($\text{N}=\text{C}=\text{C}$), 150.66 (C-5), 162.13, 163.74, 163.79, 163.96 (4C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 778 (1) $[\text{M}]^+$, 719 (12) $[\text{M}^+-\text{COOMe}]$, 252 (93), 170 (100), 138 (14), 83 (38), 55 (47), 41 (19). Найдено, %: C 66.35; H 7.44; N 3.61; S 4.11. $\text{C}_{43}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}_1$. Вычислено, %: C 66.32; H 7.45; N 3.60; S 4.11.

Диметил-2-[(Z)-1-(метокси)-2-фурилвинил]-5-{циклогексил-(3-циклогексилимино-1,2-диметоксикарбонил)-2-ен-1-ил}фуран-3,4-дикарбоксилат (5c). Получен по общей методике, время реакции 21 ч. Выход 380 мг (53%), желтое масло. ИК спектр (пленка), ν , см^{-1} : 733, 886, 1060, 1236, 1450, 1609, 1734, 2854, 2931. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.19–1.65 м (16H, циклогексил.), 2.02 и 2.27 два м (4H, NCHCH_2 кетенимин), 2.94 м (1H, N–CH от циклогексил.), 3.67 с (3H, OMe), 3.72 с (3H, OMe), 3.74 с (3H, OMe), 3.77 с (3H, OMe), 3.86 с (3H, OMe), 4.38 м (1H, $=\text{N}-\text{CH}$ от циклогексил.), 6.32 д.д. (1H, H-4, J 1.8, 3.6 Гц), 6.47 д (1H, H-3, J 3.6 Гц), 6.68 с (1H, $\text{CH}=\text{}$), 6.69 (1H, $\text{COOMe}-\text{CH}-\text{N}$), 7.41 д (1H, H-5, J 1.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 24.56, 24.57, 25.94, 26.01, 26.09, 26.17, 30.39, 30.86 (8 CH_2 от циклогексил.), 34.16, 34.19 (2 CH_2 от циклогексил.), 52.00, 52.18, 52.66, 52.95 (4OMe), 57.17, 59.51 (2CH–N от циклогексил.), 59.52 (OMe), 105.83 ($\text{O}-\text{C}=\text{CH}$), 111.40 (C-3'), 112.20 (C-4'), 115.63 (C-3), 116.28 (C-4), 130.58 ($-\text{CH}-\text{N}$), 139.32 ($\text{N}=\text{C}=\text{C}$), 142.31 (C-5'), 143.50 ($\text{CH}=\text{COMe}$), 145.02 (C-2'), 145.56 (C-2), 149.71 ($\text{N}=\text{C}=\text{C}$), 150.39 (C-5), 161.71, 163.73, 163.92, 163.99 (4C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 654 (<1) $[\text{M}]^+$, 595 (10) $[\text{M}^+-\text{COOMe}]$, 403 (4), 252 (54), 170 (100), 138 (17), 83 (44), 55 (59), 41 (23). Найдено, %: C 62.41; H 6.38; N 4.21. $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_{11}$. Вычислено, %: C 62.38; H 6.42; N 4.28.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен простой одnoreакторный способ получения тетразамещенных фуранов на основе реакций 2-алкокси- и 2-алкилтиозамещенных альдегидов с циклогексализоцианидом и диметилацетилендикарбоксилатом. Кроме того, показано, что новые молекулярные гибриды, объединяющие фурановый цикл, кетениминный и алкокси/тиовиниловый фрагменты, можно получать с хорошими выходами.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Федосеева Виктория Германовна,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5293-5316>

Верочкина Екатерина Александровна,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4907-5612>

Ларина Людмила Ивановна,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7388-712x>

