

# ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

том 59  
номер 7  
2023



# СОДЕРЖАНИЕ

Том 59, номер 7, 2023

Структура и свойства синтетических порфиринов и порфиринов-полимерных систем

Захаров М.С., Тертышная Ю.В.

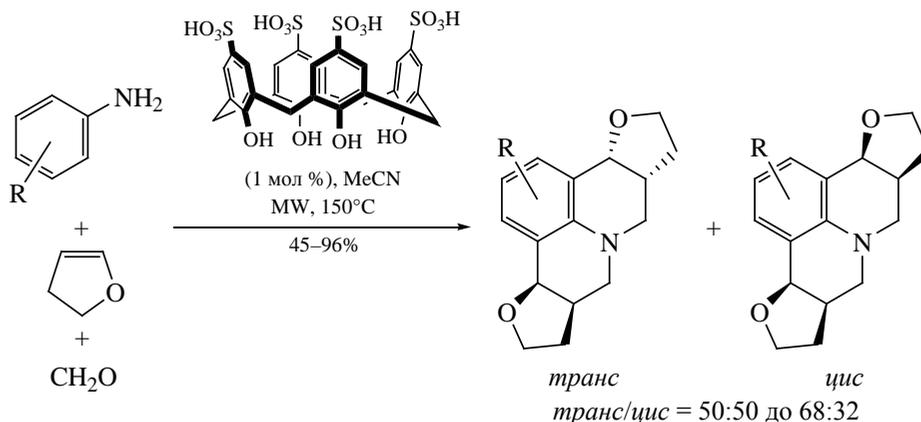
835

Обзор охватывает работы по синтезу порфиринов, в том числе амфифильных звездообразных, которые привлекают все большее внимания синтетиков. Обсуждается потенциал различных типов порфиринов, металлопорфиринов и их производных в качестве фотосенсибилизаторов в фотодинамической терапии. Показана связь между структурой порфиринов и их антимикробной активностью. В качестве перспективных композиционных материалов с бактерицидными свойствами рассмотрены системы полимер-порфирин на основе биоразлагаемых полиэфилов и иммобилизованных в их матрицу тетрафенилпорфиринов.

Реакция Поварова в синтезе *N*-полициклических соединений с тетрагидрохинолиновым фрагментом

Лиманцева Р.М., Савченко Р.Г., Одинокоев В.Н., Толстиков А.Г.

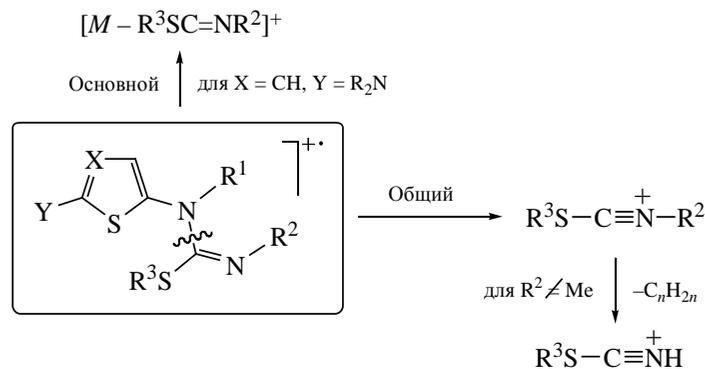
858



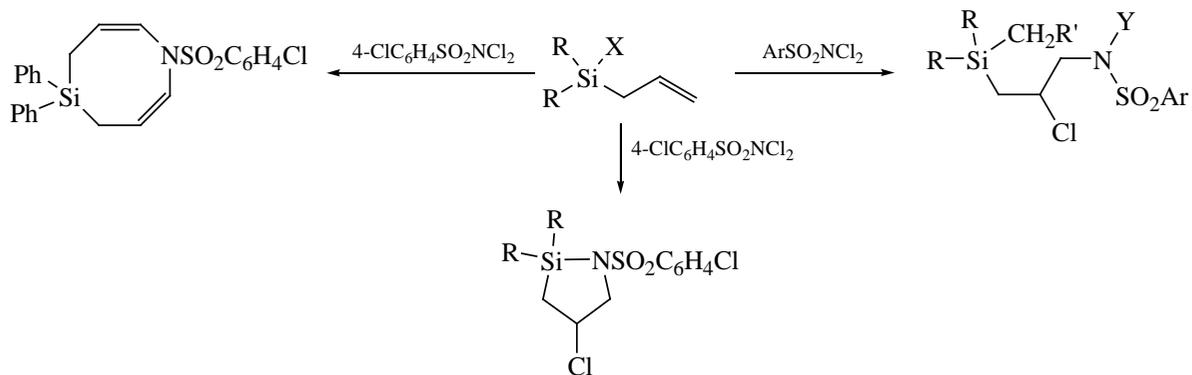
Масс-спектры новых гетероциклов: XXVI. Исследование *N*-[5-амино-2-тиенил]- и *N*-[2-(метилсульфанил)-1,3-тиазол-5-ил]изотиомочевин методом электронной ионизации

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

895



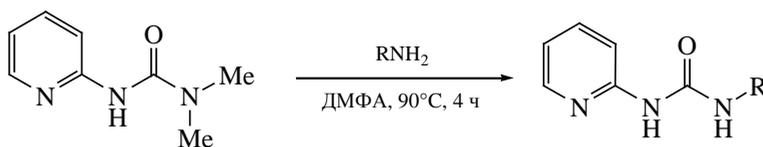
X = CH, Y = R<sub>2</sub>N; X = N, Y = MeS; R<sub>2</sub>N = Me<sub>2</sub>N, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил;  
R<sup>1</sup> = Me, Et, *i*-Pr, *n*-Bu; R<sup>2</sup> = Me, Et; R<sup>3</sup> = Me, *n*-Pr, Bn.



Синтез и свойства 1,3-дизамещенных мочевин, содержащих аламантильный и пиридиновый(хинолиновый) фрагменты

Байкова С.О., Байков С.В., Петров А.А., Бурмистров В.В., Боярский В.П.

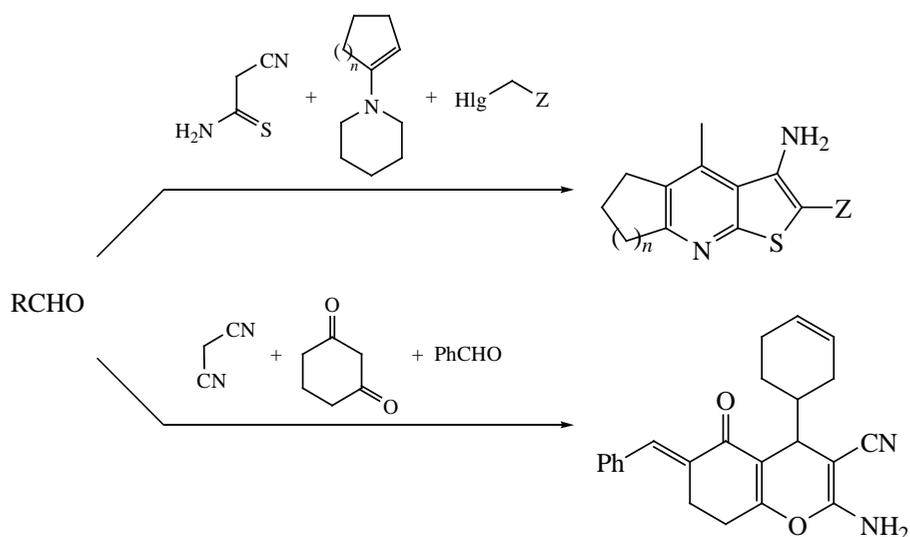
910

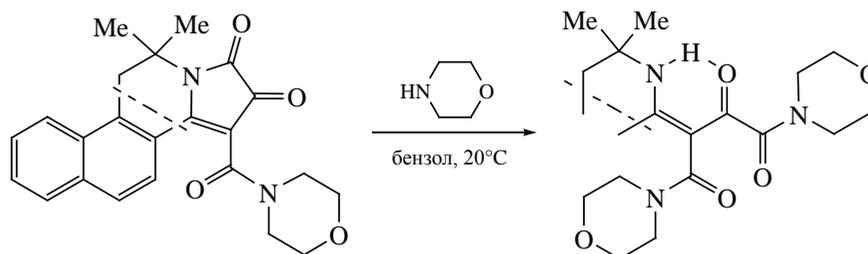
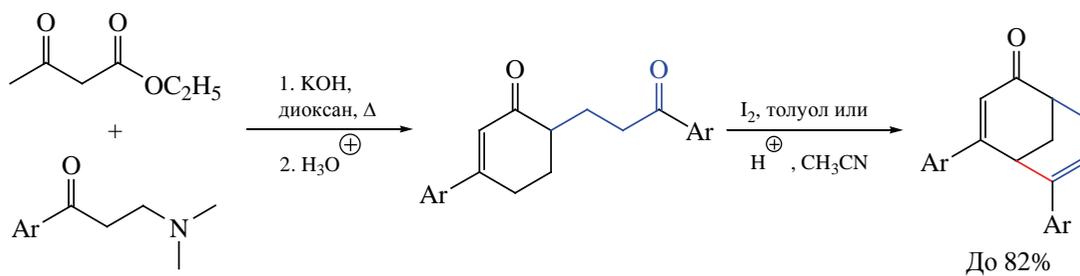


Многокомпонентный синтез циклоалка[*b*]пиридинов и пиранов

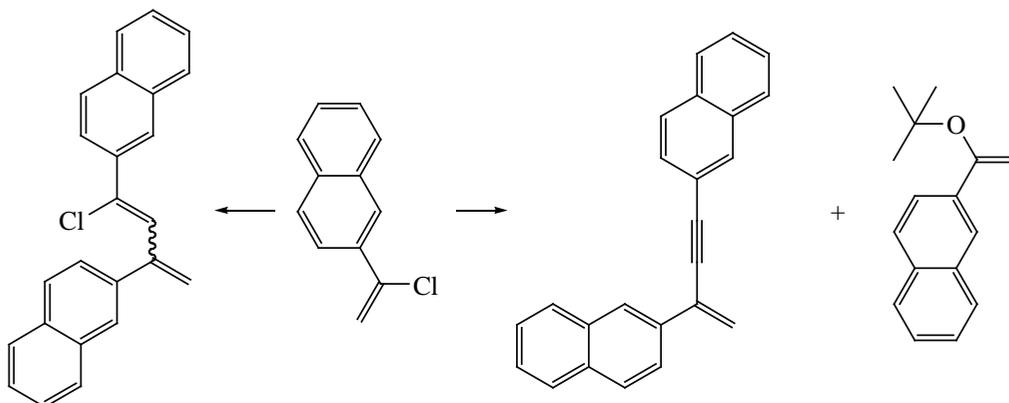
Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталева В.Н., Ненайденко В.Г.

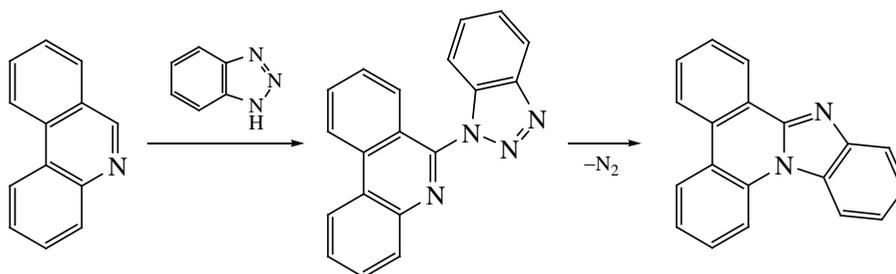
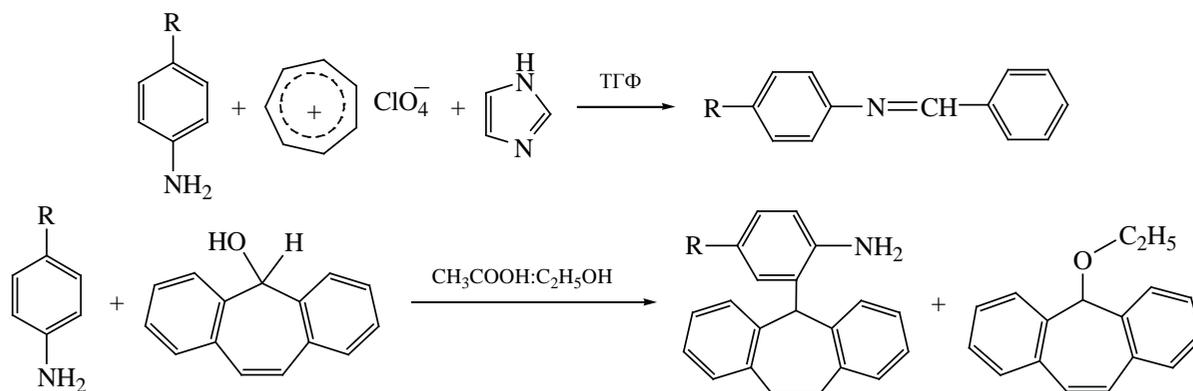
920





### КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ





## АВТОРЫ ВЫПУСКА

Акентьева Т.А.	956	Зырянов Г.В.	961	Петров А.А.	910
Акулов А.А.	961	Клыба Л.В.	895	Рану Б.Ч.	952
Байков С.В.	910	Ковалев И.С.	952	Савельев А.И.	935
Байкова С.О.	910	Копчук Д.С.	961	Савченко Р.Г.	858
Безбородов В.С.	935	Кузьменок Н.М.	935	Санжеева Е.Р.	895
Боярский В.П.	910	Лиманцева Р.М.	858	Тарасова О.А.	895
Бурмистров В.В.	910	Михайловский А.Г.	946	Тарасова О.А.	895
Вараксин М.В.	961	Михалёнок С.Г.	935	Тертышная Ю.В.	835
Волкова Н.Н.	952	Мохаммед М.С.	952	Толстикова А.Г.	858
Дороватовский П.В.	920	Недоля Н.А.	895	Ушакова И.В.	904
Дяченко В.Д.	920	Ненайденко В.Г.	920	Хрусталева В.Н.	920
Дяченко И.В.	920	Одинокое В.Н.	858	Чупахин О.Н.	961
Жакова С.Н.	956	Орёл А.С.	935	Чупахин О.Н.	952
Захаров М.С.	835	Перетягин Д.А.	946	Шаинян Б.А.	904
Зырянов Г.В.	952	Першин А.А.	961		



УДК 547: 541.6:543.422

# СТРУКТУРА И СВОЙСТВА СИНТЕТИЧЕСКИХ ПОРФИРИНОВ И ПОРФИРИН-ПОЛИМЕРНЫХ СИСТЕМ

© 2023 г. М. С. Захаров<sup>a, \*</sup>, Ю. В. Тертышная<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН», Россия, 119334 Москва, ул. Косыгина, 4

<sup>b</sup> ФГБОУ ВО «Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова»,  
Россия, 117997 Москва, ул. Стремянный пер., 36

\*e-mail: [Imbapason@yandex.ru](mailto:Imbapason@yandex.ru)

Поступила в редакцию 30.06.2022 г.

После доработки 10.07.2022 г.

Принята к публикации 11.07.2022 г.

Обзор охватывает работы по синтезу порфиринов, в том числе амфифильных звездообразных, которые привлекают все большее внимания синтетиков. Обсуждается потенциал различных типов порфиринов, металлопорфиринов и их производных в качестве фотосенсибилизаторов в фотодинамической терапии. Показана связь между структурой порфиринов и их антимикробной активностью. В качестве перспективных композиционных материалов с бактерицидными свойствами рассмотрены системы полимер-порфирин на основе биоразлагаемых полиэфинов и иммобилизованных в их матрицу тетрафенилпорфиринов.

**Ключевые слова:** порфирин, фотодинамическая терапия, полимеры, фотосенсибилизатор, активная форма кислорода

**DOI:** 10.31857/S0514749223070017, **EDN:** HRZEDB

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

СИНТЕЗ ПОРФИРИНОВ И ИХ СОЛЕЙ

СИНТЕЗ ЗВЕЗДООБРАЗНЫХ ПОРФИРИНОВ

ПРИМЕНЕНИЕ ПОРФИРИНОВ В КАЧЕСТВЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ

СИСТЕМЫ ПОЛИМЕР – ПОРФИРИН

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

### ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие взгляд ученых привлекли органические соединения – порфирины, которые оказались уникальными катализаторами многих химических, электрохимических и фотохимических реакций, а также перспективными материалами для медицины при фотодинамической терапии (ФДТ) раковых заболеваний, иммунохимии и томографии.

Фотодинамическая терапия (ФДТ), неинвазивный метод лечения рака, использует фотохимические взаимодействия между фотосенсибилизаторами (ФС), молекулярным кислородом и световым облучением определенной длины волны для генерации активных форм кислорода (АФК), особенно синглетного кислорода, которые вызывают окислительное повреждение опухолевой ткани и характеризуются быстрым выведением из организма [1].

Порфирины и их производные широко изучаются как потенциальные фотосенсибилизаторы первого поколения при ФДТ за счет их селективного накопления в отдельных злокачественных тканях, селективной колокализации светового облучения [2]. Однако первое поколение имеет серьезные недостатки, такие как: плохую растворимость; длительное время выведения из организма (5–6 недель), в это время больной должен находиться в затемненном помещении, чтобы не получить ожоги из-за фотосенсибилизации; вероятность травмирования здоровых тканей. В ходе поиска решений было создано второе ФС на основе хлоринов, баактериохлоринов, фталоцианинов и др. Данное поколение обладает длинноволновым поглощением в большинстве случаев. Однако у него существует такой же недостаток, как и у первого поколения ФС – невозможность селективного накопления в опухолевых клетках.

В настоящее время наибольшее внимание уделяется третьему поколению ФС, в котором фотосенсибилизаторы связаны с носителем, который обеспечивает селективную доставку в пораженной области, без повреждения здоровых клеток.

Порфирины находят применение и при лечении микробных поражений.

Большинство воспалительных заболеваний в организме человека провоцируют микроорганизмы. Растущая эволюция микробов и появление мультирезистентных микроорганизмов наносят ущерб общественному здоровью во всем мире [3, 4]. По данным Всемирной организации здравоохранения, устойчивость микроорганизмов к лекарственным препаратам представляет собой глобальную угрозу, из-за которой ежегодно убивает примерно 50000 человек в Европе и США, а также тысячи людей по всему миру [5].

Бактериальные инфекции являются серьезной угрозой для здоровья, одной из основных причин смертности пациентов с хирургическими ранами или травматическими повреждениями [6, 7]. Проблема усугубляется еще и тем, что эти бактерии способны образовывать биопленки – сообщества микроорганизмов одного или нескольких видов, защищенные матриксом из экзополимеров, который они сами продуцируют. Бактерии в био-

пленках устойчивы к внешним воздействиям за счет сниженного метаболизма и наличия матрикса [8–10]. Внешняя оболочка биопленки служит щитом от вредных для микроорганизмов веществ. Помимо этого, внутри биопленки микроорганизмы размножаются и постоянно выделяют в нее новые порции клеток. Для борьбы с инфекцией приходится увеличивать дозы антибактериальных медикаментов, которые являются токсичными для организма и не могут полностью подавить развитие биопленки.

Кроме того, в последнее время из-за нерационального использования антибиотиков в медицине [6, 11] появляются бактериальные штаммы с большим разнообразием механизмов резистентности ко многим антибиотикам одновременно [12], что приводит к частой смене данных препаратов для лечения ряда бактериальных инфекций. Это делает антибиотикотерапию недостаточно эффективной в лечении бактериальных инфекций и обуславливает актуальность разработки новых эффективных подходов к борьбе с инфекционными заболеваниями [13]. Необходимо искать альтернативы для преодоления этой проблемы.