Вчисло Надежда Викторовна,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1921-0257>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Craig R.A., Stoltz B.M. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 7878–7909. doi 10.1021/acs.chemrev.7b00083
2. Boto A., Ivarez L. *Heterocycles in Natural Products Synthesis* Eds. K.C. Majumdar, S.K. Chattopadhyay, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, 97–152.
3. Weyerstahl P., Schenk A., Marschall H. *Liebigs Ann.* **1995**, *1995*, 1849–1853. doi 10.1002/jlac.1995199510259
4. Xu L., Sinclair A.J., Faiza M., Li D., Han X., Yin H., Wang Y. *Prog. Lipid Res.* **2017**, *68*, 119–137. doi 10.1016/j.plipres.2017.10.002
5. Zhang J., Tang X., Li J., Li P., de Voogd N.J., Ni X., Jin X., Yao X., Li P., Li G. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 600–606. doi 10.1021/np300771p
6. Reddy C.R., Mohammed C.Z. *ACS Omega* **2018**, *3*, 15628–15634. doi 10.1021/acsomega.8b02328
7. Lukevits É., Demicheva L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1993**, *29*, 243–267. doi 10.1007/BF00531499
8. Subba Reddy B.V., Somashekar B., Reddy A.M., Yadav J.S., Sridhar B. *Synthesis* **2010**, *12*, 2069–2074. doi 10.1055/s-0029-1218762
9. Abib M., Ghanbarlou M., Soheilizad M., Bahadorikhali S., Larijani B., Mahdavi M., *Tetrahedron Lett.* **2021**, *68*, 152904. doi 10.1016/j.tetlet.2021.152904
10. Sun M., Yu Y.-L., Zhao L., Ding M.-W. *Tetrahedron* **2021**, *80*, 131868. doi 10.1016/j.tet.2020.131868
11. Shah T.A., Ahmad Z., Rath N.P., Muneer M. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2638–2641. doi 10.1016/j.tetlet.2016.05.007
12. Huynh T.N.T., Retailleau P., Denhez C., Nguyen K.P.P., Guillaume D. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5098–5101. doi 10.1039/C4OB01037J
13. Vchislo N.V., Verochkina E.A. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2022**, *19*, 173–179. doi 10.2174/1570193X18666210422121054
14. Vchislo N.V., Fedoseeva V.G., Verochkina E.A., Larina L.I. *Polycycl. Aromat. Compd.* **2022**, *42*, 7407–7413. doi 10.1080/10406638.2021.2002375
15. Fedoseeva V.G., Verochkina E.A., Larina L.I., Kondrashov E.V., Rozentsveig I.B., Vchislo N.V. *Mendeleev Commun.* **2021**, *31*, 856–858. doi 10.1016/j.mencom.2021.11.029
16. Bayat M., Gheidari D., Mehrdad M. *Arab. J. Chem.* **2022**, *15*, 104098. doi 10.1016/j.arabjc.2022.104098
17. Rostamnia S. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 97044–97065. doi 10.1039/C5RA20455K
18. Keiko N.A., Stepanova L.G., Verochkina E.A., Larina L.I. *ARKIVOC*, **2010**, *ii*, 49–60. doi 10.3998/ark.5550190.0011.204

Synthesis of Polysubstituted Furans from α -Substituted 2-Enals

V. G. Fedoseeva, E. A. Verochkina, L. I. Larina, and N. V. Vchislo*

Favorskii Irkutsk institute of chemistry SB RAS ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 Russia
*e-mail: vchislo@irioch.irk.ru

Received May 2, 2024; revised May 22, 2024; accepted May 24, 2024

The three-component reaction of cyclohexyl isocyanide, dimethyl acetylenedicarboxylate and (Z)-3-phenyl-2-alkylthio- or (Z)-3-furyl-2-methoxy-2-propenals leads to the preparation of polysubstituted furans in good yields.

Keywords: polysubstituted furanes, ketenimines, α,β -unsaturated aldehydes, multicomponent reaction

СИНТЕЗ И ОЦЕНКА НЕЙРОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТЕРАГИДРОПИРИДАЗИН-3-ОНОВ

© 2024 г. Р. Дж. Хачикян*, З. Г. Овакимян, Г. А. Паносян, Л. С. Мирзоян, Р. Г. Пароникян

*Институт органической химии научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН
Республики Армения, 0014, Республика Армения, Ереван, пр. Азатутян, 26*

**e-mail: khachikyanraya@gmail.com*

Поступила в редакцию 21.05.2024 г.

После доработки 11.06.2024 г.

Принята к публикации 12.06.2024 г.

Установлено, что 4-арил-4-оксо-2-индол-3-илбутановая кислота и ее производные при взаимодействии с гидразином образуют 6-арил-4-[(незамещенный и замещенные) индол-3-ил]-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-3-оны, в то время как сходные по структуре 4-арил-4-оксо-2-гетерилбутановые кислоты в аналогичных условиях гетероциклизуются с последующим отщеплением азота, приводя к 6-арил-2,3-дигидропиридазин-3-онам. Изучение нейротропной активности новых производных тетрагидропиридазинов показало, что все синтезированные вещества обладают анксиолитическим действием.