Сегодня большое внимание исследователей привлекает метод антимикробной фотодинамической терапии (АФДТ). АФДТ – это новая стратегия лечения лекарственно-устойчивых инфекций [14]. Метод основан на использовании ФС, которые вводят в организм пациента и активируют световым излучением. Под действием энергии света происходит фотохимическая реакция с образованием синглетного кислорода и свободных радикалов, которые приводят к гибели бактерий, накопивших ФС. Преимущество состоит в том, что она, в отличие от антибиотикотерапии, не приводит к возникновению резистентности у бактерий [15].

Кроме того, АФДТ является селективным, безболезненным и менее инвазивным методом, который может фокусироваться на нескольких целях, обеспечивая тем самым фоторазрушение объектов без образования фоторезистивных клеток [16].

Продемонстрирована восприимчивость к АФДТ многих патогенных микроорганизмов, в том числе устойчивых к антибиотикам штаммов бактерий [6, 17]. АФДТ уничтожает бактерии в биопленках

как *in vitro*, так и *in vivo* [18]. Разрушение бактерий при АФДТ протекает стремительно, за секунды, в то время как действие антибиотиков может занять несколько часов или дней, что дает потенциальное преимущество в отношении быстро распространяющихся инфекций. Кроме того, лечение с помощью АФДТ можно начинать до того, как инфекционные агенты будут идентифицированы [19].

Преимущества антимикробной фотодинамической терапии вызвали интерес к разработке эффективных антимикробных фотосенсибилизаторов. Эффективный и селективный фотосенсибилизатор должен быстро поглощаться микробными клетками, хотя он также должен иметь низкое сродство к клеткам-хозяевам [20, 21]. Среди фотосенсибилизаторов, используемых для АФДТ, широко изучены порфирины, особенно их катионные производные [22], поскольку они уже доказали свою эффективность в качестве фотосенсибилизаторов против микроорганизмов, включая вирусы, бактерии и грибы [23–25].

На сегодняшний день существует потребность в получении порфиринов, обладающих необходимыми физико-химическими свойствами для конкретного процесса. До сих пор интерес к порфиринам увеличивается благодаря тому, что ученые продолжают синтезировать новые формы, которые могут использоваться в качестве катализаторов, хемосенсоров, полупроводников, красящих пигментов, фотосенсибилизаторов [26].

Авторы [27] написали обзор, посвященный порфиринполимерам, в котором представлены классификация, синтез, физико-химические свойства, методы идентификации, различные области применения и перспективного использования, начиная с материала в оптике, и заканчивая лекарственными препаратами.

Настоящий обзор охватывает работы, связанные не только с синтезом и свойствами порфиринов, но и их иммобилизацию в матрицу различных полимеров. Создание таких порфирин-полимерных систем позволяет расширить области применения как порфиринов, так и биоразлагаемых полимеров. Главными достоинствами биоразлагаемых полимеров являются биосовместимость и нетоксичность, поэтому они перспективны для ис-

пользования в медицине в качестве хирургических нитей и штифтов, для систем доставки лекарств, для производства микрокапсул.

### СИНТЕЗ ПОРФИРИНОВ И ИХ СОЛЕЙ

В работе [28] был синтезирован новый порфириновый мономер 5-(4-акрилоилоксифенил)-10,15,20-трис(4-карбоксифенил) порфирилат цинка(II) (ZnАИФ-КФП) и соответствующая ему натриевая соль (ZnАИФ-КФП-Na).

Порфирин является аналогом хлорофилла; обе молекулы имеют жесткую структуру ядра, интенсивное поглощение в видимой области и сходные фотохимические свойства. Таким образом, порфириновые полимеры со спектрами поглощения в красной (длинноволновой) стороне в последние десятилетия привлекли значительное внимание к изучению искусственных светособирающих систем в водных средах. Авторы получили порфириновый мономер с карбоксильными группами и сополимеризован с акриламидом с образованием водорастворимых сополимеров со случайными и микроблочными структурами. Влияние самосборки сополимеров на фотофизические свойства порфириновых звеньев исследовали с помощью спектров поглощения ультрафиолетовой и видимой области и спектров излучения флуоресценции.

В данной работе осуществлен подход, представляющий собой новый путь сборки молекул порфирина с помощью полимерных цепей в водных средах, поскольку, как известно, порфирины плохо растворяются в водных средах.

Исследования полимера показали, что в сополимерах порфирина и амидоакрила растворимость порфирина значительно улучшалась за счет водорастворимых амидоакриловых звеньев в полимерных цепях. Кроме того, в полимерных каркасах были закреплены порфириновые ассоциативные комплексы с поглощением и излучением в длинноволновой области, особенно для микроблочного сополимера. Насколько известно, это одно из первых наблюдений такого поглощения или испускания порфириновых ассоциативных комплексов в водорастворимых полимерах. Следовательно, водорастворимые сополимеры, содержащие порфириновые звенья, могут быть перспективными материалами для создания искусственных светособирающих систем в водных средах.

В работе [29] представлен синтез следующих водорастворимых порфиринов: мезо-тетрафенилпорфирина тетрасульфоната (S4): (ТФПС4, **1**), его никелевые (ТФПNiS4, **2**) и цинковые комплексы (ТФПZnS4, **3**), а также мезо-тетраафтилпорфирин тетрасульфонат (ТНПС4, **4**) его комплексы Zn (ТНПZnS4, **5**) и тетрапиридилэтилацетатпорфирины (ТРуЭАцП, **6**) и их комплексы Ni и Zn (ТРуЭАцПNi, **7**; ТРуЭАцПZn, **8**). Проведено сравнение изученных фотофизических свойств поглощения, излучения флуоресценции и фотохимической характеристики генерации синглетного кислорода и свободных радикалов кислорода синтезированными порфиринами в зависимости от химической структуры.

Фотохимическая характеристика показала, что на механизмы дезактивации молекулой возбужденного состояния влияет как присутствие металлов, так и структура порфиринов. Определение АФК показало, что комплекс с фотосенсибилизирующими характеристиками II типа (переход в возбужденное синглетное состояние кислорода) составляет **1**, **2** и **6**, а I типа (образование свободных радикалов кислорода) – **3**, **8** и **4**. Было замечено, что координация с диамагнитными металлами способствует образованию свободных радикалов, в то время как комплекс без металлов имеет тенденцию производить синглетный кислород. Без облучения не наблюдалось образования свободных радикалов (темный контроль).

Из табл. 1 видно, что порфирины **3**, **8** и **4** с большей эффективностью продуцируют свободные

радикалы. Эффективность получения свободных радикалов связана с большим средним временем жизни триплетного состояния, характерного для фотосенсибилизаторов с диамагнитными металлами, такими как цинк.

Наблюдается низкий уровень образования свободных радикалов у ТРуЭАцПNi комплекса, что может быть связано с присутствием ионов никеля. Для исследования влияния периферического заряда в каждом из комплексов **1–8** проводили сравнение результатов жизнеспособности (рис. 1).

Фотоиндуцированная антибактериальная активность была тесно связана с эффективностью образования АФК и низкомолекулярной деформацией. Комплексы **1–3** проявляли наибольшую антибактериальную активность (более низкая жизнеспособность). Комплексы **1** и **2** демонстрируют высокий квантовый выход (табл. 1) и умеренную продукцию свободных радикалов (табл. 2). Комплекс **3** обладает высокой эффективностью в продуцировании свободных радикалов и умеренный квантовый выход.

Комплекс **7**, несмотря на свои низкие выходы АФК из-за его планарности, объясняет свою умеренную антимикробную активность, в то время как комплекс **8** преодолевает свою деформацию с высокой продукцией свободных радикалов (табл. 1). Наконец, низкая клеточная активность комплексов **4–6** связана как с низкой эффективностью АФК, так и с их большой структурной деформацией.

**Таблица 1.** Производство свободных кислородных радикалов порфиринов (1–8) в зависимости от количественного определения H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в хемилюминесцентном анализе

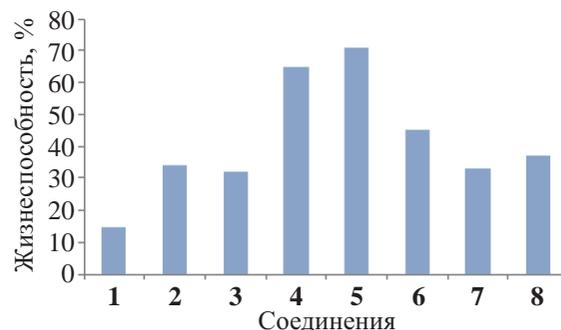
Порфирины	[H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ] (моль <sup>-1</sup> ±σ)×10 <sup>-4</sup>	(моль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /моль порфиринов)±S
ТФПС4 ( <b>1</b> )	1.04±0.08	3±1
ТФПNiS4 ( <b>2</b> )	1.26±0.08	3.8±0.2
ТФПZnS4 ( <b>3</b> )	330±20	999±63
ТНПС4 ( <b>4</b> )	2.3±0.1	6.9±0.4
ТНПZnS4 ( <b>5</b> )	0.42±0.03	1.2±0.1
ТРуЭАцП ( <b>6</b> )	1.4±0.1	4.1±0.5
ТРуЭАцПNi ( <b>7</b> )	0.27±0.02	0.80±0.05
ТРуЭАцПZn ( <b>8</b> )	62±1	186±4

Результаты, полученные в данной работе, показывают прямую связь между структурой порфиринов и антимикробной активностью. Для более глубокого понимания этой взаимосвязи требуются дальнейшие исследования, ориентированные на клеточные механизмы.

В течение последних десятилетий порфирины, используемые для ФДТ, являются перспективными соединениями для терапии рака. Порфирины как фотосенсибилизаторы при воздействии света соответствующей длины волны продуцируют высокоактивные формы кислорода (АФК), которые индуцируют эффективное и избирательное разрушение пораженных тканей без повреждения окружающих нормальных тканей. Однако такие недостатки, как молекулярная сложность, самозатухание, фототоксичность для кожи, вызванная гидрофобностью существующего агента, и неселективность значительно ограничивают его применение *in vivo*.

В последние годы все больше сообщается об исследованиях о звездообразных амфифильных полимерах, используемых для доставки порфирина, поскольку амфифильная полимерная оболочка может ингибировать самозатухание порфиринового ядра. Из-за склонности звездообразных амфифильных порфириновых полимеров к комплексообразованию исследования ограничены, а синтез затруднен.

К настоящему времени исследования, направленные на синтез контролируемой молекулярной массы и четко определенной архитектуры звез-



**Рис. 1.** Анализ жизнеспособности клеток основан на количественном определении АТФ после облучения (30 мин) культур кишечной палочки при 250 ммолей/л комплексов 1–8

дообразных блок-сополимеров с порфириновыми ядрами, были расширены. Например, в статье [30] рассмотрен синтез порфириновых олигомеров с нелинейной, линейной и координационной структурой.

Особый интерес представляют комплексы порфиринов с палладием с интенсивными электронными спектрами поглощения, величина которых может быть использована для преобразования первичного диагностического отклика в аналитический оптический сигнал сенсора, а также способные фосфоресцировать, что позволяет использовать их в качестве фотосенсибилизаторов. Поэтому в работе [31] осуществлен синтез 5,10,15,20-тетраakis(3,5-дибромфенил)порфирина [1,  $H_2(3,5-BrPh)P$ ] и 5,10,15,20-тетраakis(4-метокси-3-бромфенил)порфирина [2,  $H_2(4-MeO-3-BrPh)P$ ] и спектрофотометрическим методом исследова-

**Таблица 2.** Квантовые выходы ( $U_{\Delta}$ ) и количественное определение синглетного кислорода порфиринами 1–8

Порфирины	$U_{\Delta}$	$[^1O_2]$ (моль/литр)	моль ( $^1O_2$ )/моль порфиринов
ТФПIS4 (1)	0.620	$9.04 \times 10^{-6}$	120.59
ТФПNiS4 (2)	0.918	$1.34 \times 10^{-5}$	178.48
ТФПZnS4 (3)	0.142	$2.07 \times 10^{-6}$	27.65
ТНПIS4 (4)	0.053	$7.80 \times 10^{-7}$	10.40
ТНПZnS4 (5)	0.065	$9.48 \times 10^{-7}$	12.65
ТРyЭAcП (6)	0.768	$1.12 \times 10^{-5}$	149.31
ТРyЭAcПNi (7)	0.167	$2.43 \times 10^{-6}$	32.45
ТРyЭAcПZn (8)	0.033	$4.77 \times 10^{-7}$	6.36

ны их комплексообразующие свойства по отношению к  $Pd^{2+}$  в ацетонитриле при 308–328 К.

### СИНТЕЗ ЗВЕЗДОБРАЗНЫХ ПОРФИРИНОВ

В работе [32] были синтезированы звездообразные блок-сополимеры поли(L-лактид)-b-поли(этиленгликоль) (ПЛА-б-ПЭГ) с порфириновыми ядрами. Структура этого нового сополимера была тщательно изучена с помощью ЯМР, гель-проникающей хроматографии (ГПХ), ИФ-спектроскопии и рентгеновской дифракции (РД).

Амфифильные сополимеры могут самособираться с образованием мицелл, используемых в качестве фотосенсибилизаторов. Самосборка полученного звездообразного сополимера с порфириновой сердцевиной в мицеллоподобные структуры обеспечивает большой потенциал использования этого материала для систем доставки лекарств. Гидрофобный химиотерапевтический агент доксорубин (ДОКС), широко используемый противоопухолевый препарат, может быть инкапсулирован в центральную область мицеллы. Сополимер ПЛА-б-ПЭГ демонстрирует высокий выход синглетного кислорода при воздействии видимого света и высокие квантовые выходы флуоресценции, и может быть использован для систем доставки химиотерапевтических препаратов.

В работе [33] были успешно получены новые и хорошо определенные звездообразные порфириновые поли(L-лактид)-b-поли(глюконамидоэтил-метакрилат) (ПЛА-б-ПГАМА) блок-сополимеры. Структура этого блок-сополимера была тщательно изучена методами ЯМР, гель-проникающей хроматографии (ГПХ) и дифференциальной сканирующей

калориметрии (ДСК). При облучении ПЛА-б-ПГАМА проявляет эффективную генерацию синглетного кислорода и указывает на высокие квантовые выходы флуоресценции, поэтому может быть использован для систем доставки химиотерапевтических препаратов.

Была исследована жизнеспособность клеток порфиринового гликополимера ПЛА-б-ПГАМА, включая как цитотоксичность, так и фототоксичность (рис. 2). Из рисунков видно, что цитотоксичность ПЛА-б-ПГАМА против клеток *Cos-7* (линия клеток почек африканской зеленой обезьяны) была очень низкой и при более длительном времени облучения раковые клетки погибают.

Порфириновые звездообразные блок-сополимеры ПЛА-б-ПГАМА обеспечивают потенциал для целенаправленной ФДТ, улучшают физические, биоразлагаемые и биосовместимые свойства биоматериалов на основе ПЛА. Однако есть недостаток: из-за низкой концентрации ПЛА-б-ПГАМА противоопухолевый эффект нуждается в улучшении.

В работе [34] синтезирован термочувствительный амфифильный звездообразный порфириновый поли(L-лактид)-блок-поли(*N*-изопропилакриламид) – блок-сополимер ПЛА-ПНИПАМ. ПЛА-ПНИПАМ – порфирин-центрированный звездообразный блок-сополимер, содержащий гидрофобный поли(лактид) (ПЛА) и гидрофильный поли(*N*-изопропилакриламид) (ПНИПАМ) в качестве нанофотосенсибилизатора (НФСС) для потенциального таргетного терапевтического агента.

ПЛА – биомедицинский термопластичный полимер. Гидрофобные блоки амфифильных сополимеров в НФСС обладают нетоксичны, биосовместимы и биodeградируемы. ПНИПАМ является широко исследованным биосовместимым сополимером для получения термически чувствительных полимеров в биологических и медицинских областях.

Исследования проводились на основе результатов ЯМР, ИК спектров и гель-проникающей хроматографии (ГПК). Агрегаты с различной морфологией могут быть получены путем регулирования массовой доли блока ПНИПАМ и блока полилактида с порфириновым ядром за счет уменьшения

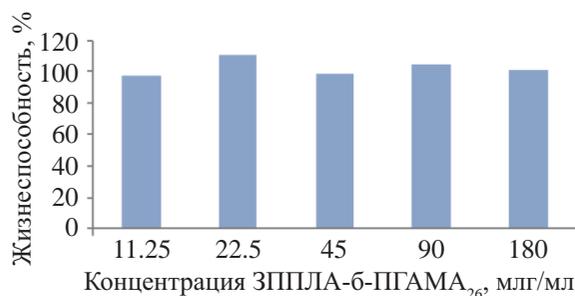


Рис. 2. Искусственная цитотоксичность ПЛА-б-ПГАМА<sub>26</sub> в различных концентрациях по отношению к клеткам *COS-7* после 24-часовой инкубации

отталкивания между внешней оболочкой мицелл и увеличения поверхностного натяжения в результате уменьшения массовой доли блока ПНИПАМ. Эта перестраиваемая морфология агрегатов показала многообещающую и обнадеживающую методологию для широкого применения в биомедицинских областях, особенно в системах контролируемого высвобождения лекарств.

Термочувствительность мицелл блок-сополимера ПЛА-ПНИПАМ в воде измерялась оптическим коэффициентом пропускания мицеллярного раствора в зависимости от температуры.

Для сополимеров с различной длиной блока ПНИПАМ более низкие критические температуры раствора (НКТР) были определены как 37.9, 37.2 и 35.9 соответственно. Ниже НКТР мицеллы сополимера были растворимы, тогда как после НКТР корона мицелл сополимера (ПНИПАМ) становилась гидрофобной и разрушалась, что приводило к выпадению сополимера в осадок из водного раствора. По мере увеличения содержания растворимого блока (ПНИПАМ ниже НКТР) в блок-сополимере НКТР смещается к более низким температурам. Варьируя соотношение ПЛА и блоков ПНИПАМ, можно получить термочувствительный сополимер с требуемыми характеристиками. Полученные сополимеры являются перспективными материалами для интеллектуальных систем доставки лекарств.

Низкая токсичность является одной из важнейших потребностей биомедицинского применения полимерных материалов. ПЛА-ПНИПАМ не проявлял значимой темновой цитотоксичности при концентрациях до 128 мкг/мл (рис. 3), поэтому сополимер ПЛА-ПНИПАМ<sub>86</sub> может быть перспективным материалом для клинического применения.

Однако ПЛА-ПНИПАМ<sub>86</sub> проявлял явную фототоксичность (облучение красным светом 5 и 10 мин) по отношению к раковым клеткам Bel-7402. Полученные показатели выживаемости (рис. 4) показали, что ингибирующий эффект ПЛА-ПНИПАМ<sub>86</sub> на раковые клетки зависит как от концентрации фотосенсибилизатора, так и от времени облучения, и доказали, что свет играет ключевую роль для порфирина при ФДТ.

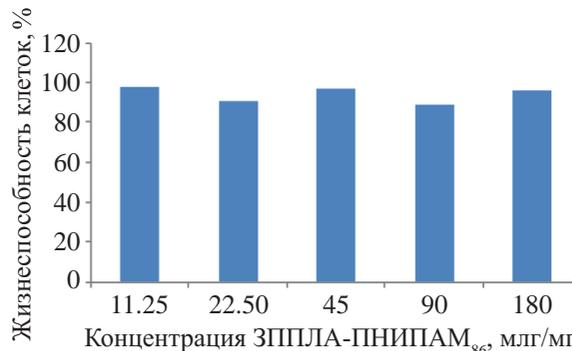


Рис. 3. Токсичность мицелл ПЛА-ПНИПАМ<sub>86</sub> при различных концентрациях

Ожидается, что сополимер ПЛА-ПНИПАМ является перспективным фотосенсибилизатором для ФДТ. Однако, что из-за относительно низкой концентрации сополимера противоопухолевый эффект нуждается в улучшении.