Ключевые слова: β -ароилакриловая кислота, гетероциклизация, индол, нейротропная активность, пиридазинон

DOI: 10.31857/S0514749224110103 **EDN:** QHGOZX

ВВЕДЕНИЕ

В связи с интенсивным развитием органической химии медицина обогатилась большим числом физиологически активных природных и синтетических лекарственных средств.

В настоящее время большинство новых лекарственных препаратов создается на основе гетероциклических соединений. В свою очередь химия азотсодержащих гетероциклических соединений — один из наиболее динамично развивающихся разделов современной органической и биоорганической химии. Большое число азотистых гетероциклов проявляют широкий спектр биологической активности и исследуются в качестве новых лекарственных препаратов.

Исходя из вышесказанного, весьма актуальным является синтез азотсодержащих гетероциклических соединений.

Отметим, что по поиску новых гетероциклических соединений на примере 4-арил-4-оксо-2-(3,5-диметилпиразол-2-ил)бутановых кислот [1] осуществлен синтез 6-арил-4-(3,5-диметилпира-

зол-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-3-онов при взаимодействии вышеназванных кислот с гидразином и фенилгидразина гидрохлоридами, т. е. продуктов циклизации без отщепления азота.

В более ранних работах однако при гетероциклизации 4-арил-4-оксо-2-гетерилбутановых кислот с гидрохлоридом или гидратом гидразина вместо ожидаемых азототетрагидропиридазин-3-онов получены 6-арил-2,3-дигидропиридазин-3-оны [2, 3]. Последние могли образоваться только в результате первоначальной гетероциклизации с последующим отщеплением азота, поскольку известно, что взаимодействие β -ароилакриловых кислот с гидрохлоридом или гидратом гидразина приводит к образованию не производных пиридазинона, а пирозолилкарбоновых кислот [4].

Полученные результаты позволили заключить, что азолы могут служить в качестве защиты для синтеза производных дигидропиридазинона из β -ароилакриловых кислот, синтез которых другими путями затруднен.

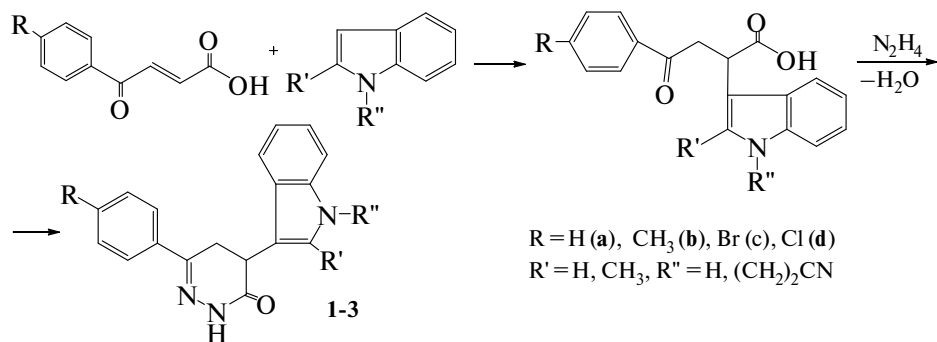
Из литературы известно, что производные арилпиридазинона — 6-арил-2-(замещенный

амино-1-ил)-2-производные метил-4,5-дигидро(2*H*)-пиридазин-3-оны — обладают выраженной противосудорожной и противотуберкулезной активностью [5].

Индустриальный прогресс последних двух веков оказывает свое негативное влияние на природу и живой организм. Непрерывное ухудшение

Исследования показали, что иначе протекает взаимодействие с гидроклоридом или гидратом гидразина вышеупомянутых аддуктов, приводящее к некоторым новым производным 6-арил-4-[(индол, 2-метилиндол, 1-*N*-цианэтилиндол)-3-ил]-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-3-онам (схема), нейротропная активность которых ранее не изучали.