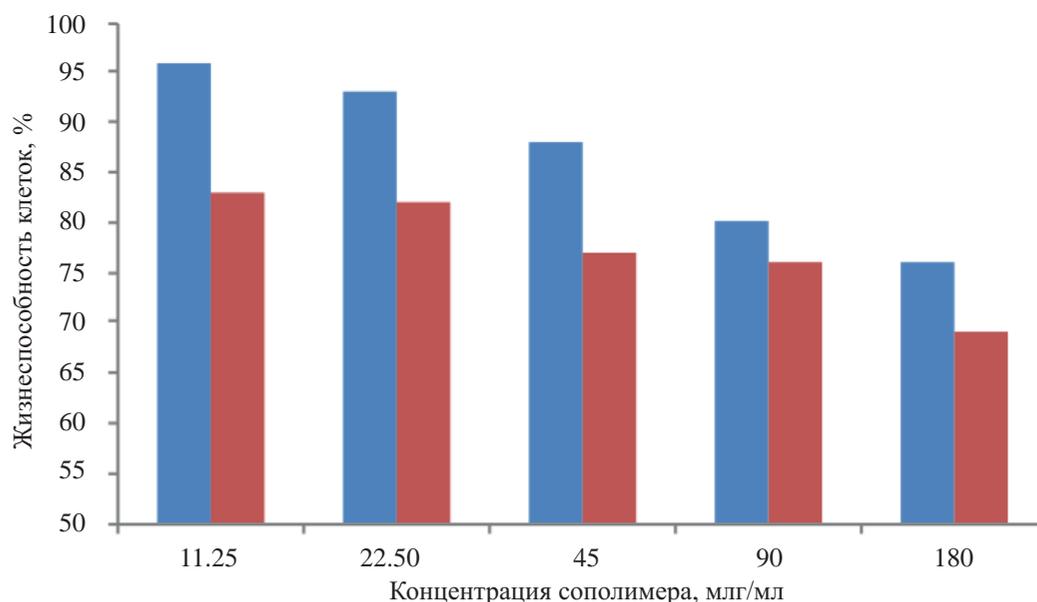
В [35] работе были получены новые звездобразные поли(L-лактид)-б-поли(лактобионамидоэтилметакрилат) блок-сополимеры (ПЛА-б-ПЛЭМ) с порфириновым ядром.

Структура ПЛА-б-ПЛЭМ была тщательно изучена методами ЯМР, ИФ – спектроскопии и гель-проникающей хроматографии (ГПХ). При исследовании методом УФ-спектроскопии SPPLA-b-PLAMA показала очень специфическое распознавание лектина RCA<sub>120</sub>.

В данном исследовании взаимодействие сополимера ПЛА-б-ПЛЭМ<sub>7</sub> с RCA<sub>120</sub> измерялось в водном растворе. Мутность немного увеличивается с концентрацией сополимера для образца ПЛА-б-ПЛЭМ<sub>7</sub>, и никаких осадков не наблюдается. Это явление подразумевает, что связывание между RCA<sub>120</sub> и сополимером может происходить и образовывать RCA<sub>120</sub>-сшитые агрегаты. Специфичность связывания сополимера ПЛА-б-ПЛЭМ<sub>7</sub> с лектином RCA<sub>120</sub> в водном растворе наводит на мысль, что ПЛА-б-ПЛЭМ может быть применен в целевой системе ФДТ, а также улучшит физические и биосовместимые свойства биоматериалов на основе ПЛА, а также их биodeградацию.

#### ПРИМЕНЕНИЕ ПОРФИРИНОВ В КАЧЕСТВЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ

В работе [36] была исследована активность порфиринов мезо-тетра-пиридилпорфирина с



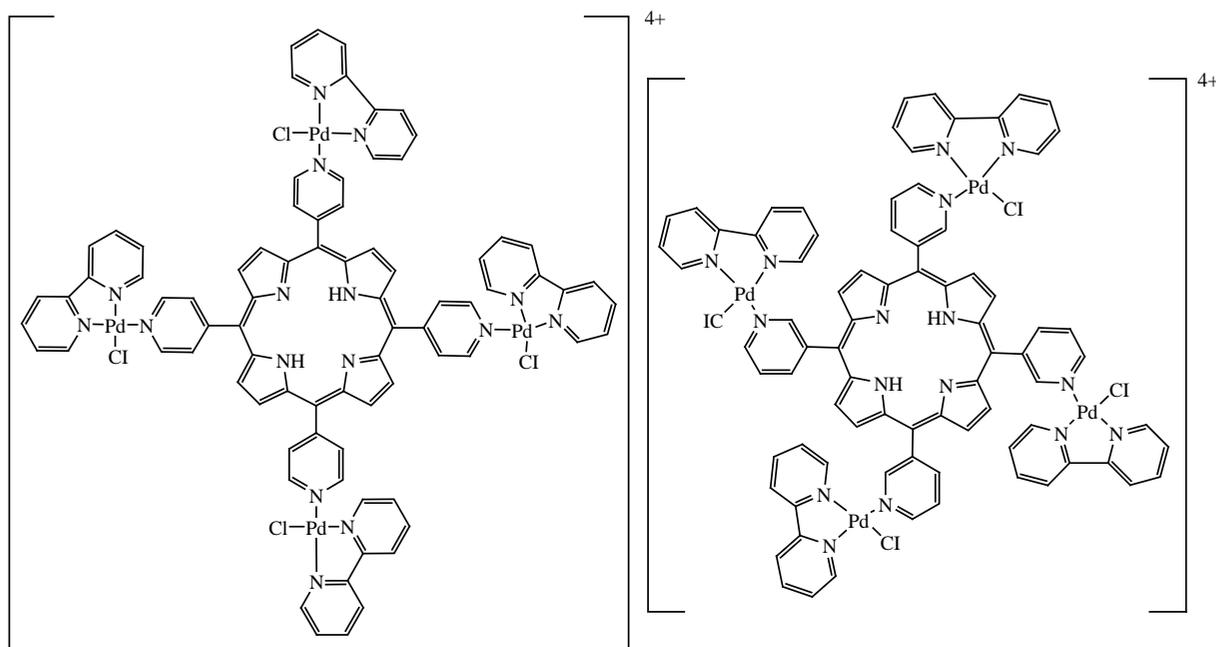
**Рис. 4.** Фототоксичность мицелл ПЛА-ПНИПАМ<sub>86</sub> в различных концентрациях (синий цвет – облучение светом 5 мин, красный цвет – 10 мин)

фрагментами  $[Pd(bpy)Cl]^+$ , присоединенными в положении мета (3-PdTPyP) или пара (4-PdTPyP) (рис. 5), с различными бактерицидными патогенами на свету и в темноте (табл. 3, 4).

Проведенное исследование показывает, что тетракативные порфирины с периферически миполипиридилными комплексами палладия (II) можно рассматривать как перспективный фотосенси-

билизатор для фотоинактивационных бактерий, особенно при местном применении при бактериальных заболеваниях, так как он действует непосредственно на микроорганизмы (табл. 3, 4).

В исследовании [37] впервые показана возможность фотоинактивации *in vitro* активных и покоящихся форм микобактерий на примере быстрорастущего родственного возбудителю туберкулеза



**Рис. 5.** Структурное представление пиридилпорфирина с единицами  $[Pd(bpy)Cl]^+$ , присоединенными в положении мета 3-PdTPyP (а) или пара 4-PdTPyP (б)

**Таблица 3.** Значения минимальной ингибирующей концентрации (в мкг/мл) 3-ТруП, 4-ТруП, 3-PdТруП и 4-PdТруП при отсутствии света и воздействии белого света (2 ч) [36]

Микроорганизмы	3-ТруП		4-ТруП	
	Отсутствие света	Белый свет	Отсутствие света	Белый свет
<i>S. aureus</i> (ATCC 6853)	165.0	20.62	330.0	41.25
<i>E. coli</i> (ATCC 25, 922)	82.50	41.25	82.50	41.25
<i>P. aeruginosa</i> (PAO1)	41.25	41.25	41.25	41.25
<i>K. pneumoniae</i> (ATCC 1705)	165.0	165.0	330.0	165.0
Микроорганизмы	3-PdТруП		4-PdТруП	
	Отсутствие света	Белый свет	Отсутствие света	Белый свет
<i>S. aureus</i> (ATCC 6853)	132.50	2.00	132.50	8.30
<i>E. coli</i> (ATCC 25, 922)	33.12	33.10	66.20	33.12
<i>P. aeruginosa</i> (PAO1)	33.10	33.10	33.10	33.12
<i>K. pneumoniae</i> (ATCC 1705)	132.50	2.00	132.50	8.30

Msm штамма. Таким образом, настоящее исследование выявляет перспективу использования ФДИ для борьбы с покоящимися формами возбудителя ТБ и латентной формой заболевания.

Анализ экстрагированных порфиринов из активных и покоящихся клеток, выращенных в присутствии АЛК, методом ВЭЖХ показал, что в присутствии избытка АЛК в среде наблюдалось уменьшение продукции метилированной формы

копропорфирина и увеличение количества уропорфирина (табл. 5).

Работы, в которых использовались эндогенные ФС для инактивации клеток бактерий, находящихся в состоянии покоя, ранее не проводились. Обнаруженный нами факт накопления эндогенных порфиринов в процессе перехода микобактерий в состояние покоя является уникальным и расширяет горизонты для использования фотодинамиче-

**Таблица 4.** Значения минимальной бактерицидной концентрации (в мкг/мл) 3-ТруП, 4-ТруП, 3-PdТруП и 4-PdТруП при отсутствии света и воздействии белого света (2 ч)

Микроорганизмы	3-ТруП		4-ТруП	
	Отсутствие света	Белый свет	Отсутствие света	Белый свет
<i>S. aureus</i> (ATCC 6853)	165.0	20.62	330.0	41.25
<i>E. coli</i> (ATCC 25,922)	165.0	165.0	165.0	165.0
<i>P. aeruginosa</i> (PAO1)	165.0	82.50	165.0	82.50
<i>K. pneumoniae</i> (ATCC 1705)	165.0	165.0	330.0	165.0
Микроорганизмы	3-PdТруП		4-PdТруП	
	Отсутствие света	Белый свет	Отсутствие света	Белый свет
<i>S. aureus</i> (ATCC 6853)	132.50	2.00	132.50	8.30
<i>E. coli</i> (ATCC 25,922)	132.50	66.20	132.50	132.50
<i>P. aeruginosa</i> (PAO1)	66.20	66.20	132.50	66.20
<i>K. pneumoniae</i> (ATCC 1705)	132.50	2.00	132.50	8.20

**Таблица 5.** Содержание порфиринов в активных и покоящихся клетках *M. Smegmatis*, выращенных в присутствии 5-аминолевулиновой кислоты и без нее

Вариант опыта	Метилированный копропорфирин (экстракция ацетоном и аммиаком), мкг/мг влажного веса клеток	Уропорфирин (экстракция хлороформом и метанолом с водой), мкг/мг влажного веса клеток
Покоящиеся Msm	0.575±0.08	0.00345±0.0001
Покоящиеся Msm+АЛК	0.305±0.008	0.14±0.014
Активные Msm	0.04667±0.006	0.02233±0.002
Активные Msm+АЛК	0.07667±0.006	0.11767±0.011

ской терапии в отношении возбудителя туберкулеза.

Согласно представленным в работе [38] результатам, гидрофильные полиакриламидные наночастицы демонстрируют потенциал в доставке лекарств в фотодинамической терапии рака. При запущенных раковых заболеваниях ФДТ дает возможность повторного лечения. Чтобы вызвать разрушение опухоли, ФДТ требует три компонента: фотосенсибилизатор (ФС) локализованный в опухолевой ткани, свет определенной длины волны (для активации ФС) и кислород. ФС – соединения, которые поглощают свет определенной длины волны и используют эту энергию в сочетании с молекулярным кислородом ( $^3\text{O}_2$ ) для генерации цитотоксического синглетного кислорода ( $^1\text{O}_2$ ).

Для осуществления ФДТ наночастицы должны быть достаточно тесно связаны с опухолевой клеткой, чтобы доставлять синглетный кислород внутрь опухоли. Авторы работы синтезировали два типа наночастиц, нагруженных фотодинамическими сенсбилизаторами: полилизин-связанные тетрасульфированные фталоцианиновые наночастицы (PCNP) и полилизин-связанные тетрасульфированные фталоцианиновые наночастицы, покрытые вторым фотосенсибилизатором на основе порфирина (PCNP-P) для повышения потенциала генерации активной формы кислорода (АФК) и, следовательно, терапевтического потенциала. Средние размеры этих частиц были  $45\pm 10$  и  $95\pm 10$  нм соответственно.

Поглощение наночастиц клетками аденокарциномы толстой кишки человека (HT29) определяли методом проточной цитометрии и конфокальной микроскопии.

Пластины с PCNP и PCNP-P оставляли в инкубаторе на ночь в течение 18–24 ч в темноте. Затем для определения жизнеспособности клеток использовали анализ метаболической активности клеток (МТТ-тест).

Клетки HT29, окруженные наночастицами, во внеклеточной среде и при минимальном времени поглощения (< 5 мин) облучали в тех же условиях, что и при 25-часовом времени поглощения. Затем были проведены МТТ-анализы, как и раньше, и определены жизнеспособности клеток.

PCNP-P показал самую низкую жизнеспособность клеток после облучения: выжило только 3.7% клеток, тогда как жизнеспособность клеток PCNP составила 33%. Однако никакой заметной темной токсичности не наблюдалось ни с PCNP, ни с PCNP-P. Этот результат может быть обусловлен, в данном случае, тем, что наночастицы смешиваются с клетками только в течение времени облучения. Чтобы вызвать фотодинамическое повреждение, наночастицы должны быть достаточно тесно связаны с опухолевой клеткой, чтобы доставить синглетный кислород. Наночастицы на основе порфирина PCNP-P производили на 20% больше синглетного кислорода по сравнению с PCNP.

Данная работа показывает, что способность доставлять более одного класса фотосенсибилизаторов может быть выгодна клинически, поскольку большая охватываемая область спектра может привести к более эффективному поглощению света, следовательно, продуктивность фотосенсибилизаторов будет повышена, что положительно скажется при лечении опухолей.

В работе [39] исследовали наночастицы полимера с золотом, в которые для улучшения их фо-

тосенсибилизации вводили порфирин, с целью применения этого сополимера для лечения рака и получения антибактериальных препаратов.

Наночастицы золота (Au) с улучшенной фотосенсибилизацией были изготовлены с использованием наночастиц Au и красителя 5,10,15,20-тетракис(пентафторфенил-21*H*,23*H*)порфин (PF<sub>6</sub>), образующего диадку путем молекулярной самосборки. Гидрофобный фоточувствительный агент PF<sub>6</sub> был использован для получения наночастиц порфирин-Au с помощью привитых мицелл на основе сополимера ядро-оболочка.

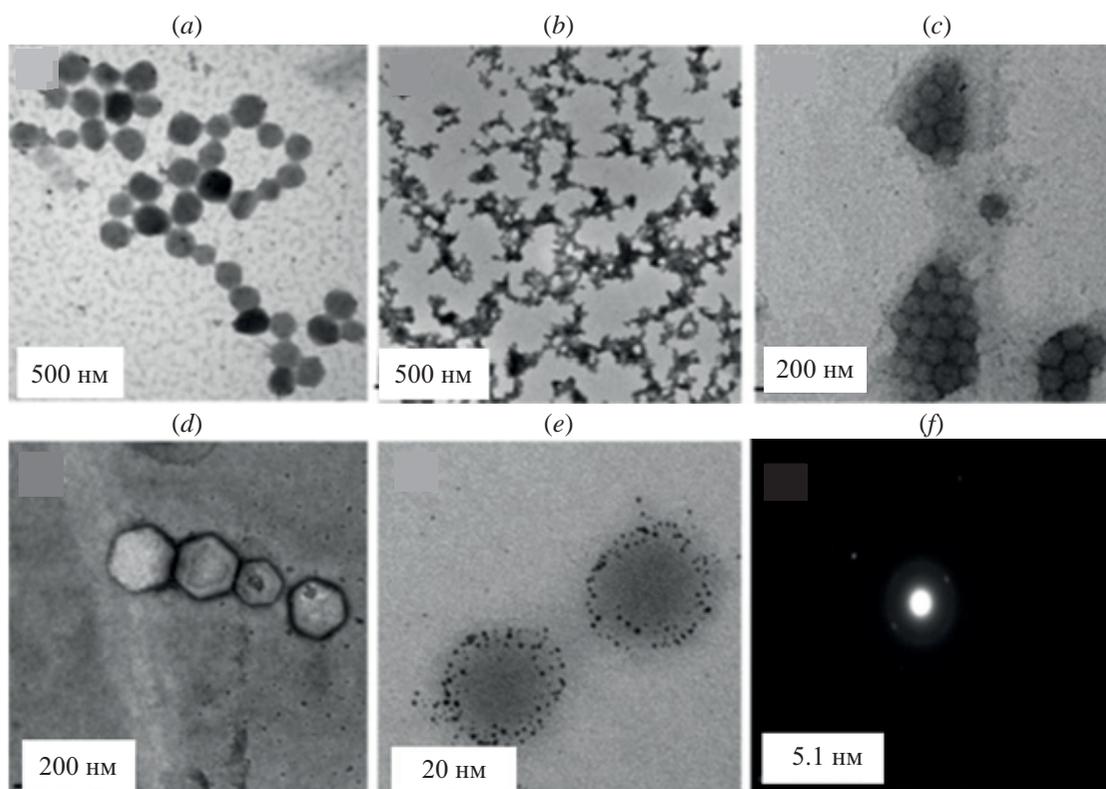
В качестве оболочкообразующих агентов использовали поли(этиленгликоль)-*b*-поли(D,L-лактид) (ПЭГ-*b*-ПЛА) – (рис. 6, *a*), цетилтриметиламмоний бромид – (рис. 6, *b*) и сополимер поли(*N*-винилкапролактама-*co-N*-винилимидазол)-*g*-поли(D,L-лактида) – ПВКЛ-*co*-ВИА-*g*-ПЛА (рис. 6, *c*). Наночастицы Au более стабильно и равномерно распределяются на поверхности сополимера ПВКЛ-*co*-ВИА-*g*-ПЛА. Структура ядро-оболочка

не способна образовывать оболочечные агенты с ПЭГ-*b*-ПЛА и цетилтриметиламмоний бромидом.

На рис. 7 показана жизнеспособность и фототоксичность раковых клеток A549 после инкубации с и наночастицами порфирин-Au. На рис. 7, *a* в раковых клетках, обработанных PF<sub>6</sub>, токсичности не наблюдалось. На рис. 7, *b* цитотоксичность несколько возросла для клеток, обработанных гибридным материалом, состоящим из PF<sub>6</sub>, смешанного с Au, тогда как частицы ядра и оболочки проявляли значительно более высокую цитотоксичность (более низкая жизнеспособность), а, следовательно наибольшую антибактериальную активность.

Эффективное поглощение раковыми клетками наночастиц ядро-оболочка PF<sub>6</sub>-Au показано на рис. 8 (красные пятна внутри клеток).

Структурное расположение красителей PF<sub>6</sub> в частицах ядро-оболочка обеспечивает также эффективность производства синглетного кислорода.



**Рис. 6.** ТЭМ - изображения (*a*, *b* и *c*) ядро-оболочка наночастиц с помощью разных корпус-образующих агентов ПЭГ-*b*-ПЛА (*a*), СТАВ цетилтриметиламмоний бромид (*b*) и ПВКЛ-*co*-ВИА-*g*-ПЛА стабильность ядро-оболочки наночастиц в средах с кислым рН (*d*), распределение Au наночастиц на поверхности ядра частицы-оболочки (*e*) и ее дифракционная картина в (*f*).

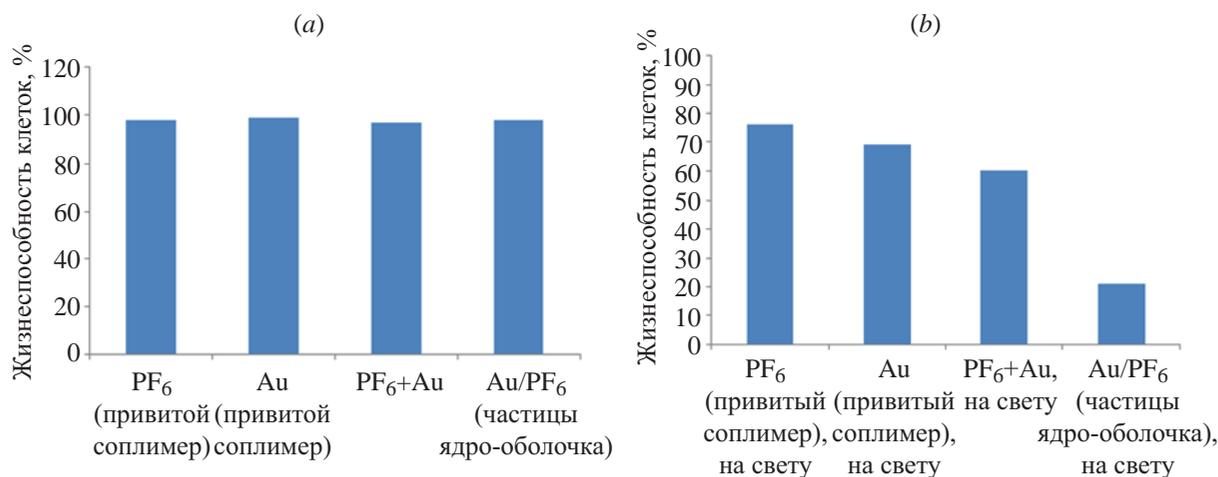


Рис. 7. Жизнеспособность клеток A549 (a) и фототоксичность A549 (b) после 24 ч инкубации на свету

Исследования в данной работе показали, что как отдельные наночастицы Au, так и отдельные PF<sub>6</sub> не проявляют эффективных фототермических эффектов. Однако структурное распределение этих компонентов в частицах ядро–оболочка усиливает фототермическую активность. Полученные в виде ядра–оболочки наночастицы PF<sub>6</sub>–Au могут быть подходящей платформой для разработки эффективных систем доставки в сочетании фотодинамической и фототермической терапии раковых клеток из-за их высокой продукции синглетного кислорода и тепла.

Известно, что порфирин и его производные являются одним из наиболее типичных и полезных фотосенсибилизаторов при ФДТ. Однако плохая растворимость в воде, низкая биостабильность и низкая опухолевая специфичность традиционных порфиринов ограничивают эффективность ФДТ и

их клиническое применение. Для повышения эффективности ФДТ порфиринов были разработаны различные стратегии модификации и функционализации для создания многомерных функциональных материалов на основе порфиринов. Данные изложены в работе [40].

Самое продолжительное поглощение порфиринов происходит в красной световой порции, что позволяет свету проникать в глубокие ткани, что помогает в лечении глубоких опухолей. Химические структуры порфиринов и их производных, обычно используемых в ФДТ, представлены на рис. 9.

В течение последних десятилетий появились полимеры на основе порфиринов, которые имеют привлекательные преимущества в области проектирования химических структур, самосборки и биомедицинских применений. Так для хорошей

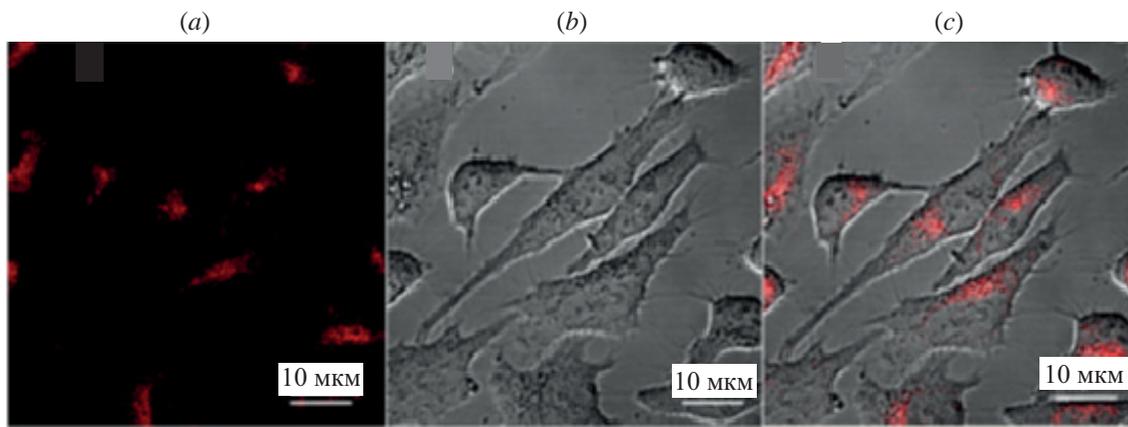


Рис. 8. Поглощение клетками наночастиц Au-PF<sub>6</sub> в клетках A549 в течение 12 ч основано на концентрации PF<sub>6</sub> в 2 мг/мл: флуоресцентного изображения (a), изображения яркого поля (b) и перекрытия вышеуказанных изображений (c)

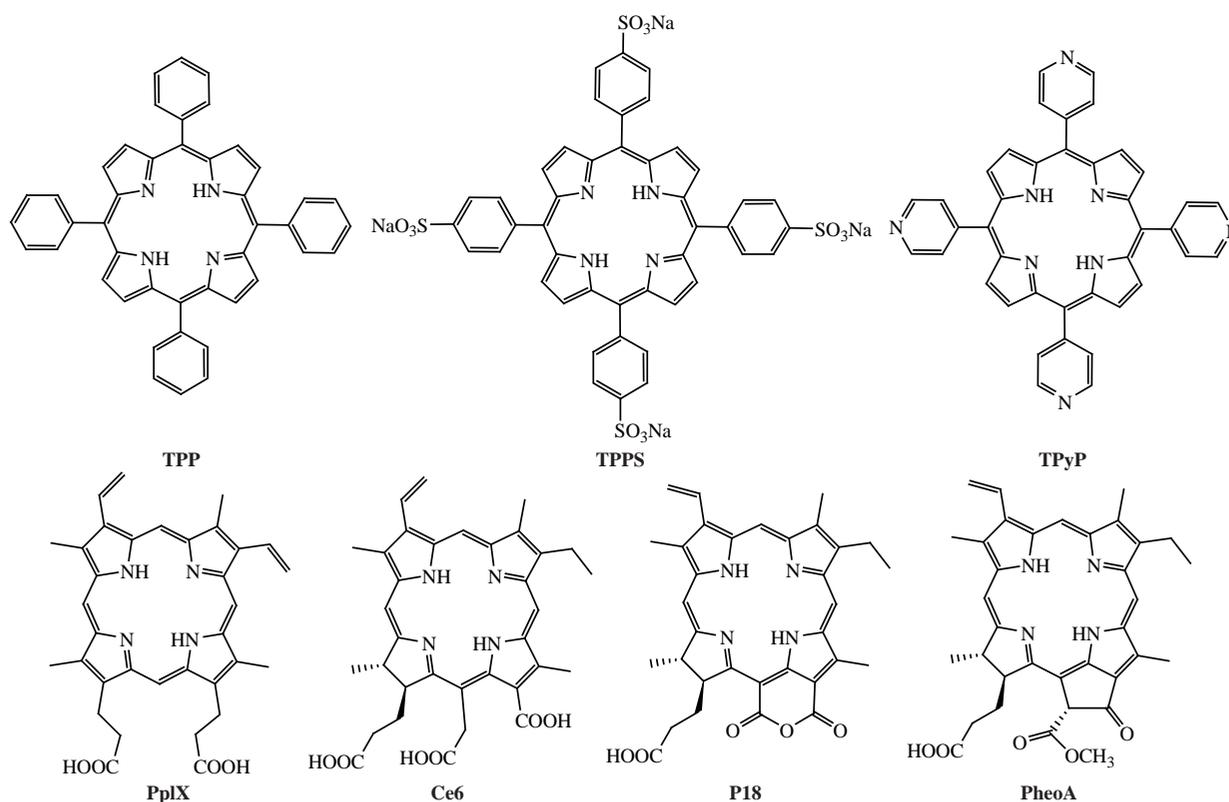


Рис. 9. Структуры порфиринов и их производных, используемые в ФДТ

биосовместимости, биodeградируемости и неиммуногенности были сконструированы на месте опухоли порфирированные нановолокна из пептидно-порфириновых конъюгатов.

Впервые проведено несколько исследовательских работ по самосборкам на основе пептидов с порфирином для противоопухолевой фотодинамической и фототермической терапии. Например, общий короткий пептид, L-фенилаланин-L-фенилаланин (ФФ), самосборка с тетрафенилпорфирином (ТФП) и ионами цинка для построения сферических наночастиц методом многокомпонентной координационной самосборки (рис. 10). Эти хорошо определенные металлопорфириновые нанопрепараты демонстрировали высокую скорость загрузки порфиринов, чувствительная редокс- и рН чувствительность, что в конечном итоге повысило эффективность его в ФДТ.

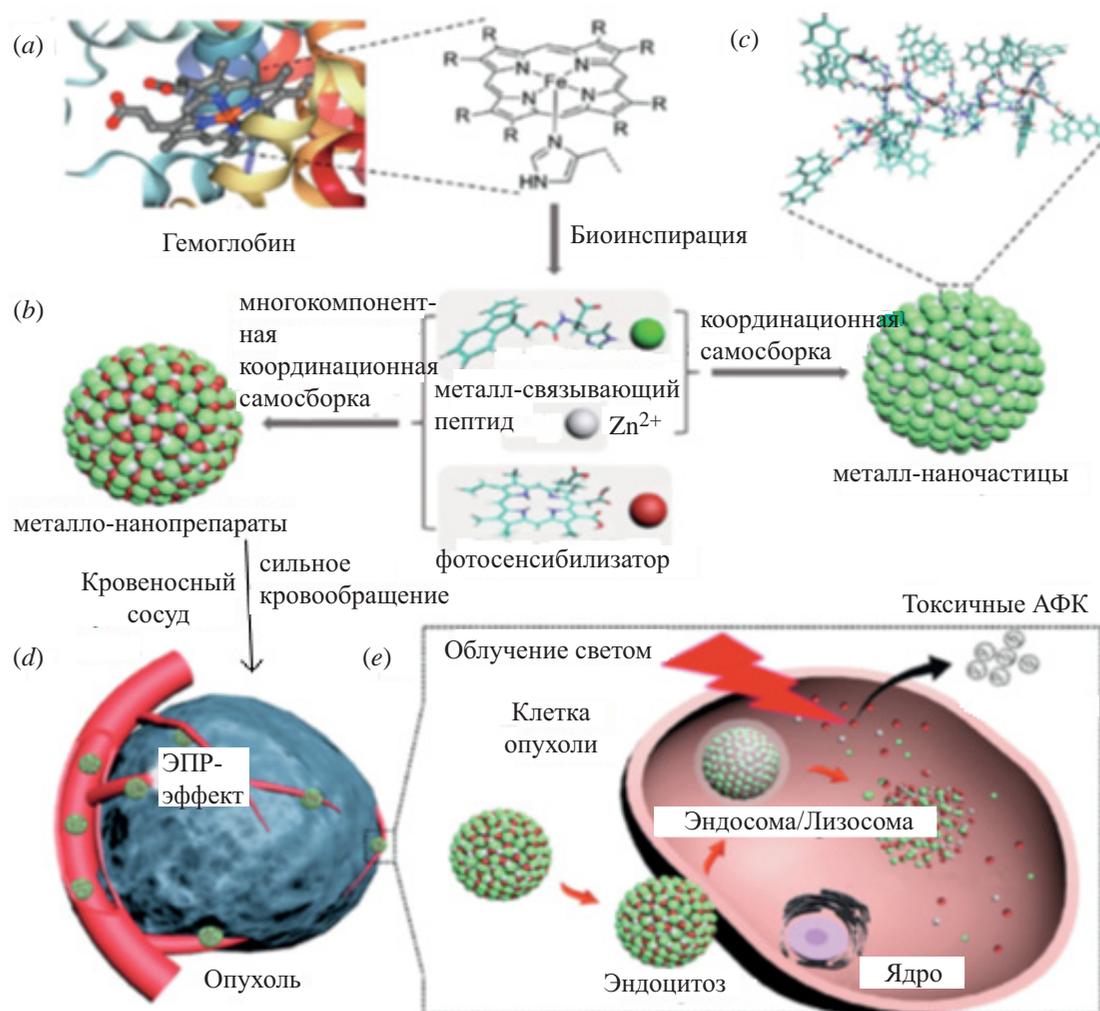
Наличие собственных функциональных групп в молекулах порфирина индуцирует легкость функционализации, позволяя разнообразию индивидуальных производных работать в качестве инициатора, мономеров, агентов переноса цепи

для полимеризации и связующих агентов для постполимеризационных модификаций.

Функционализация порфиринов гидрофильными или амфифильными молекулами путем химической модификации и реакций связывания может значительно улучшить водорастворимость и биосовместимость порфиринов.

Что еще более важно, сами молекулы могут образовывать мицеллы на основе порфирина, липосомы, нанодоты с высоким содержанием порфирина. Плотная упаковка порфирина приводит к многообещающим фотофизическим и химическим свойствам, что выгодно для применения ФДТ.

На основе хорошей дисперсности и самосборки поверхностно-активных веществ были построены нанодиски на основе порфирина, нанопроволоки, нанокубы и наностержни, используя нековалентное взаимодействие между ZnTPP и поверхностно-активными веществами. Эти конструкции способствовали передаче энергии между молекулами порфирина, что приводило к красному смещению поглощения для повышения фотокаталитических и ФДТ характеристик.



**Рис. 10.** Схематическая иллюстрация металлопорфиринов по координации для эффективной противоопухолевой ФДТ (a); самосборка малых пептидов и фотосенсибилизаторов в присутствии ионов цинка посредством кооперативной координации металлопорфириновых нанолекарств (b); схематическая структура молекулярной организации металлсвязывающего пептида и  $Zn^{2+}$  накопление в опухолях ЭПР эффекта (d); клеточная интернализация наночастиц металлопорфирина и эффективная ФДТ (e)

Различные блок-сополимеры на основе порфирина и супрамолекулярные полимеры были сконструированы с целью использования в биомедицине, в частности, для ФДТ, а также в области солнечной энергетики и катализа. Низкая концентрация порфирина и короткое время светового облучения повышает эффективность антибактериальной ФДТ.

Металлорганические каркасы (МОК) – перспективный пористый кристаллический материал на основе органических лигандов и металлсодержащих соединений. Наноразмерные МОК получили широкую популярность благодаря своей перестраиваемой структуре и размерам пор, большой

площади поверхности и хорошей биосовместимости. Легкий синтез и функционализация наноразмерных МОК расширили их применение в катализе, биомедицине и химической адсорбции. До сих пор многие МОК были разработаны как лекарственные средства системы доставки. Однако, поскольку доставка лекарств неизбежно сталкивается с серьезными побочными эффектами и лекарственной устойчивостью при химиотерапии, МОК на основе порфирина могут предоставить возможности в качестве перспективного фотосенсибилизатора для усиленной ФДТ преодолеть эти недостатки классических систем доставки лекарств.

Однако в ближайшем будущем необходимо решить ряд вопросов по использованию функциональных материалов на основе порфирина в полном объеме. Во-первых, поглощение и излучение материалов на основе порфирина должны быть расширены до более длинных длин волн для более глубокого проникновения в ткани. Во-вторых, даже при наличии разнообразных органических, неорганических или гибридных материалов на основе порфирина крайне желательно разработать более «интеллектуальные» комбинированные или синергетические методы лечения, чтобы рационально организовать множественные функции в зависимости от специфической опухолевой среды и преодолеть присущие им ограничения ФДТ. В-третьих, большинство опубликованных научных работ по материалам на основе порфирина до сих пор в основном посвящены фундаментальным научным и фундаментальным исследованиям. Следовательно, для трансляционной и клинической практики ФДТ необходимы материалы на основе порфирина, активируемые ИК-светом, обладающие хорошей биосовместимостью и биodeградируемостью, высокой фототоксичностью, отличной эффективностью доставки в организм и эффективным таргетированием опухолей с незначительными побочными эффектами.

В работе [41] получены фотокаталитические системы на основе тетрафенилпорфиринов, эффективных в генерации синглетного кислорода, иммобилизованных на альгинат-кальциевых твердых гелях – ксерогеле и криогеле. В качестве примера для оценки эффективности изучался процесс фотоокисления триптофана в водной среде. В процессе эксперимента было обнаружено, что каталитическая активность системы порфирин/аэрогель сохраняет исходную каталитическую активность, даже при многократном использовании.

Представлены данные из работы [42], о влиянии водорастворимых полимеров на активность порфириновых фотосенсибилизаторов в фотодинамической терапии. Показано, что в модельных условиях в процессе фотоокисления триптофана добавление амфифильных полимеров увеличивает активность фотосенсибилизаторов разной структуры. Этот феномен, определяемый как полимерный эффект, обусловлен образованием комплексов

«амфифильный полимер – фотосенсибилизатор», предотвращающих обычно происходящую в водных растворах агрегацию фотосенсибилизаторов, что способствует в большей мере проявлению их фотосенсибилизирующей активности.

Присутствие ряда амфифильных полимеров повышает эффективность фотодинамического воздействия на опухолевые клетки в культуре, что позволяет в 10 и более раз уменьшить терапевтические дозы фотосенсибилизаторов. Аналогичный эффект наблюдается при ФДТ гнойных ран и осложненных ожогов с использованием фотодитазина и амфифильных полимеров.

#### СИСТЕМЫ ПОЛИМЕР – ПОРФИРИН

В патенте [43] предложены новые композиционные материалы, содержащие в качестве антибактериального агента добавку 5,10,15,20-тетракис(4*H*-гексилоксифенил)порфирина, и расширяющие спектр биоразлагаемых бактерицидных полимерных материалов на основе полилактида. Предложенные материалы проявляют близкий или более высокий в сравнении с ранее известными материалами уровень антибактериальной эффективности при меньшем количественном содержании антибактериального агента, а также характеризуются более высокой эластичностью и меньшей степенью кристалличности в сравнении с материалами, содержащими добавки металлопорфириновых комплексов.

В [44] рассмотрены нетканые волокнистые материалы на основе биodeградируемого полиэфира – поли-3-гидроксibuтирата (ПГБ) и комплекса тетрафенилпорфирина. Научный подход к решению проблемы создания высокоэффективных биополимерных волокнистых матриц с антисептическими свойствами, базируется на введении в структуру материала, получаемого методом волокнообразования в электростатическом поле из расплава природного биополимера - поли-3-гидроксibuтирата (ПГБ), бактерицидного агента – комплекс железа (III) с тетрафенилпорфирином (FeClTP) обладающего антимикробной и микробиологической активностью. Волокнистые материалы в данной работе являются новым классом полимерных модификаций биологически активных соединений с бактерицидными свойствами. Материалы были

получены в процессе электроформования (ЭФ) раствора полимера. Авторами показано, что внешнее воздействие и введение в полимерный раствор малых концентраций веществ и наночастиц различной химической природы оказывают существенное влияние на надмолекулярную структуру волокна.