Схема



1b ($R = CH_3, R' = H, R'' = H$); **1c** ($R = Br, R' = H, R'' = H$); **1d** ($R = Cl, R' = H, R'' = H$);

2c ($R = Br, R' = CH_3, R'' = H$); **3a** ($R = H, R' = H, R'' = C_2H_4CN$); **3b** ($R = CH_3, R' = H, R'' = C_2H_4CN$)

биосферы привело к увеличению воздействий физико-химического и биологического характера на человека, что, в свою очередь, повлекло за собой рост сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и психических расстройств. По данным ВОЗ, сейчас в мире около 50 млн человек страдают эпилепсией. В настоящее время в терапии противоэпилептическими препаратами, в основном второго поколения, намечается тенденция оптимизации лечения, направленная на использование антиконвульсантов с расширенными комбинированными свойствами.

На этом фоне резко возрастает потребность в новых, эффективных, малотоксичных, избирательно действующих лекарственных препаратах природного и синтетического происхождения.

Исходя из имеющихся литературных данных и собственных исследований о высокой биологической активности β -ароилакриловых кислот и их производных [6–11], а также описанной в литературе высокой противосудорожной и противотуберкулезной активности производных арилпиридазинов [5] изучено взаимодействие с гидроклоридом или гидратом гидразина аддуктов β -ароилакриловых кислот с индолом и его производными, которые сами по себе обладают определенной фармакологической активностью, либо входят в структуру эффективных лекарственных веществ.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при протекании реакции β -элиминирования, кроме других факторов, по всей вероятности, существенную роль играет также электроотрицательность уходящей группы. Чем выше электроотрицательность отщепляющейся группы, тем связь, естественно, более прочная и для разрыва требуется больше энергии.

Целью предложенной работы являлся синтез на основе β -ароилакриловых кислот и их производных новых тетрагидропиридазин-3-онов и изучение их нейротропной активности.

Изучали психотропную и противосудорожную активность 5 новых тетрагидропиридазин-3-онов **1b, c**, **2c**, **3a, b** по антагонизму с коразолом, исследовательскую активность — по тесту “открытое поле”, центральное миорелаксантное действие — по тесту “вращающегося стержня”, анксиолитический эффект соединений оценивали по тестам “приподнятый крестообразный лабиринт” (ПКЛ). Сравнение проводили с применяемым в клинической практике препаратом этосуксимином [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты экспериментов показали, что все изученные соединения в той или иной степени проявляют антагонизм с коразолом. Из них 2 соединения **3a** и **3b** проявляют более выраженное дей-

ствие, $ЭД_{50}$ (50%-ая эффективная доза) для них составляет 37.5 (20.8 ÷ 67.5) и 44.0 (33.8 ÷ 57.2) мг/кг, соответственно, у остальных соединений выявлена эффективность на уровне 20–40%. По противосудорожной активности соединения превосходят в 3–4 раза этосуксимид, $ЭД_{50}$ которого составляет 155 (117.5 ÷ 204.5) мг/кг при $p \leq 0.05$. По центральному миорелаксирующему действию как синтезированные соединения, так и этосуксимид в изученных дозах не проявляют нейротоксического эффекта, не вызывая миорелаксации.

Изучение исследовательской активности соединений показало, что соединения в дозе 50 мг/кг вызывают некоторый седативный эффект, статистически достоверно уменьшая горизонтальные и вертикальные перемещения крыс на модели “открытое поле” по сравнению с контрольными животными. Одновременно соединения не проявляют противотревожной активности, так как не увеличивают количество обнюхиваний ячеек. Этосуксимид в таких же условиях в дозе 200 мг/кг не проявляет ни активирующий, ни седативный эффект и не обладает противотревожным действием.

На модели ПКЛ все соединения увеличивают заходы в открытые рукава до 5.8 ± 2.4 (соединение **1b**), уменьшая количество заходов в закрытые рукава по сравнению с контролем. Все соединения увеличивают время нахождения в открытых рукавах максимум до 54.0 ± 10.1 с (соединение **1c**), тогда как контрольные животные не идут в открытые рукава из-за боязни высоты. Полученные данные свидетельствуют об анксиолитическом (транквилизирующем) действии изученных веществ. Этосуксимид в дозе 200 мг/кг такими свойствами не обладает, не увеличивает заходы в открытые рукава и не увеличивает время нахождения в открытых рукавах.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C записаны на спектрометре Varian Mercury 300 VX (США) (300 и 75 МГц соответственно) в смеси $DMCO-d_6-CCl_4$, 1 : 3, внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выполнен на приборе “Коршуна Климовой” (СССР) для С и Н, методом Дюма–Прегля для N. Температуры плавления определены на приборе VEB Wägetechnik Rapido Radebeul Betriebes VEB Kombinat NAGEMA DDR. Чистоту циклических солей контролировали методом ТСХ на пластинках Sulifol UV-254, элюент $n-BuOH-EtOH-H_2O-AcOH$, 10 : 2 : 1 : 5, проявление парами иода.