Теплофизические характеристики определяли методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), а структуру аморфной фазы с помощью электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). Было установлено, что введение FeClTP в ПГБ приводит: во-первых, к росту степени кристалличности ПГБ, а во-вторых, к уплотнению аморфной фазы полимера при формировании волокна. Доля плотных областей при увеличении концентрации FeClTP возрастает.

Полученные в данной работе волокнистые материалы ПГБ – FeClTP являются новым классом полимерных модификаций биологически активных соединений с бактерицидными свойствами. Это на сегодняшний день активно развивающаяся отрасль химической технологии.

Авторы работы [45] получили новые пленочные композиционные материалы на основе полилактида и мезо-арилзамещенных порфиринов, содержащие алкоксильные боковые заместители. Описан синтез 5,10,15,20-тетраakis-(*n-n*-гексилоксифенил)-порфирина и 5,10,15,20-тетраakis-(*n-n*-гексадецилоксифенил)порфирина, а также ранее не рассмотренный синтез несимметричного 5-(4-пиридил)-10,15,20-трис-(4-*n*-гексадецилоксифенил)-порфирина. С помощью метода ДСК продемонстрировано снижение температуры плавления полилактида на 3–4°C и его степени кристалличности на 4–7% (при содержании порфирина 0.5 масс %) в зависимости от типа мезо-арилзамещенного порфирина. В электронных спектрах пленок прослеживаются полосы 400, 420 и 440 нм, соответствующие H-агрегатам порфириновых соединений. Методом ЭПР показано увеличение времени корреляции зонда в образцах композиционного материала по сравнению с чистым полилактидом.

В работе [46] рассматриваются амфифильные порфирины с биополимерами. Объекты исследования: цинковый металлопорфирин и водорастворимые эфиры целлюлозы: гидроксипропилцеллюлоза (ГОЭЦ), гидроксипропилцеллюлоза (ГОП), метилцеллюлоза (МЦ), натрийкарбоксиметилцеллюлоза (NaКМЦ), поливинилпироллидон (ПВП).

Полученные пленочные образцы проверяли на бактерицидность по отношению к штаммам стафилококка и кишечной палочки. Определение характера взаимодействия между цинковым комплексом порфирина ZnTPyP и полимером в водных растворах и пленках проводили с использованием УФ и ИК-спектроскопии.

Установлено, что при переходе от водных растворов цинкового комплекса порфирина к полимерным системам происходит снижение интенсивности аналитической полосы поглощения в электронных спектрах ZnTPyP при сохранении положения максимума. Благодаря способности металлопорфиринов к экстраординации эти соединения способны функционировать в составе биосистем и обеспечивать протекание важных процессов в живых организмах.

Водорастворимые катионные амфифильные порфирины обладают ярко выраженной антибактериальной активностью, а также противовирусной и противогрибковой активностью. В ходе испытаний все штаммы бактерий были уничтожены, если в пленке присутствовал цинковый металлопорфирин. Вероятно, причиной гибели бактерий стала адгезия бактериальных клеток на поверхности модифицированного композита. В результате повреждалась клеточная мембрана, происходит разрушение клетки, и бактерия погибает.

В работе [47] были получены несколько комплексов порфиринов алюминия в качестве катализаторов и комплекс порфиринов меди в качестве сокатализатора, которые использовали для полимеризации L-лактида (ПЛА), с целью повышения селективности получения нужного полилактида. Для повышения эффективности комплексов порфиринов при полимеризации подбирали подходящие лиганды.

Работа [48] связана с получением четырехзвездочного полилактида, где в качестве ядра используется оловянное порфириновое ядро. Звездчатый полимер был успешно синтезирован путем объемной полимеризации лактида с использованием

мезо-тетра(*n*-аминофенил)порфирина (ТАПП) в качестве инициатора и октаноата олова [Sn(Oct)<sub>2</sub>] в качестве катализатора в вакууме.

Фотоэлектронное исследование полимера по спектрам поглощения УФ-видимой спектроскопии показывает, что звездный ПЛА проявляет фотоэлектрические свойства порфирина олова.

В работе [49] получен и исследован материал на основе ПЛА и комплекса железа (III) с тетрафенилпорфирином (FeClTPP). В ходе исследования композиционного материала ПЛА – FeClTPP обнаружена способность лиганд влиять на молекулярно-массовое распределение полимера, которое варьируется в зависимости от лиганд.

Природные порфирины (хлорофиллы, геммы и др.) и большинство их синтетических аналогов, как правило, нерастворимы в воде. В то же время все природные металлокомплексы порфиринов осуществляют свои биологически важные функции в водных средах. Одним из способов придания растворимости тетрапиррольным макрогетероциклическим соединениям и их металлокомплексам, является их иммобилизация на водорастворимые полимеры.

В [50] работе исследован процесс иммобилизации медного комплекса 2-формил-5,10,15,20-тетрафенилпорфирина на поливинилового спирте (ПВС) в среде растворителей: ДМФА и его смеси с этиленгликолем.

ПВС представляет интерес среди синтетических нетоксичных и биосовместимых полимеров, используемых в качестве полимерных носителей биологически активных соединений, т.к. он обладает хорошей растворимостью в воде и имеет широкое окно прозрачности: от вакуумного ультрафиолета до инфракрасной области.

В результате было показано, что, варьируя средой реакции, соотношением реагентов и временем процесса, можно получать иммобилизаты с заданным содержанием металлокомплекса. Мольная степень иммобилизации (МСИ) и массовое содержание порфирина в иммобилизате определяется состоянием полимера в растворе и условиями проведения синтеза.

Создание новых водорастворимых порфириновых полимеров, обладающих антибактериальными

свойствами, сегодня актуально, поскольку эти вещества могут быть использованы в медицине и фармакологии.

В работе [51] рассмотрен бромпроизводный цинковый металлопорфирин и его иммобилизация с поливинилового спиртом (ПВС), а также исследование их антибактериальной активности в отношении кишечной палочки (*Escherichia coli*), грибковой инфекции (*Candida albicans*) и золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*).

Металлокомплексы порфирина получали реакцией комплексообразования дибромпроизводных порфирина с ацетатом цинка. Влияние синтезированных порфириновых полимеров на *Escherichia coli*, *Candida albicans* и *Staphylococcus aureus* исследовали диффузионным методом определения антибактериальной активности.

Исследование биологической активности водорастворимых иммобилизатов показало, что полимеры и полученные из них порфирин-цинковые (II) комплексы обладают антибактериальной активностью в отношении исследуемых культур. Значительное влияние на ингибирование данных культур оказывают иммобилизаты, содержащие цинк-2-формил-10,15-(4',4'-дибромфенил)-5,20-дифенилпорфирин.

В работе [52] показана успешная разработка новых асимметричных мезо-арилзамещенных порфиринов с олигомером в виде ПЭГ-заместителя.

Синтетические мезо-арилпорфирины как аналоги природных фотосенсибилизаторов представляют дополнительный интерес в качестве модельных соединений для изучения теоретических и инструментальных аспектов фотодинамической терапии (ФДТ) злокачественных опухолей.

Амфифильный полимер полиэтиленгликоль (ПЭГ) широко используется в медицинских целях из-за его низкой токсичности, неиммуногенности, растворимости как в водной среде, так и в органических растворителях, «невидимости» для молекулярной фагоцитарной системы и опсонизирующих белков.

Гидроксифенилпорфирины с высшими алкильными заместителями могут быть легко интегрированы в мембранные структуры (например, ми-

целлы, липосомы). Поэтому синтез амфифильных несимметрично замещенных гидроксифенилпорфиринов, содержащих полиэтиленоксидные группы и высшие алкильные остатки, представляет практический интерес для разработки эффективных лекарственных средств и диагностических препаратов.

Порфирины с олиго- и ПЭГ-остатками и гидроксильной группой наиболее целесообразно получать в водной мицеллярной среде.

Конструкция порфиринов в виде фотосенсибилизаторов с микробной активностью ФДТ широко изучена в основном с целью разработки катионных комплексов из-за хорошего взаимодействия с клеточной мембраной. Разработка нейтральных или анионных порфиринов, независимо от их эффективности для получения активных форм кислорода, не получает большого внимания из-за их низкого взаимодействия на мембране.

В работе [53] авторы рассматривали взаимодействие комплексов мезо-тетра-(4*N*-оксиэтилпиридил) порфирина (ТОЕРуР4) с различными концентрациями тРНК. Рассмотрены их спектры и механизм связывания.

Целью работ [54, 55] является получение композиционных материалов на основе биоразлага-

емого полимера полилактида (ПЛА) и комплекса хлорида марганца (III) с тетрафенилпорфирином (ПЛА-МnСiТФП). Также были оценены антибактериальные свойства композитов с различными культурами микроорганизмом (табл. 6).

Согласно проведенному эксперименту, антибактериальный эффект сильнее проявляется в композициях с содержанием МnСiТФП 1.5 и 2.0 масс %.

Были получены электронные спектры композитов ПЛА-МnСiТФП (рис. 11). На спектрах хорошо видна полоса Соре (420–425 нм). Расширенная форма полосы говорит о наличии в композите областей с более высокими локальными концентрациями марганецсодержащего металлического комплекса. В то же время образования молекулярных агрегатов с собственными полосами поглощения не наблюдалось.

Этот факт имеет важное значение для практического применения композитов на основе порфирина в биомедицине. Комплексы переходных металлов в мономолекулярной форме обладают каталитической активностью в образовании радикальных форм кислорода, тогда как агрегаты порфирина неактивны. Кроме того, электронные спектры композитов указывали на нали-

**Таблица 6.** Жизнеспособность культур микроорганизмов на полимерном материале ПЛА–МnСiТФП

Наименование тест-культуры	Количество жизнеспособных микроорганизмов, КОЕ/мл		
	исходная тест-культура	опытный образец	контрольный образец
Содержание МnСiТФП равно 0.5 масс %			
<i>S. aureus</i> p 209	$2.1 \times 10^4$	$1.8 \times 10^3$	$7.4 \times 10^3$
<i>E. coli</i> 1257	$1.8 \times 10^4$	$< 1 \times 10^2$	$9.1 \times 10^3$
<i>S. typhimurium</i>	$2.2 \times 10^4$	$1.3 \times 10^3$	$6.2 \times 10^3$
1.5 масс %			
<i>S. aureus</i> p 209	$2.0 \times 10^4$	$1.6 \times 10^3$	$7.1 \times 10^3$
<i>E. coli</i> 1257	$1.8 \times 10^4$	$< 1 \times 10^2$	$8.8 \times 10^3$
<i>S. typhimurium</i>	$2.0 \times 10^4$	$1.0 \times 10^3$	$6.4 \times 10^3$
2.0 масс %			
<i>S. aureus</i> p 209	$2.0 \times 10^4$	$1.3 \times 10^3$	$7.2 \times 10^3$
<i>E. coli</i> 1257	$1.8 \times 10^4$	$< 1 \times 10^2$	$8.3 \times 10^3$
<i>S. typhimurium</i>	$2.2 \times 10^4$	$1.0 \times 10^3$	$6.1 \times 10^3$

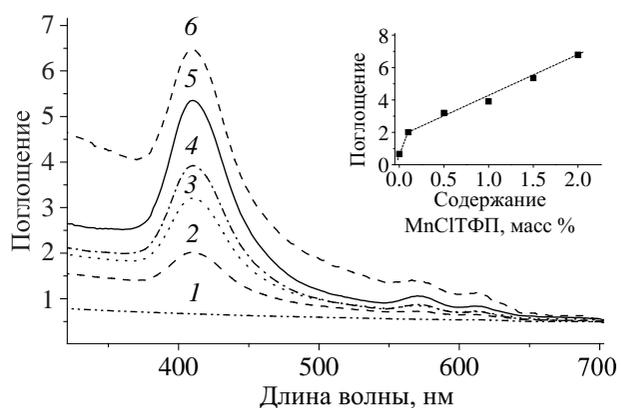
чие фазовых включений порфирина в матрице ПЛА.

В дальнейшем в системах порфирин-полимер следует изучить помимо антибактериальной активности при темном свете, также и антибактериальную активность на белом свете.

В работе [56] рассмотрена проблема использования природных пигментов – хлорофилла, протопорфирина и их производных в качестве экологически чистых красителей нового поколения, более безопасных, чем применяемые синтетические красители на основе аренов. В ходе проведенного эксперимента выяснилось, что изученные красители проявляют незначительное химическое сродство к целлюлозным волокнам, вследствие чего образцы ткани слабо окрашены. Это результат невысокого химического сродства  $\pi$ -системы и групп  $-\text{COOR}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $>\text{C}=\text{O}$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ , алкилов,  $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$  к функциональным группам целлюлозы ( $-\text{O}-$ ,  $-\text{OH}$ ), а также низкой способности крупных макроциклических  $\pi$ -систем (хлоринов, порфиринов, фталоцианинов) проникать в глубь хлопкового волокна.

Сильное сродство хлорофилловых красителей к белковому волокну (шелку, шерсти) при последующей обработке солями d металлов можно объяснить двумя причинами: высокой доступностью макромолекул шерсти для плоских  $\pi$  систем красителей; последующим депротонированием хлоринов и их комплексообразованием, в результате чего в координационной сфере иона металла оказались и краситель, и функциональные группы волокна ( $-\text{NH}_2$ ,  $\text{COO}^-$ ,  $-\text{CONH}-$ ).

Одна из важнейших реакций, в которую вступают комплексы порфиринов – металлообмен. Именно это рассмотрено в работе [57]. Несмотря на многочисленные исследования реакций переметаллирования металлопорфиринов, вопросы кинетики и механизма этих реакций, а также закономерностей их протекания и роли растворителя остаются неясными. Поскольку реакции обмена ионов металлов в комплексных соединениях используются при изотопном обмене, для изучения порядка устойчивости комплексов с теми лигандами, которые не удается охарактеризовать константами устойчивости, при конструировании металлических кластеров и металлоорганических сое-



**Рис. 11.** Электронные спектры поглощения образцов ПЛА (1) и ПЛА – MnClTPP с содержанием MnClTPP 0.1 (2), 0.5 (3), 1.0 (4), 1.5 (5) и 2.0 (6) масс %. На вставке – зависимость поглощения от содержания MnClTPP в образцах ПЛА

динений, в синтезе координационных соединений, в медицине в качестве противоядий цианидных соединений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщены сведения о порфириновых соединениях, рассмотрены различные классы порфиринпроизводных систем, отмечена перспективность синтетических порфиринов, их роль в фотодинамической терапии и создании композиционных материалов с антибактериальными свойствами на их основе, с последующим исследованием этих свойств.

Основными причинами модификации порфириновых соединений являются достижение их большей растворимости и повышение каталитической активности. Рассмотрены синтезы синтетических порфиринов и звездообразных полимеров как новых и перспективных соединений, с целью использования их в фотодинамической терапии. Обнаружено, что водорастворимые сополимеры акрилового ряда обладают хорошей стабильностью растворов и стойкостью к действию атмосферы и бактерий. Синтез звездообразных полимеров зарекомендовал себя как материал с большим потенциалом для использования в системах доставки лекарств.

Исследования многих авторов на тему металлокомплексов порфирина показали, что необходимые свойства порфириновых соединений могут быть оптимизированы выбором центрального

атома металла и периферийных заместителей у порфиринов, а также подбором соответствующего полимера – носителя. Порфириновые комплексы палладия продемонстрировали более высокую эффективность генерации АФК по сравнению со свободноосновными порфиринами, вероятно, за счет эффекта тяжелого атома. Интересен пример, где отдельные частицы Au и отдельные частицы  $\text{PF}_6$  не проявляют эффективных фототермических эффектов, в то время как в виде ядра-оболочки наночастицы  $\text{PF}_6$ -Au могут быть подходящим материалом для разработки эффективных систем доставки, благодаря высокой продукции синглетного кислорода и тепла.

Порфирины – перспективные соединения для фотодинамической антимикробной химиотерапии. Было проведено исследование в области конъюгирования порфиринов с наночастицами. Используя преимущества малого размера порфиринов и конъюгатов порфирин-наночастицы, фотосенсибилизаторы могут прикрепляться к бактериальной клеточной стенке через процесс самосборки, что приводит к гибели клеток.

Закрепление порфирина на полимере-носителе дает ряд преимуществ, которые отсутствуют при применении несвязанных порфиринов. Был получен новый класс полимерной модификации биологически активных соединений с бактерицидными свойствами на основе полигидроксипропаната и комплекса порфирина с железом. В процессе исследования авторы смогли увидеть существенное влияние порфирина на надмолекулярную структуру полимерной матрицы. Установлено, что введение  $\text{FeCl}_3$  в ПГБ приводит к росту степени кристалличности ПГБ и к уплотнению аморфной фазы полимера при формировании волокна.

Активно исследуется влияние порфиринов различного строения на структуру и свойства другого полиэфира медицинского назначения – полилактида. В работах, где порфирин иммобилизован в матрицу полилактида, показана антибактериальная активность порфиринполимерных систем. Существует направление по разработке микрокапсул на основе ПЛА и порфирина, которое является перспективным в области создания новых материалов медицинского назначения.

Исследования в области химии порфиринов и порфиниполимеров продолжаются, а значит будут появляться новые вещества и системы с улучшенными свойствами для потенциального внедрения.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Захаров Максим Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2064-9208>

Тертышная Юлия Викторовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8886-4513>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Celli J.P., Spring B.Q., Rizvi I., Evans C.L., Samkoe K.S., Verma S., Pogue B.W., Hasan T. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2795. doi 10.1021/cr900300p
2. Ethirajan M., Chen Y., Joshi P., Pandey R.K. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 340. doi 10.1039/B915149B
3. Chang H.H., Cohen T., Grad Y.H., Hanage W.P., O'Brien T.F., Lipsitch M. *Microbiol. Mol. Biol.* **2015**, *79*, 101–116. doi 10.1128/MMBR.00039-14
4. Kumarasamy K.K., Toleman M.A., Walsh T.R., Bagaria J., Butt F., Balakrishnan R., Chaudhary U., Doumith M., Giske C.G., Irfan S. *Lancet Infect. Dis.* **2010**, *10*, 597–602. doi 10.1016/S1473-3099(10)70143-2
5. Oneill J. *Rev. Antimicrob. Resist.* **2014**, *1*, 1–16.
6. Hamblin M.R., Jori G. *J. Chem. Soc.* **2011**, 11.
7. Fleitas O., Franco O.L. *Front. Microbiol.* **2016**, *7*, 381. doi 10.3389/fmicb.2016.00381
8. Boyle-Vavra S., Labischinski H., Eber C.C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 280–287.
9. Roland K.L., Esther C.R., Spitznagel J.K. *Bacteriol.* **1994**, *176*, 589–597.
10. Harder K.J., Nikaido H., Matsushashi M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1981**, *20*, 549–552.
11. Park Y.S., Lee H.B., Chin S. *Hosp. Infect.* **2011**, *79*, 54.
12. Поздеев О.К. *Медицинская микробиология.* **2010**, *768*, 6. [Pozdeyev O.K. *Med. Mikrobiol.* **2010**, *768*, 6.]
13. Wainwright M. *Antimicrob. Chemother.* **1998**, *42*, 13–28.
14. Mesquita M.Q., Dias C.J., Neves M.G.P.M.S., Almeida A., Faustino M.A.F. *Molecules.* **2018**, *23*, 2424. doi 10.3390/molecules23102424
15. Vera D.M., Haynes M.H., Ball A.R., Dai T., Astrakas C., Kelso M. J., R Hamblin M., P Tegos G.