Тетрагидропиридазины 1–3. *Общая методика.* Смесь, состоящую из 2.5 ммоль 4-арил-4-оксо-2-[(индол- или -(2-метилиндол-, или -(1-N-цианэтилиндол)-3-ил)]бутановой кислоты и 5 мл 60–65% ги-

дразина в 5–7 мл этилового спирта кипятили 4–5 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме. Для очистки от примесей осадок перекристаллизовывали из этилового спирта.

6-(4-Метилфенил)-4-(индол-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-3 (1b). Выход 0.6 г (74%), т.пл. 260–26°С. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $DMCO-d_6-CCl_4$, 1 : 3), δ , м.д.: 2.37 с (3H, CH_3), 3.24 д.д (1H, J 16.8, 7.0 Гц) и 3.31 д.д (1H, J 16.8, 6.8 Гц, CH_2), 3.97 д.д (1H, J 7.0, 6.8 Гц, CH), 6.93–7.00 м (2H), 7.02–7.07 м (1H, NCH и C_6H_4), 7.14–7.19 м (2H, C_6H_4Me), 7.29–7.33 м (1H, C_6H_4), 7.62–7.67 м (3H, C_6H_4 и C_6H_4Me), 10.64 уш. (1H, $NHCH$), 10.75 с (1H, $NHCO$). Спектр ЯМР ^{13}C (75.463 МГц, $DMCO-d_6-CCl_4$, 1 : 3), δ , м.д.: 20.7 (CH_3), 28.8 (CH_2), 33.9 (CH), 110.6, 111.0 (CH), 118.1 (CH), 118.7 (CH), 120.7 (CH), 121.5 (CH), 125.2 (2·CH), 126.0, 128.5 (2·CH), 133. 2, 136.1, 138.1, 148.3, 166.9. Найдено, %: С 75.19; Н 5.60; N 13.93. $C_{19}H_{17}N_3O$. Вычислено, %: С 75.25; Н 5.61; N 13.86.

6-(4-Бромфенил)-4-(индол-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-3 (1b). Выход 0.78 г (87%), т.пл. 232–233°С. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $DMCO-d_6-CCl_4$, 1 : 3), δ , м.д.: 3.20–3.36 м (2H, CH_2), 4.00 т (1H, J 6.9 Гц, CH), 6.93–7.09 м (3H, NCH и C_6H_4), 7.30–7.35 м (1H, C_6H_4), 7.48–7.54 м (2H, C_6H_4Br), 7.61–7.66 м (1H, C_6H_4), 7.68–7.73 м (2H, C_6H_4Br), 10.66 уш (1H, $NHCH$), 10.90 с (1H, $NHCO$). Спектр ЯМР ^{13}C (75.463 МГц, $DMCO-d_6-CCl_4$, 1 : 3), δ , м.д.: 28.7 (CH_2), 33.8 (CH), 110.5, 111.1 (CH), 118.2 (CH), 118.7 (CH), 120.8 (CH), 121.5 (CH), 122.5, 126.0, 127.1 (2·CH), 130.9 (2·CH), 135.1, 136.1, 147.3, 166.9. Найдено, %: С 58.78; Н 3.73; N 11.36. $C_{18}H_{14}BrN_3O$. Вычислено, %: С 58.69; Н 3.80; N 11.41.

6-(4-Хлорфенил)-4-(индол-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-3 (1g). Выход 0.73 г (91%), т.пл. 238–239°С. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $DMCO-d_6-CCl_4$, 1 : 3), δ , м.д.: 3.26 д.д (1H, J 16.9, 7.0 Гц) и 3.31 д.д (1H, J 16.9, 7.0 Гц, CH_2), 4.00 т.д (1H, J 7.0, 0.5 Гц, CH), 6.94–7.00 м (2H, NCH, C_6H_4), 7.02–7.08 м (1H, C_6H_4), 7.30–7.34 м (1H, C_6H_4), 7.34–7.39 м (2H, C_6H_4Cl), 7.62–7.65 м (1H, C_6H_4), 7.75–7.80 м (2H, C_6H_4Cl), 10.66 уш (1H, $NHCH$), 10.89 с (1H, $NHCO$). Спектр ЯМР ^{13}C (75.463 МГц, $DMCO-d_6-CCl_4$, 1 : 3), δ , м.д.: 28.8 (CH_2), 33.8 (CH), 110.5, 111.1 (CH), 118.2 (CH), 118.7 (CH), 120.7 (CH), 121.5 (CH), 126.0, 126.8 (2·CH), 128.0 (2·CH), 134.0, 134.6, 136.1, 147.2, 166.9.