- Photochem. Photobiol.* **2012**, 88, 499–511. doi 10.1111/j.1751-1097.2012.01087.x
16. Santin G.C., Oliveira D.S.B., Galo R., Borsatto M.C., Coron S.A.M. *Transfus. Apher. Sci.* **2014**, 824538. doi 10.1155/2014/824538
17. Wardlaw J.L., Sullivan T.J., Lux C.N., Austin F.W. *Vet.* **2012**, 192, 374. doi 10.1016/j.tvjl.2011.09.007
18. de Melo W.C.M.A., Avci P., de Oliveira M.N., Gupta A., Vecchio D., Sadasivam M., Chandran R., Huang Y.-Y., Yin R., Perussi L.R., Tegos G.P., Perussi J.R., Dai T., Hamblin M.R. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* **2013**, 11, 669–693. doi 10.1586/14787210.2013.811861
19. Ferreyra D.D., Reynoso E., Cordero P., Spesia M.B., Alvarez M.G., Milanese M.E., Durantini E.N. *Photochem Photobiol B.* **2016**, 158, 243–251. doi 10.1016/j.jphotobiol.2016.02.021
20. Rajora M.A., Lou J.W.H., Zheng G. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 6433–6469. doi 10.1039/C7CS00525C
21. Josefsen L.B., Boyle W. *Theranostics.* **2012**, 2, 916–966. doi 10.7150/thno.4571
22. Habermeyer B., Guillard R. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2018**, 17, 1675–1690. doi 10.1039/C8PP00222C
23. Basso G., Cargnelutti J.F., Oliveira A.L., Acunha T.V., Weiblen R., Flores E.F., Iglesias B.A. *J. Porphyr. Phthalocyanines.* **2019**, 23, 1041–1046. doi 10.1142/S1088424619500767
24. Lopes L.Q.S., Ramos A.P., Copetti P.M., Acunha T.V., Iglesias B.A., Santos R.C.V., Machado A.K., Sagrillo M.R. *Microb. Pathog.* **2019**, 128, 47–54. doi 10.1016/j.micpath.2018.12.038
25. Moghnie S., Tovmasyan A., Craik J., Batinic-Haberle I., Benov L. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2017**, 16, 1709–1716. doi 10.1039/c7pp00143f.
26. Lucky S.S., Soo K.C., Zhang Y. *Chem Rev.* **2015**, 115, 1990–2042. doi 10.1021/cr5004198
27. Койфман О.И., Агеева Т.А. *Высокомолек. соед.* **2004**, 46, 2187–2215. [Koifman O.I., Ageeva T.A. *Polym. Sci.* **2004**, 46, 2187–2215.]
28. Wang F., Ding K., Wu F. *Dyes Pigm.* **2011**, 91, 199–207. doi 10.1016/j.dyepig.2011.03.008
29. Zoltan T., Vargas F., Lopez V., Valery C., Carlos R., Alvaro H.R. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2015**, 135, 747–756. doi 10.1016/j.saa.2014.07.053
30. Полевая Ю.П. Автореф. дис. ... канд. хим. наук. М. **2014**.
31. Иванова Ю.Б., Семейкин А.С., Пуховская С.Г., Мамардашвили Н.Ж. *ЖОРХ.* **2019**, 55, 1888–1894. [Ivanova Yu.B., Semeykin A.S., Pukhovskaya S.G., Mamardashvilia N.J. *J. Org. Chem.* **2019**, 55, 1878–1883.] doi 10.1134/S0514749219120115
32. Dai X.-H., Wang Z.-M., Gao L.-Y., Pan J.-M., Wang X.-H., Yan Y.-S., Liu D.-M. *New J. Chem.* **2014**, 38, 3569–3578. doi 10.1039/C3NJ01621H
33. Dai X.-H., Wang Z.-M., Liu W., Dong C.-M., Pan J.-M., Yuan S.-S., Yan Y.-S., Liu D.-M., Sun L. *Colloid. Polym. Sci.* **2014**, 292, 2111–2122. doi 10.1007/s00396-014-3244-6
34. Dai X.-H., Hua J., Cai M.-H., Wang H., Zhou Z.-P., Pan J.-M., Wang X.-H., Yan Y.-S., Liu D.-M., Sun L. *React. Funct. Polym.* **2015**, 89, 9–17. doi 10.1016/j.reactfunctpolym.2015.02.002
35. Dai X.-H., Wang Z.-M., Pan J.-M., Wang X.-H., Yan Y.-S., Liu D.-M. *New J. Chem.* **2014**, 38, 3569–3578. doi 10.1039/c3nj01621h
36. da Silveira C.H., Viviane V., Clericib D.J., Santos R.C.V., Iglesias B.A. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* **2020**, 31. doi 10.1016/j.pdpdt.2020.101920
37. Шлеева М.О., Савицкий А.П., Никитушкин В.Д., Соловьёв И.Д., Трутнева К.А., Керученко Я.С., Капрельянц А.С. *Прикл. биохим. микробиол.* **2020**, 56, 242–249. [Shleeva M.O., Savitsky A.P., Nikitushkin V.D., Soloviev I.D., Trutneva K.A., Keruchenko Ya.S., Kaprelyants A.S. *Appl. Biochem. Microbiol.* **2020**, 56, 285–291.] doi 10.1134/S000368382003014X
38. Kurupparachchi M., Savoie H., Lowry A., Alonso C., Boyle R.W. *Mol. Pharm.* **2011**, 8, 920–931. doi 10.1021/mp200023y
39. Chen R.-J., Chen P.-C., Prasannan A., Vinayagam J., Huang C.-C., Chou P.-Y., Weng C.-C., Tsai H.C., Lin S.-Y. *Mat. Sc. Eng.* **2016**, 63, 678–685. doi 10.1016/j.msec.2016.03.034
40. Jia T., Baoxuan H., Mian H.N., Weian Z. *Coordi. Chem. Rev.* **2020**, 420, 213410. doi 10.1016/j.ccr.2020.213410
41. Копылов А.С., Савко М.А., Зархина Т.С., Ловская Д.Д., Лебедев А.Е., Меньшутина Н.В., Соловьева А.Б. *Сборник тезисов «Сверхкритические флюиды (СКФ): фундаментальные основы, технологии, инновации»*. Сочи, **2017**, 91–92. [Kopylov A.S., Savko M.A., Zarkhina T.S., Lovskaya D.D., Lebedev A.E., Menshutina N.V., Solovyova A.B. *Abstracts of Papers “Supercritical fluids (SCF): fundamentals, technologies, innovations”*. Sochi, **2017**, 91–92.]
42. Соловьева А.Б., Аксенова Н.А., Толстых П.И., Глаголев Н.Н., Мелик-Нубаров Н.С., Иванов А.В., Волков В.И., Черняк А.В., Систер В.Г. *Лазерная медицина.* **2012**, 16, 9–15. [Solovyova A.B., Aksenova N.A., Tolstykh P.I., Glagolev N.N., Melik-Nubarov N.S., Ivanov A.V., Volkov V.I., Chernyak A.V., Sister V.G. *Laser Med.* **2012**, 16, 9–15.]

43. Тертышная Ю.В., Жданова К.А., Захаров М.С., Брагина Н.А. Пат. RU 2752860 C1 (2021). РФ.
44. Ольхов А.А., Тюбаева П.М., Староверова О.В., Карпова С.Г., Лобанов А.В., Иорданский А.Л. *Сборник материалов «Физика волокнистых материалов: структура, свойства, наукоемкие технологии и материалы (Smartex)»*. 2017, 1, 81–84. [Ol'khov A.A., Tyubayeva P.M., Staroverova O.V., Karpova S.G., Lobanov A.V., Iordanskii A.L. *Physics of fibrous materials: structure, properties, high-tech technologies and materials (Smartex)*. 2017, 1, 81–84.]
45. Тертышная Ю.В., Захаров М.С., Жданова К.А., Брагина Н.А. *Высокомолек. соед. Сер. Б*. 2021, 63, 521–530. [Tertyshnaya Yu.V., Zakharov M.S., Zhdanova K.A., Bragina N.A. *Polym. Sci. Ser. B*. 2021, 63, 905–914.] doi 10.31857/S2308113921060280
46. Алексеева О.В., Багровская Н.А., Пуховская С.Г., Вершинина И.А. *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол.* 2012, 55, 71–74. [Alekseeva O.V., Bagrovskaya N.A., Pukhovskaya S.G., Vershinina I.A. *Izv. Vuzov, Ser. Khim. i Khim. Tekhnol.* 2012, 55, 71–74.]
47. Li D., Gao B., Duan Q. *J. Biomat. Sci., Polymer Ed.* 2019, 30, 10. doi 10.1080/09205063.2019.1605867
48. Li J.-z., Jiang F., Wan X.-b. *Acta Polym. Sin.* 2012, 1314–1318. doi 10.3724/SP.J.1105.2012.12054
49. Тертышная Ю. В., Хватов А. В., Лобанов А. В. *Хим. физ.* 2017, 36, 53–58. [Tertyshnaya Yu. V., Khvatov A.V., Lobanov A.V. *Russ. J. Phys. Chem.* 2017, 11, 828–832.] doi 10.31857/S0207401X20110138
50. Алопина Е.В., Агеева Т.А., Койфман О.И. *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол.* 2011, 54, 81–85. [Alopina E.V., Ageeva T.A., Koifman O.I. *Izv. Vuzov, Ser. Khim. i Khim. Tekhnol.* 2011, 54, 81–85.]
51. Печникова Н.Л., Алопина Е.В., Кузнецов О.Ю. Агеева Т.А., Койфман О.И. *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол.* 2017, 60, 52–59. [Pechnikova N.L., Alopina E.V., Kuznetsov O.Yu. Ageeva T.A., Koifman O.I. *Izv. Vuzov, Ser. Khim. i Khim. Tekhnol.* 2017, 60, 52–59.]
52. Жданова К.А., Черепанова К.С., Брагина Н.А., Миронов А.Ф. *Макрогетероциклы*. 2016, 9, 169–174. [Zhdanova K.A., Cherepanova K.S., Bragina N.A., Mironov A.F. *Macroheterocycles*. 2016, 9, 169–174.] doi 10.6060/mhc160423z
53. Аршакова С.Г., Плохих А.В. *Биол. науки, Наукосфера*. 2020, 12, 1–5. [Arshakova S.G., Plokhikh A.V. *Biol. Sci., Sciencosphere*. 2020, 12, 1–5.]
54. Тертышная Ю. В., Лобанов А. В., Хватов. А. В. *Хим. физ.* 2020, 39, 52–57. [Tertyshnaya Yu.V., Khvatov A.V., Lobanov A.V. *Russ. J. Phys. Chem.* 2020, 14, 1022–1027.] doi 10.31857/S0207401X20110138
55. Tertyshnaya Yu.V., Lobanov A.V., Karpova S.G., Pantyukhova P.V. *J. Mol. Liq.* 2020, 302, 112176. doi 10.1016/j.molliq.2019.112176
56. Звездина С.В., Березин М.Б., Березин Б.Д. *Коорд. хим.* 2010, 36, 717–720. [Zvezdina S.V., Berezin M.B., Berezin B.D. *Russ. J. Coord. Chem.* 2010, 36, 717–720.]
57. Звездина С.В., Березин М.Б., Березин Б.Д. *Коорд. хим.* 2010, 36, 925–929. [Zvezdina S.V., Berezin M.B., Berezin B.D. *Russ. J. Coord. Chem.* 2010, 36, 925–929.]

# Porphyrins and Porhyrin Polymers: Synthesis, Structural Features, Prospects of Application

M. S. Zakharov<sup>a,\*</sup> and Y. V. Tertyshnaya<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences,  
ul. Kosygina, 4, Moscow, 119334 Russia

<sup>b</sup> Plekhanov Russian University of Economics, Stremyanniy per., 36, Moscow, 117997 Russia  
\*e-mail: Imbapason@yandex.ru

Received June 30, 2022; revised July 10, 2022; accepted July 11, 2022

The review covers works on the synthesis of porphyrins, including amphiphilic star-shaped ones, which are attracting more and more attention of synthetic scientists. The potential of various types of porphyrins, metalloporphyrins and their derivatives as photosensitizers in photodynamic therapy is discussed. The relationship between the structure of porphyrins and their antimicrobial activity is shown. Polymer-porphyrin systems based on biodegradable polyesters and tetraphenylporphyrins immobilized in their matrix are considered as promising composite materials with bactericidal properties.

**Keywords:** porphyrin, photodynamic therapy, polymers, photosensitizer, reactive oxygen species

УДК 547.831.3

# РЕАКЦИЯ ПОВАРОВА В СИНТЕЗЕ N-ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ТЕТРАГИДРОХИНОЛИНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ

© 2023 г. Р. М. Лиманцева\*, Р. Г. Савченко, В. Н. Одинокоев, А. Г. Толстикоев

*Институт нефтехимии и катализа РАН – обособленное структурное подразделение  
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,  
Россия, 450075 Уфа, просп. Октября, 141  
\*e-mail: shaki-regina@yandex.ru*

Поступила в редакцию 16.05.2022 г.

После доработки 25.05.2022 г.

Принята к публикации 27.05.2022 г.

Обзор посвящен анализу данных по синтезу биологически активных тетрагидрохинолиновых производных, базирующегося на реакции Поварова и её трехкомпонентной модификации за последние 8 лет.

**Ключевые слова:** реакция Поварова, тетрагидрохинолины, N-полициклы, трехкомпонентная циклоконденсация, основания Шиффа

**DOI:** 10.31857/S0514749223070029, **EDN:** HSBTGA

## ВВЕДЕНИЕ

1. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ ОСНОВАНИЙ ШИФФА С  $\alpha,\beta$ -НЕНАСЫЩЕННЫМИ ЭФИРАМИ
2. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ ОСНОВАНИЙ ШИФФА С ЕНАМИНАМИ И ЕНАМИДАМИ
3. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ ОСНОВАНИЙ ШИФФА С ЦИКЛОПЕНТАДИЕНОМ И ДРУГИМИ ОЛЕФИНАМИ

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

### ВВЕДЕНИЕ

Полизамещенные тетрагидрохинолины являются важными представителями биологически активных азотсодержащих гетероциклов, входящих в структуру многих природных метаболитов и синтетических фармакологических средств [1, 2]. Выявлено, что такого рода соединения обладают противовоспалительными [3], противоопухолевыми [4–6], противотуберкулезными [7, 8], противогрибковыми [9, 10], антибактериальными [11–14] и анти-ВИЧ [10] свойствами. Кроме того,

они находят применение в качестве лигандов для асимметрического синтеза, красителей, антиоксидантов и ингибиторов коррозии [1, 2].

Вследствие практической важности синтез тетрагидрохинолиновых производных остается весьма актуальной областью исследования, а химическая модификация каркасов тетрагидрохинолинов (ТГХ) является эффективным подходом при разработке лекарств.

В 1965 г. Поваров разработал уникальный подход к синтезу замещенных хинолинов, заклю-

чающийся в формальном [4+2]-циклоприсоединении ароматических оснований Шиффа (иминов) к электронообогатенным олефинам при катализе кислотами Льюиса или Бренстеда [15]. В последние годы широкое распространение получила одностадийная (минуя стадию получения имиона) трехкомпонентная модификация реакции Поварова, позволяющая существенно упростить синтез разнообразно замещенных тетрагидрохинолинов [16].

Настоящий литературный обзор посвящен анализу данных по синтезу биологически активных тетрагидрохинолиновых производных, базирующегося на реакции Поварова и её трехкомпонентной модификации за последние 8 лет.

### 1. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ ОСНОВАНИЙ ШИФФА С $\alpha,\beta$ -НЕНАСЫЩЕННЫМИ ЭФИРАМИ

Циклические виниловые эфиры являются одними из наиболее часто используемых диенофилов в реакции Поварова для синтеза новых тетрагидрохинолиновых производных. 2,3-Дигидрофуран и 3,4-2*H*-дигидропиран вступают в реакцию Поварова с основаниями Шиффа, в результате которой в одну стадию образуются соответствующие фууро[3,2-*c*]- и пирано[3,2-*c*]тетрагидрохинолины с тремя асимметрическими центрами. При использовании в качестве катализаторов протонных кислот или кислот Льюиса [1, 2, 16] обычно образуются *цис*- и *транс*-изомеры (или *эндо*/*экзо*-изомеры по отношению к H<sup>4a</sup> и H<sup>5</sup>) (рис. 1), которые могут быть легко разделены колоночной хроматографией на силикагеле.

Тетрагидрохинолиновые производные с фурановым и пирановым фрагментами широко распространены в природе и обладают обширным спектром биологической активности [1, 2, 17]. Значительный объем работ последних лет посвящен поиску эффективных катализаторов для трехкомпонентной реакции Поварова между ариламинами, бензальдегидами и циклическими виниловыми эфирами [18–26]. Среди них: (трифенилметил)тетрафторборат (TrBF<sub>4</sub>) [18], Fe<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>·xH<sub>2</sub>O [19], Sn-PILC (столбчатые межслойные глины) [20], NbCl<sub>5</sub> [21], церийаммоний нитрат (CAN) [22], CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O/NaI [23], Al(OTf)<sub>3</sub> [24], феррит цинка

[ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>] [25] и UiO-66 (металл-органический комплекс терефталата циркония) [26].

Эффективный метод синтеза производных алкалоида юлолидина **1**, **2** предложили авторы [27] на основе одnoreакторной трехкомпонентной реакции Поварова ариламинов, формальдегида и 2,3-дигидрофурана в условиях микроволнового излучения с использованием каликс[4]арена *n*-сульфоновой кислоты **3** в качестве катализатора. Эффективность метода подтверждена хорошими выходами (45–96%) целевых продуктов и умеренной диастереоселективностью (*транс*/*цис* = 68:32) (схема 1). Была установлена возможность повторного использования катализатора **3** (до пяти раз) с небольшим снижением каталитической активности.

Позднее исследователи [28] модифицировали данный подход к синтезу производных юлолидинов с использованием каликс[4]арена *n*-сульфоновой кислоты на кремнеземной основе в качестве многоазового гетерогенного катализатора в отсутствие растворителя и под действием микроволнового излучения. Метод позволил получить целевые юлолидины **1**, **2** с небольшим увеличением выхода (58–97%), но с более низкой диастереоселективностью (*транс*/*цис*, 51:46).

Использование каликс[4]арен *n*-сульфоновой кислоты **3** в трехкомпонентной реакции Поварова между ароматическими анилинами и двумя эквивалентами 2,3-дигидрофурана приводила к преимущественному образованию *цис*-фурано[3,2-*c*]-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов **4** (*dr* до 69%) (схема 2) [29]. Реакция проводилась в воде при 70°C в течение 5 ч, а наилучшие выходы были получены для анилина (95%) и его *n*-галогензамещенных производных – F (94%), Cl (93%), Br (93%), I (85%).