Найдено, %: С 66.85; Н 4.35; N 13.89. $C_{18}H_{14}ClN_3O$.
Вычислено, %: С 6.76; Н 4.33; N 13.98.

6 - (4 - Бромфенил) - 4 - [(2 - метилин - дол)-3-ил]-2,3,4,5-тетрагидропиридазинон-3 (2с).
Выход 0.66 г (69%), 310–313°С. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $DMCO-d_6-CCl_4$, 1 : 3), δ , м.д.: 2.32 с (3Н, CH_3), 3.12 д.д (1Н, J 17.1, 12.5 Гц, CH_2), 3.21 д.д (1Н, J 17.1, 7.7 Гц, CH_2), 4.09 д.д (1Н, J 12.5, 7.7 Гц, СН), 6.85–6.90 м (1Н), 6.94–7.00 м (1Н), 7.23–7.27 м (1Н) и 7.31–7.35 м (1Н, C_6H_4), 7.56–7.61 м (2Н) и 7.67–7.72 м (2Н, C_6H_4Br), 10.84 уш. (1Н, NH), 11.13 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75.463 МГц, $DMCO-d_6-CCl_4$, 1 : 3), δ , м.д.: 11.5 (CH_3), 29.5 (CH_2), 33.1 (СН), 107.1 (СН), 110.5, 118.0 (СН), 118.1 (СН), 119.9 (СН), 122.5, 126.8, 127.6 (2-СН), 131.3 (2-СН), 132.9, 135.2, 135.3, 149.0, 168.3. Найдено, %: С 59.73; Н 4.25; N 10.97. $C_{19}H_{16}BrN_3O$. Вычислено, % : С 59.69; Н 4.19; N 10.99.

6 - Фенил - 4 - [(1 - N-цианэтилин - дол)-3-ил]-2,3,4,5-тетрагидропиридазинон-3 (3а).
Выход 0.55 г (64%), т.пл. 176–177°С. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $DMCO-d_6-CCl_4$, 1 : 3), δ , м.д.: 2.86 т (2Н, J 6.7 Гц, CH_2CN), 3.28 д.д (1Н, J 17.0, 8.2 Гц, CH_2CH), 3.31 д.д (1Н, J 17.0, 7.3 Гц, CH_2CH), 4.02 д.д (1Н, J 8.2, 7.3 Гц, СН), 4.40 т (2Н, J 6.7 Гц, NCH_2), 7.03–7.08 м (1Н, C_6H_4), 7.13 уш. (1Н, NCH), 7.13–7.19 м (1Н, C_6H_4), 7.30–7.40 м (3Н, $m,p-C_6H_5$), 7.42 уш.д (1Н, J 8.1 Гц, C_6H_4), 7.65 уш.д (1Н, J 7.9 Гц, C_6H_4), 7.73–7.78 м (2Н, $o-C_6H_5$), 10.90 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75.463 МГц, $DMCO-d_6-CCl_4$, 1 : 3), δ , м.д.: 18.4 (CH_2CN), 29.1 (CH_2CH), 33.7 (СН), 41.2 (NCH_2), 109.1 (СН), 111.4, 117.4, 118.9 (СН), 119.3 (СН), 121.4 (СН), 124.9 (СН), 125.3 (2-СН), 128.8, 127.8 (2-СН), 128.5 (СН), 135.5, 135.9, 148.5, 166.7. Найдено, %: С 73.76; Н 5.21; N 16.33. $C_{21}H_{18}N_4O$. Вычислено, % : С 73.68; Н 5.26; N 16.37.