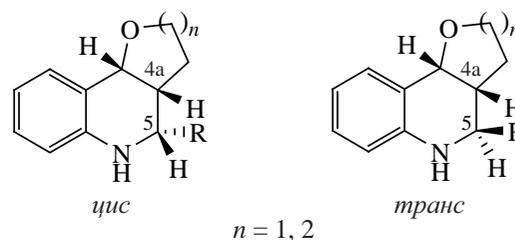
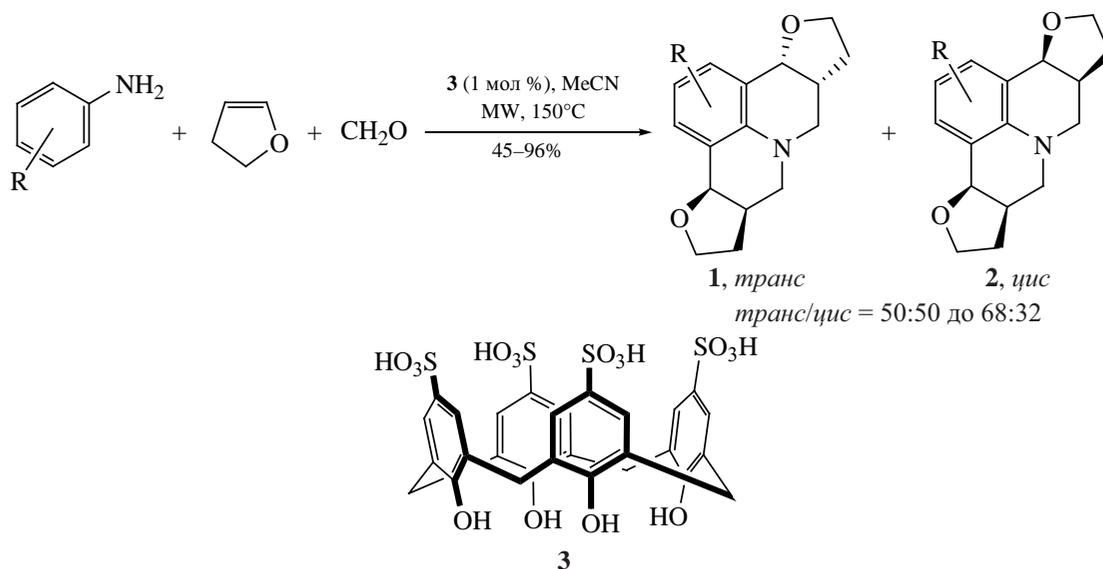


Рис. 1. Диастереомеры фууро[3,2-*c*]- и пирано[3,2-*c*]тетрагидрохинолинов

Схема 1



R = H, Me, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, OMe, CN, CO<sub>2</sub>Bu, SCH<sub>3</sub>, Ph, OPh, Cl, Br, F, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>.

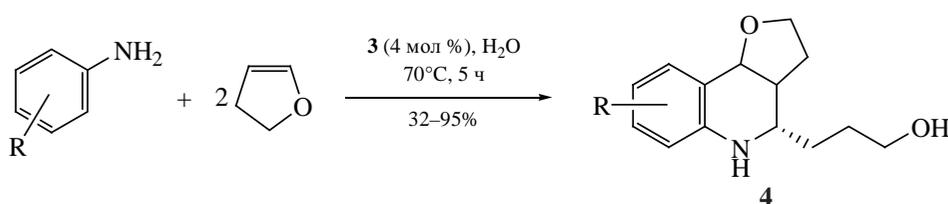
Бидентатная соль бис-иодид бензимидазолия **5** оказалась эффективным катализатором реакции Поварова иминов, полученных из арилальдегидов и анилинов с 2,3-дигидрофураном, *N*-винил-2-пирролидоном и 2,3-дигидропирролом в качестве диенофилов (схема 3) [30]. Реакция проводилась при комнатной температуре в присутствии 1 мол % катализатора с выходом (62–93%) целевых продуктов **6** и соотношением диастереомеров *цис/транс* от 55:45 до 98:2. Замена атомов йода в катализаторе на атомы брома или хлора приводила к значительному снижению выхода циклоаддуктов.

Достаточно новым и малоизученным катализатором синтеза 1,2,3,4-тетрагидрохинолинов в реакции Поварова, является хелкват HQ-5 (спиралевидное конденсированное *N*-полиароматическое соединение) **7** [31]. Реакция между *N*-арилимином и олефинами (5-метил-2,3-дигидрофуран, 3,4-ди-

гидропиран, *трет*-бутил 2,3-дигидро-1*H*-пиррол-1-карбоксилат, 1-винилпирролидин-2-он, 1-винилазепан-2-он, *N*-винилкарбамат, инден) в присутствии каталитических количеств **7** приводила к соответствующим 1,2,3,4-тетрагидрохинолинам **8**, **9** с выходами 41–95% и диастереоселективностью *цис/транс* от 34:66 до 100:0 (схема 4). Стоит отметить, что при взаимодействии 3,4-дигидропиррана и *N*-арилимина мажорным продуктом является *цис*-изомер **10**, а *транс*-диастереомер **11** был выделен в виде смеси 1:1 с побочным продуктом возможной тримеризации исходного 3,4-дигидропиррана – додекагидродипиранохроменом (схема 4).

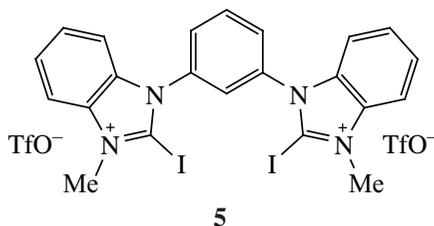
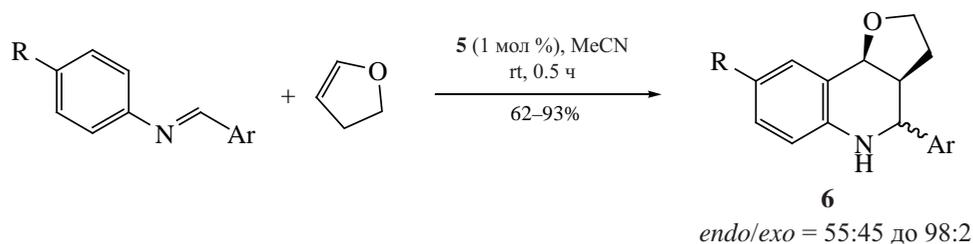
В дополнение к классическим катализаторам реакции Поварова (кислотам Льюиса и Бренстеда) было обнаружено, что некоторые биоферменты, такие как  $\alpha$ -химотрипсин, выделенный из поджелудочной железы крупнорогатого скота, также

Схема 2



R = H, 4-CH<sub>3</sub>, 4-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 4-F, 4-Cl, 4-Br, 4-I, 2-NO<sub>2</sub>, 3-NO<sub>2</sub>, 4-NO<sub>2</sub>, 3-CF<sub>3</sub>, 4-CF<sub>3</sub>, 2-OCH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>3</sub>, 4-OCH<sub>3</sub>, 4-OPh, 4-OCF<sub>3</sub>, 4-SCH<sub>3</sub>.

Схема 3



R = H, Me, OMe, Cl;

Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-NO<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Me, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OMe, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

запускают трехкомпонентную реакцию Поварова [32]. Этот фермент проявил себя эффективным катализатором реакции между ариламинами, ароматическими альдегидами и 3,4-дигидропираном или 2,3-дигидрофураном в среде ацетонитрил-вода, давая соответствующие 1,2,3,4-ТГХ **12**, **13** с выходами 66–83% и высокой диастереоселективностью (*транс/цис* до 92:8) (схема 5). Авторы полагают, что активный центр в  $\alpha$ -химотрипсине, содержащий кислотные остатки аспартата, гистидина и серина, является катализирующим агентом в реакции Поварова.

Влияние природы катализатора и заместителей в альдегиде на диастереоселективность образующихся тетразамещенных гексагидропирано[3,2-*c*]-хинолинов **14**, **15** в трёхкомпонентной реакции Поварова между анилинами, бензальдегидами и 3,4-дигидропираном в присутствии кислот Льюиса (трифлаты Sc и Yb, InCl<sub>3</sub>, TiCl<sub>4</sub>, FeCl<sub>3</sub>) и Бренстеда (BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, трифторуксусная кислота, 4-NO<sub>2</sub>PhA, трифторметансульфоная кислота HOTf, TMSCl) были изучены в работе [33] (схема 6).

Установлено, что кислотные катализаторы Льюиса дают более высокую *эндо*-диастереоселективность, чем протонные кислоты Бренстеда (трифторуксусная, 4-нитрофталева и трифторметансульфоная кислоты). Объемные *орто*- и *диорто*-замещенные ариальдегиды увеличивали *экзо*-диастереоселективность реакции, а замена трифторуксусной кислоты на катализатор

TMSCl приводила к повышению выхода реакции Поварова, сохраняя высокую *экзо*-диастереоселективность.

С целью получения новых биологически активных производных ТГХ велись работы по вовлечению в реакцию Поварова новых аминных субстратов. Авторы [34] синтезировали серию октагидрофуро[3,2-*c*]пирроло[1,2-*a*]хинолиновых производных **16**, **17** из гомопротаргильных ариламинов и циклических виниловых эфиров в присутствии катализатора Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и Cu(OTf)<sub>2</sub> в анизоле при 60°C (схема 7). Согласно предложенной схеме генерированный *in situ* промежуточный циклоенамин **A** изомеризуется в катион иминия **B**, который взаимодействует с олефинами с образованием целевых продуктов **16**, **17** с выходами 38–80% и диастереоселективностью *эндо/экзо* до 25:1.

Взаимодействием гетероарилзамещенных анилинов, альдегидов и 2,3-дигидрофурана в присутствии хлорида индия с использованием ацетонитрила в качестве растворителя были получены 4-замещенные фуоро[3,2-*c*]тетрагидрохинолины **18** и **19** с выходом 59–73% (схема 8) [5]. Аналогичная реакция гетероарилзамещенных анилинов с двухмольным избытком 2,3-дигидрофурана приводила к фуоро[3,2-*c*]тетрагидрохинолиновым производным **20a–c**, **21a–c**.

Синтезированные производные тетрагидрохинолина **18–21** были протестированы *in vitro* на

Схема 4

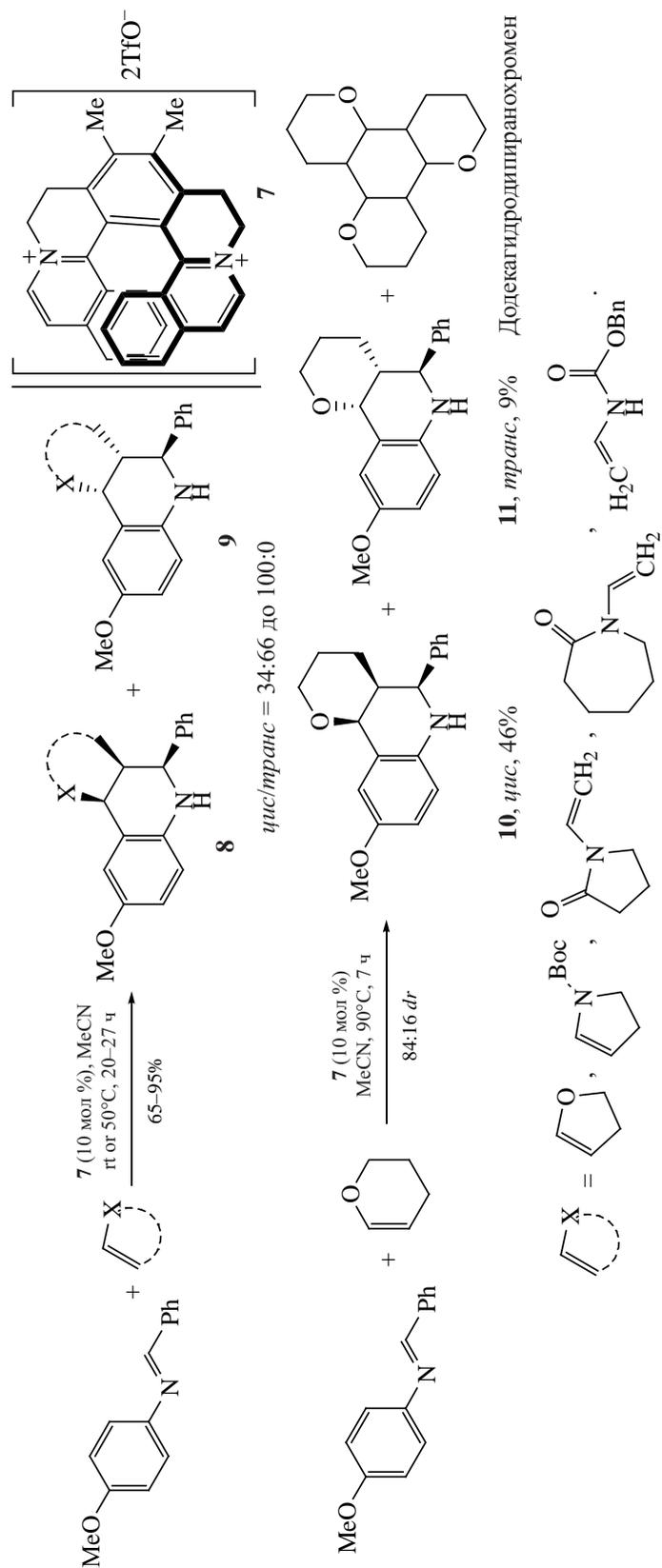


Схема 5

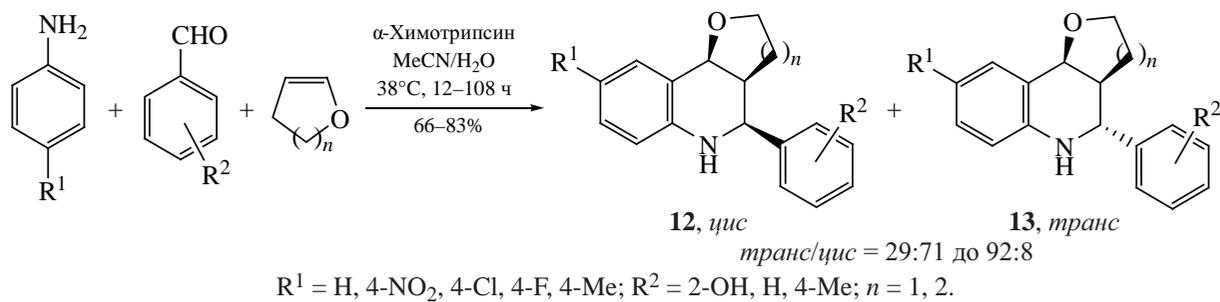
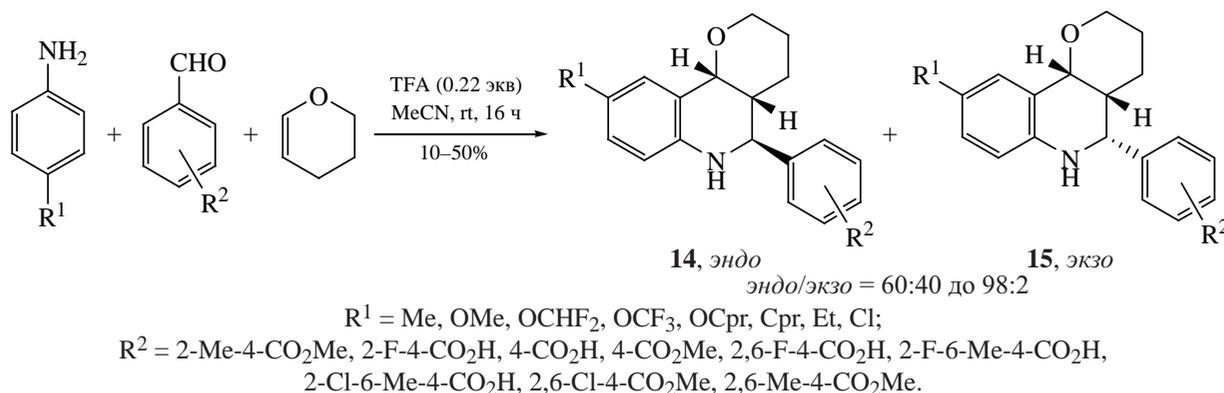


Схема 6



противоопухолевую активность. 2-(30-Гидрокси-пропил)-6-(пиридин-4-ил)фурано[3,2-с]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин **21b** проявил наибольшую активность ингибирования клеточной пролифера-

ции и индуцировал апоптоз клеток глиомы  $\text{C}^6$  дозозависимым образом.

Направленный синтез 2,3,3a,4,5,9b-гексагидро-8-фенокси-4-(пиридин-2-ил)фуро[3,2-с]хинолина,

Схема 7

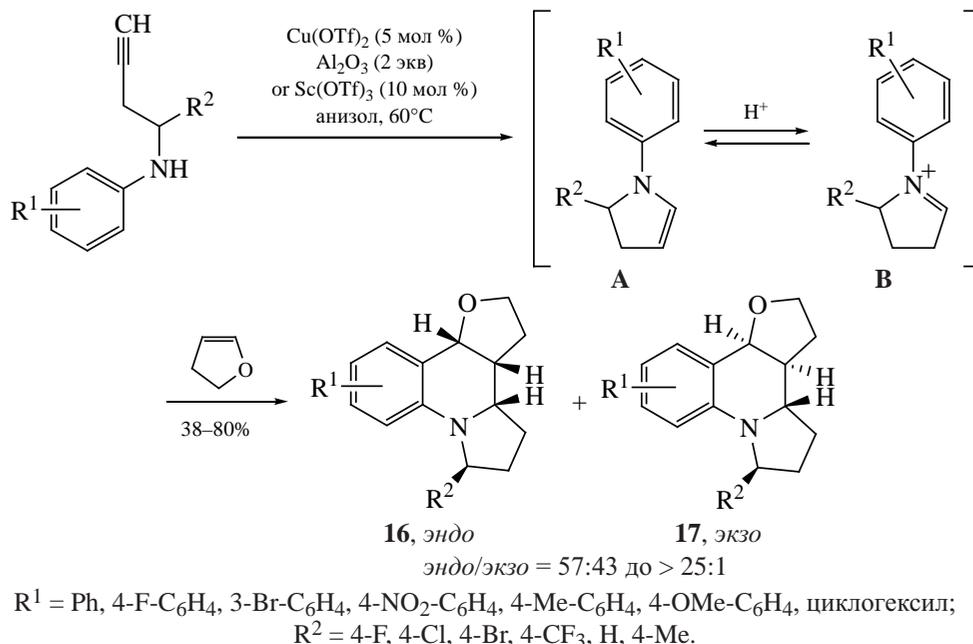


Схема 8

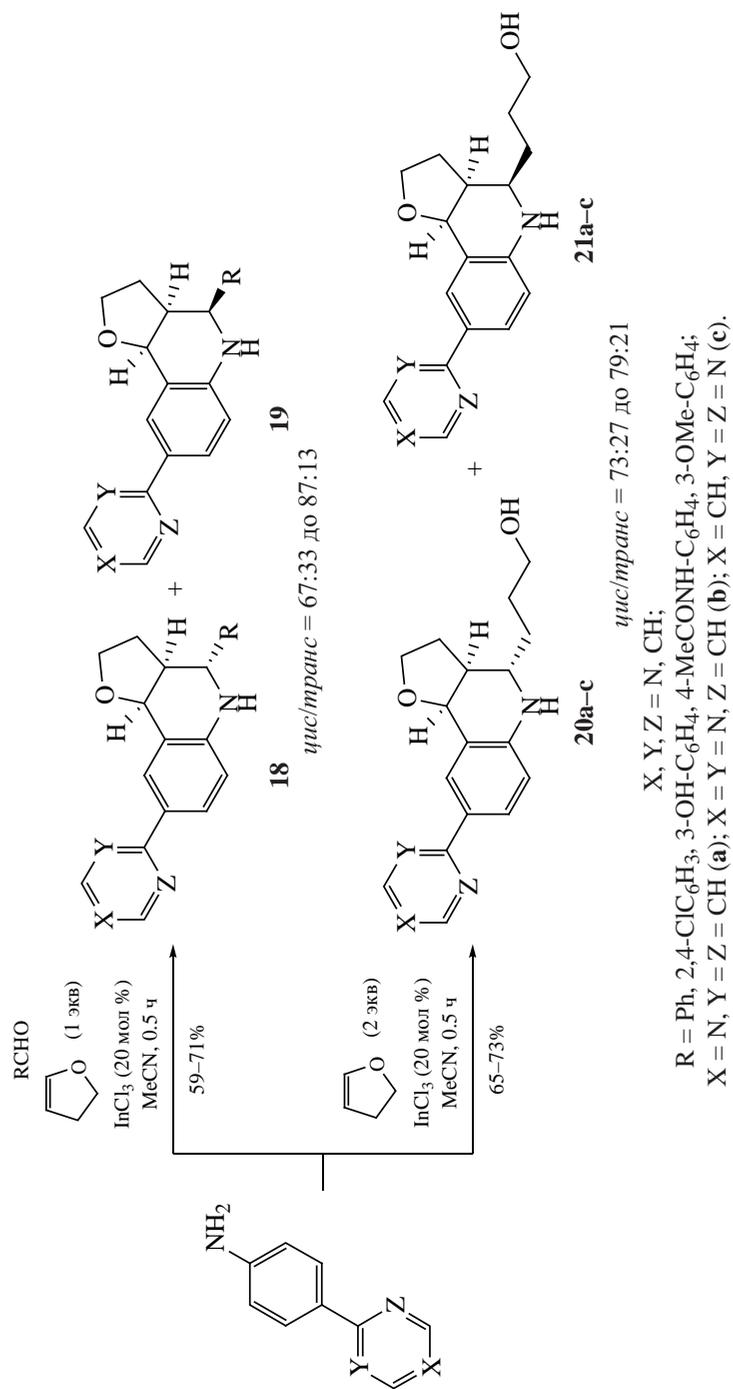


Схема 9

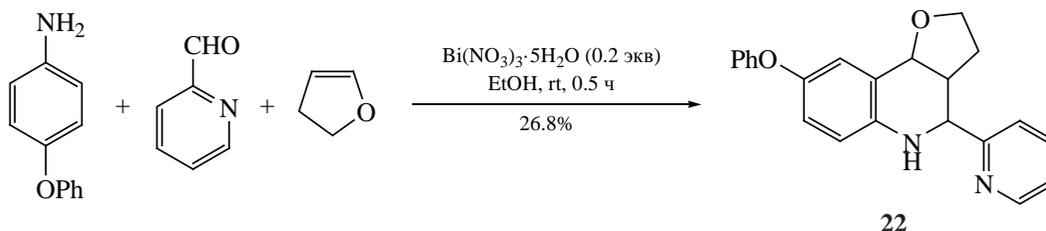
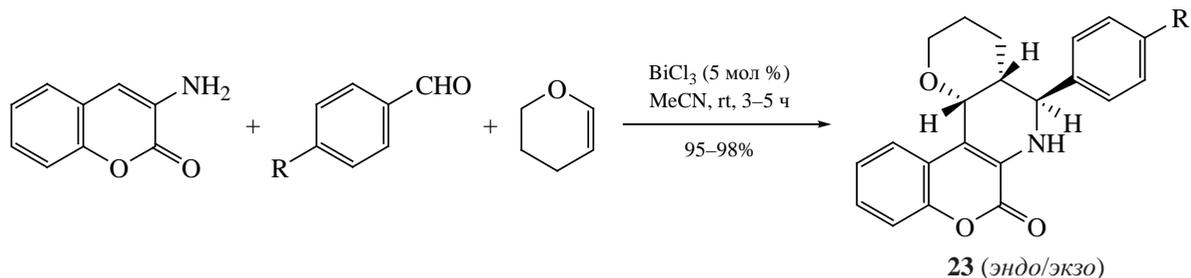