6 - (4 - Метилфенил) - 4 - [(1 - N-цианэтилин - дол)-3-ил]-2,3,4,5-тетрагидропиридазинон-3 (3б).
Выход 0.65 г (72%), т.пл. 203–204°С. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $DMCO-d_6-CCl_4$, 1 : 3), δ , м.д.: 2.37 с (3Н, CH_3), 2.86 т (2Н, J 6.7 Гц, CH_2CN), 3.25 д.д (1Н, J 16.8, 7.9 Гц, CH_2CH), 3.27 д.д (1Н, J 16.8, 7.1 Гц, CH_2CH), 3.99 д.д (1Н, J 7.9, 7.1 Гц, СН), 4.40 т (2Н, J 6.7 Гц, NCH_2), 7.02–7.07 м (1Н, C_6H_4), 7.11 уш. (1Н, =СН), 7.11–7.19 м (3Н, Ar), 7.42 д.т (1Н, J 8.2, 0.8 Гц, C_6H_4), 7.62–7.66 м (3Н, Ar), 10.82 уш. (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75.463 МГц, $DMCO-d_6-CCl_4$, 1 : 3), δ , м.д.: 18.4, 20.7, 29.0, 33.7, 41.2,

109.1 (СН), 111.5, 117.4, 118.9 (СН), 119.3 (СН), 121.4 (СН), 125.0 (СН), 125.3 (2-СН), 126.8, 128.6 (2-СН), 133.2, 135.6, 138.2, 148.6, 166.8 (СО). Найдено, %: С 73.98; Н 5.78; N 15.82. $C_{22}H_{20}N_4O$. Вычислено, %: С 74.16; Н 5.62; N 15.73.

Исследование синтезированных соединений и препаратов сравнения проводили на 50 аутбредных мышах обоего пола массой 18–24 г и 30 крысах-самцах массой 120–140 г. О противосудорожной активности соединений судили по предотвращению клонического компонента судорог, вызываемого у мышей подкожным введением коразола (80 мг/кг). Антагонизм с коразолом является также прогностическим тестом для выявления транквилизирующей активности соединений [13]. Нежелательные побочные эффекты у этих же животных – центральный миорелаксанта́ный эффект и нарушение координации движений – исследовали по методу “вращающегося стержня” [14]. Исследуемые соединения вводили в концентрации 50 мг/кг, препарат сравнения заронтин – в дозах 150–300 мг/кг внутривентриально за 45 мин до введения коразола в виде суспензии с метилкарбоксилцеллюлозой и твином-80. Контрольным животным вводили эмульгатор. Результаты экспериментов статистически обрабатывали с расчетом эффективных 50% (ED_{50}) доз [15].

Седативное, активирующее и противотревожное действие отобранных наиболее активных соединений изучали на крысах в тесте “открытое поле” [16,17]. Регистрацию спонтанного поведения каждого отдельного животного осуществляли в течение 5 мин. О наличии седативного и активирующего действия судили по количеству горизонтальных (пересечения квадратов) и вертикальных (подъемы на задние лапы) перемещений, анксиолитический эффект оценивали по количеству обследованных ячеек в опытных и контрольных группах животных. Количество животных на этой модели составляло 8 для каждого соединения, контроля и аналогов. Исследуемые соединения вводили крысам в наиболее эффективной дозе 50 мг/кг. Контрольным животным вводили эмульгатор.

Анксиолитический эффект препарата оценивали в тесте ПКЛ на мышах по увеличению числа заходов в открытые (светлые) рукава и времени нахождения в них без увеличения общей двигательной активности [18,19]. При этом фиксировали время, проведенное в закрытых, открытых рукавах установки, в центре, и количество заходов в закрытые рукава установки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С целью изучения биологических свойств и установления связей между строением и биологической активностью синтезированы новые соединения в ряду тетрагидропиридазин-3-онов.

Изученные вещества проявили некоторый противосудорожный и психотропный эффект, что является предпосылкой для дальнейшего исследования их биологических свойств.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Исследования с животными проводились согласно правилам “Европейской конвенцией по защите животных, используемых для экспериментов” (Директива 2010/63/EU), уход и содержание животных осуществлялись в соответствии с рекомендациями руководства по содержанию и использованию лабораторных животных.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Хачикян Рая Джаановна,
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2014-7861>

Овакимян Заруи Грантовна,
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1604-5834>

Паносян Генрик Артаваздович,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8311-6276>

Мирзоян Лилит Самвеловна,
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4915-9805>

Пароникян Рузанна Гарниковна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3845-6324>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Nada A., Zayed M. F. and Gad W., *Egypt. J. Chem.*, **1985**, 28, 527–530. doi 10.1002/chin.198801240
- Хачикян Р. Дж., Карамян Н. В., Паносян Г. А., Инджикян М. Г. *Изв. РАН, Сер. хим.* **2004**, 8, 1982–1986. doi 10.1007/s11172-006-0068-7
- Хачатрян Р.А., Хачикян Р.Дж., Карамян Н.В., Паносян Г. А., Инджикян М. Г. *ХТС*, **2004**, 40 (4), 446–451. doi 10.1023/B:CONC.0000033535.93962.f5
- Kadi M., X. El', Hashash M.A. El', Sayed M.A. *Rev. Roum. Chem.* **1981**, 26 (8), 1161–1165.
- Asif M., Singh A., Khan S.A., Husain A. *Braz. J. Pharm. Sci.* **2018**, 54, 1–12. doi 10.1590/s2175-97902018000300040
- Geiger W.B., Conn J.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67 (1), 112–116. doi 10.1021/ja01217a038
- Cramer B.J., Schroeder W., Moran W.J., Nield C. H., Edwards M., Jarowski C. I., Puetzer B. *J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed.* **1948**, 37, 439–449. doi 10.1002/jps.3030371102
- Worrall R.L. *Med. World* **1946**, 2.
- Bowden K., Dixon M.S., Ranson R.J. *J. Chem. Res.* **1979**, 1, 8.
- Хачикян Р.Дж., Овакимян З.Г., Карамян Э.О., Пароникян Р. В., Степанян Г. М., Балян А. А. *Хим. ж. Армении* **2017**, 70 (3), 384–388.
- Хачикян Р.Дж., Овакимян З.Г., Микаелян А.А., Пароникян Р. В., Степанян Г. М. *Хим. фарм. ж.* **2017**, 51 (10), 85–88. doi 10.30906/0023-1134-2017-51-10-22-25
- Машковский М.Д., *Лекарственные средства*, М.: Новая волна. **2021**, 1216–1218.
- Dunham N.W., Miya T.S. *J. Am. Pharm. Ass. Sci.* **1957**, 46 (3), 208–209. doi 10.1002/jps.3030460322
- Беленький М. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Изд. Мед. литературы, **1963**. 152–155.
- Vogel H.G. and Vogel W.H. Psychotropic and neurotropic activity In Drug Discovery and Evaluation Berlin–N.Y.: Springer. **2008**, 569–874.
- File Behav S.E., *Brain. Res.* **2001**, 125, 151–157. doi 10.1016/S0166-4328(01)00292-3
- Stanford S.C. *J. Psychopharmac.* **2007**, 21, 134–135.
- Prut L., Berzung C. *Eur. J. Pharmacol.* **2003**, 463, 3–33. doi 10.1016/S0014-2999(03)01272-X
- Pelow S., File S.E. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1986**, 24 (3), 525–529. doi 10.1016/0091-3057(86)90552-6

Synthesis and Evaluation of the Neurotropic Activity of New Tetrahydropyridazin-3-one Derivatives

R. Dzh. Khachikyan*, Z. G. Hovakimyan, G. A. Panosyan, L. S. Mirzoyan,
and R. G. Paronikyan

*The Institut of Organic Chemistry of the Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry
of NA S of Republic of Armenia, Azatutyan Ave. 26, Yerevan, 0014 Armenia*

**e-mail: khachikyanraya@gmail.com*

Received May 21, 2024; revised June 11, 2024; accepted June 12, 2024

It was established that 4-aryl-4-oxo-2-indol-3-yl butanoic acid and its derivatives upon interaction with hydrazine form 6-aryl-4-[(unsubstituted and substituted) indol-3-yl]-2, 3, 4, 5-tetrahydropyridazin-3-ones, while similarly constructed 4-aryl-4-oxo-2-heterylbutanoic acids under similar conditions are heterocyclized with subsequent azole elimination, resulting in the formation of 6-aryl-2,3-dihydropyridazin-3-ones. The study of the neurotropic activity of new tetrahydropyridazinones derivatives showed that all of the studied substances have anxiolytic action.

Keywords: β -aroylacrylic acid, heterocyclization, indole, neurotropic activity, pyridazinone