Схема 10



R = 4-F, H, 4-Cl, 4-OEt, 4-NO<sub>2</sub>.

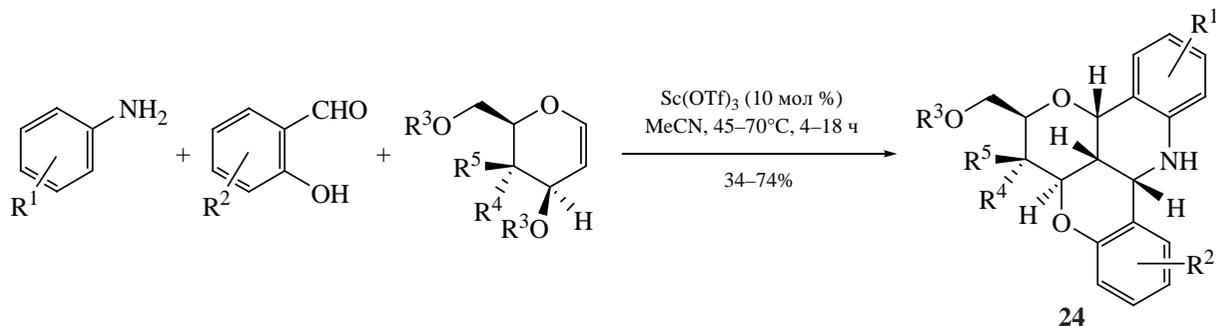
содержащего в своей структуре фрагменты мартинеллина и тетрагидрохинолина, представлен в работе [35]. Так, трехкомпонентной реакцией Поварова 4-феноксанилина, 2-пиридин карбоксальдегида и 2,3-дигидрофурана, катализируемой  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , было получено полициклическое соединение **22** с выходом 26.8% (схема 9). Согласно биоскринингу для него выявлена противоопухолевая активность (на клетках рака молочной железы) и фунгицидная активность (на патогенном грибок человека *C. albicans*).

С целью синтеза тетрагидропиридо[2,3-*c*]кумарина **23** авторы провели трехкомпонентную реакцию Поварова между 3-аминокумарином, ароматическим альдегидом и 3,4-дигидропираном, ка-

тализируемую  $\text{BiCl}_3$  (схема 10) [36]. Исследования методом NOESY показали, что во всех случаях с высокой селективностью получены *эндо-экзо*-изомеры циклоаддукта Поварова **23** с выходами 95–98%.

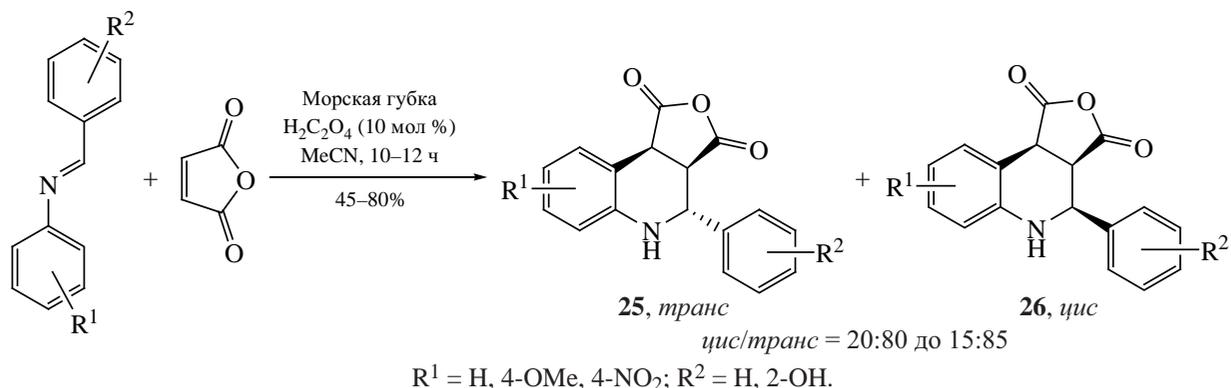
Использование гликалей в качестве диенофилов в реакции Поварова малоизучено. Трехкомпонентная конденсация гликалей с ариламинами и 2-гидроксibenзальдегидами, катализируемая трифлатом скандия в ацетонитриле, при повышенной температуре позволила получить новые пентациклические хроменохинолины **24** с хорошей диастереоселективностью (до 10:2) и умеренными выходами (34–74%) (схема 11) [37]. Образование циклоаддуктов строения **24** по мне-

Схема 11



R<sup>1</sup> = H, 4-Br, 4-Cl, 4-NO<sub>2</sub>, 2-Br, 4-*i*-Pr, 4-OMe, 4-I; R<sup>2</sup> = H, 5-NO<sub>2</sub>, 3-Br, 5-Cl, 3,5-I, 4-Me;  
R<sup>3</sup> = Ac, Bn, Me; R<sup>4</sup> = OAc, OBn, OMe; R<sup>5</sup> = H, OAc.

Схема 12



нию авторов происходит посредством перегруппировки Феррье и «домино»-реакции Поварова.

Среди новых циклических виниловых эфиров, вовлекаемых в реакцию Поварова, можно выделить малеиновый ангидрид и фурановые производные. Так, реакция Поварова между *N*-арилиминами и малеиновым ангидридом (схема 12), катализируемая щавелевой кислотой, нанесенной на порошкообразную морскую губку, дает соответствующие 1,2,3,4-тетрагидрохинолины **25**, **26** с выходом 45–80%, где основным продуктом является *транс*-диастереомер **25** (*цис/транс* от 20:80 до 15:85) [38].

Ультразвуковое облучение способствовало селективному протеканию реакции ариламинов с индол-2,3-дионами и малеиновым ангидридом в присутствии  $\text{InCl}_3$  в полиэтиленгликоле (ПЭГ-400) (схема 13) [39].

Образование сложных спиротетрагидрохинолиновых продуктов **27** достигалось с хорошими выходами (74–93%) за 40 мин реакции. Для синтезированных соединений выявлена антимикробная и анальгетическая активность.

Фторированные тетрагидрофуран-конденсированные тетрагидрохинолины **28** были синтезированы в результате трехкомпонентной реакции Поварова между *F*-иминоэфирами и производными фурана при катализе соединениями золота в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при комнатной температуре (схема 14) [40].

Было выявлено, что такие тетрагидрофуран-конденсированные тетрагидрохинолины структуры **28** являются ингибиторами метионил аминокептидазы и модуляторами глюкокортикоидных

Схема 13

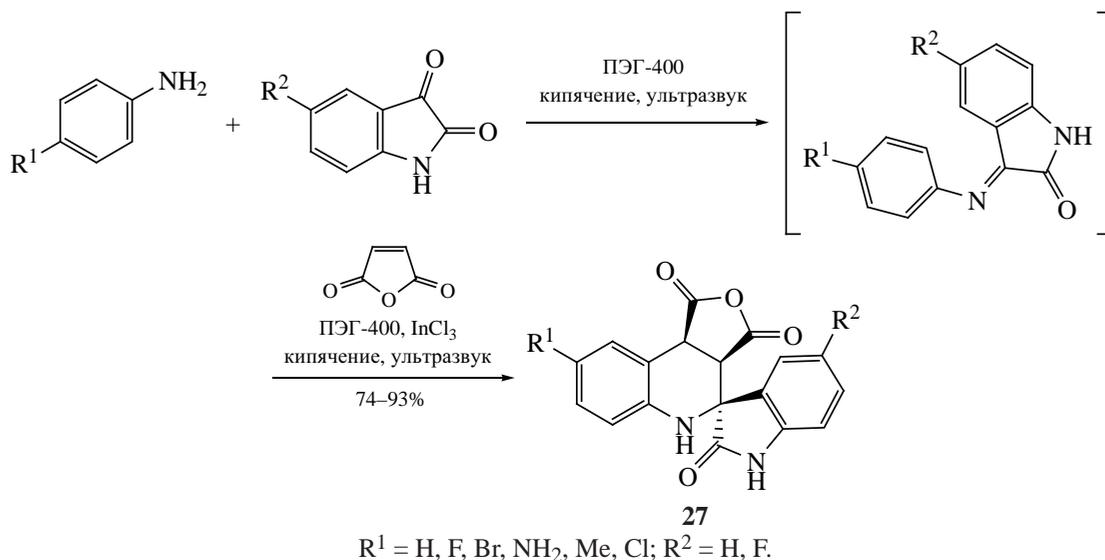
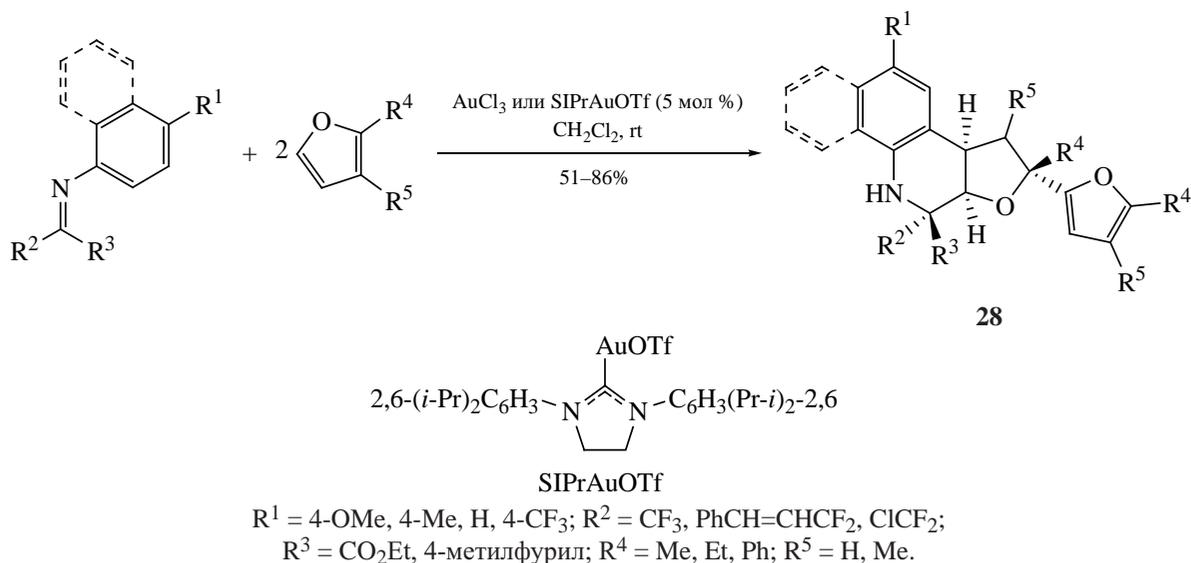


Схема 14



рецепторов в перспективе лечения заболеваний печени и ожирения.

## 2. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ ОСНОВАНИЙ ШИФА С ЕНАМИНАМИ И ЕНАМИДАМИ

Реакция Поварова между *N*-арилиминами и енаминами является эффективной технологичной возможностью для целенаправленного синтеза амидо(амино)-замещенных тетрагидрохинолинов.

*N*-винил-2-пирролидон является одним из наиболее широко изученных диенофилов в реакции Поварова для введения азотной группы в положение  $C^4$  [1, 2, 16]. С его участием велись поиски «зеленых» катализаторов и физической активации реакции для увеличения диастереоселективности и выходов целевых продуктов. Так, фотохимический подход для реакции Поварова между замещенными *N*-бензилиденами и *N*-винил-2-пирролидоном,

в присутствии комплекса Cr(III)/бипиридин приводит к 1,2,3,4-ТГХ **29**, **30** с выходами 26–97% и с высокой диастереоселективностью (схема 15) [41].

В стереоселективной реакции Поварова между ароматическими аминами и *N*-виниллактамами при катализе наночастицами оксида железа (II) были получены *цис*-изомеры различных 2-метилтетрагидрохинолинов **31** (выход до 95%) (схема 16) [42]. Катализатор использовали до пяти раз без значительной потери каталитической активности.

*N*-арил-3-гидроксиизоиндолиноны являются новыми ариламинными субстратами реакции Поварова с *N*-винил-2-пирролидоном [43]. По мнению авторов, синтез производных изоиндоло-[2,1-*a*]хинолона **32** происходит регио- и стереоселективно, через образование промежуточного *N*-ацилиминиевого иона из *N*-арил-3-

Схема 15

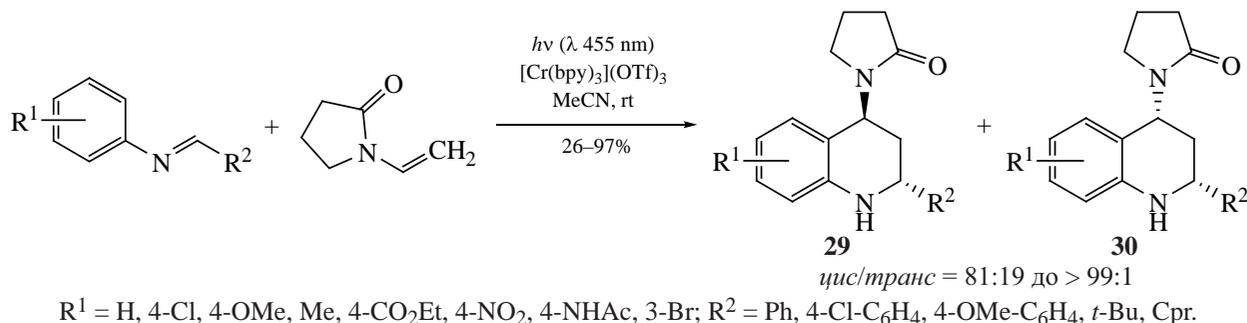
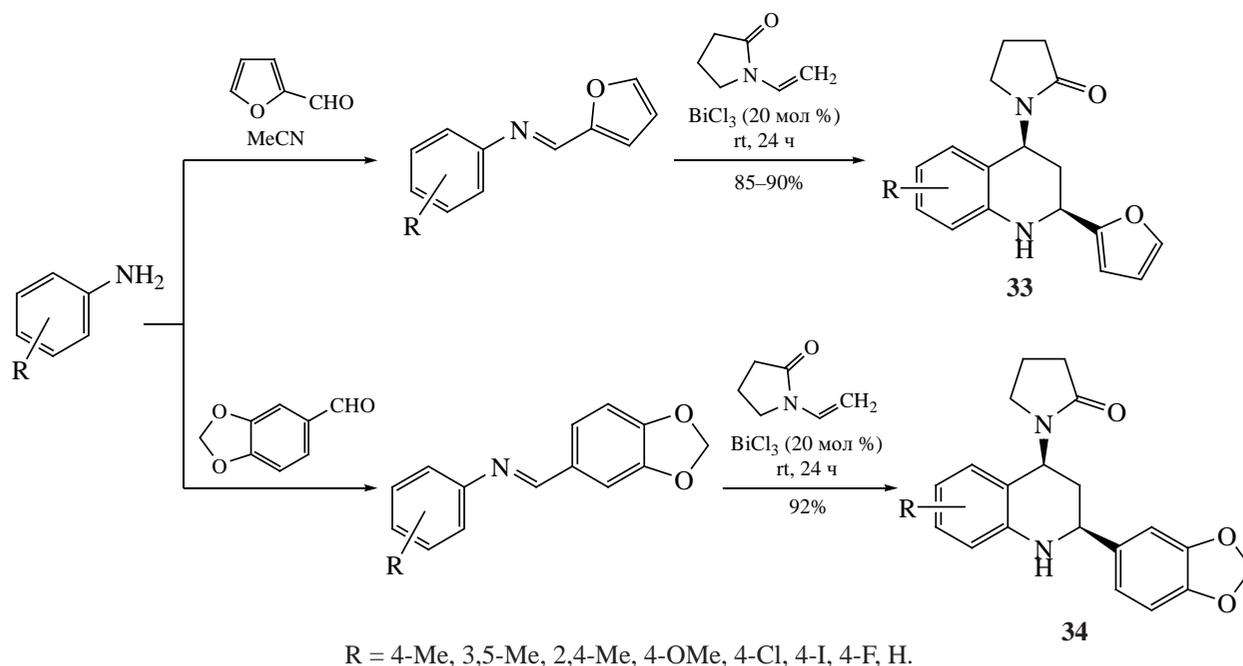




Схема 18



ции синтезированных соединений, наибольшую активность проявил ТГХ **37** с метокси-группой и атомом фтора в ароматическом кольце соответственно. Кроме того, такие соединения привлекательны для дальнейшей модификации структуры благодаря реакционной способности пропаргильного фрагмента.

Реакция Поварова между *N*-алкил(арил)аминами, параформальдегидом и *N*-винил-2-лактамами можно проводить в отсутствие катализатора в течение 24 ч при комнатной температуре (схема 21) [49]. Полученные 1,4-дизамещенные ТГХ **38** были оценены на противоопухолевую активность *in vitro*, и было обнаружено, что одно из них ( $R^1 =$

Схема 19

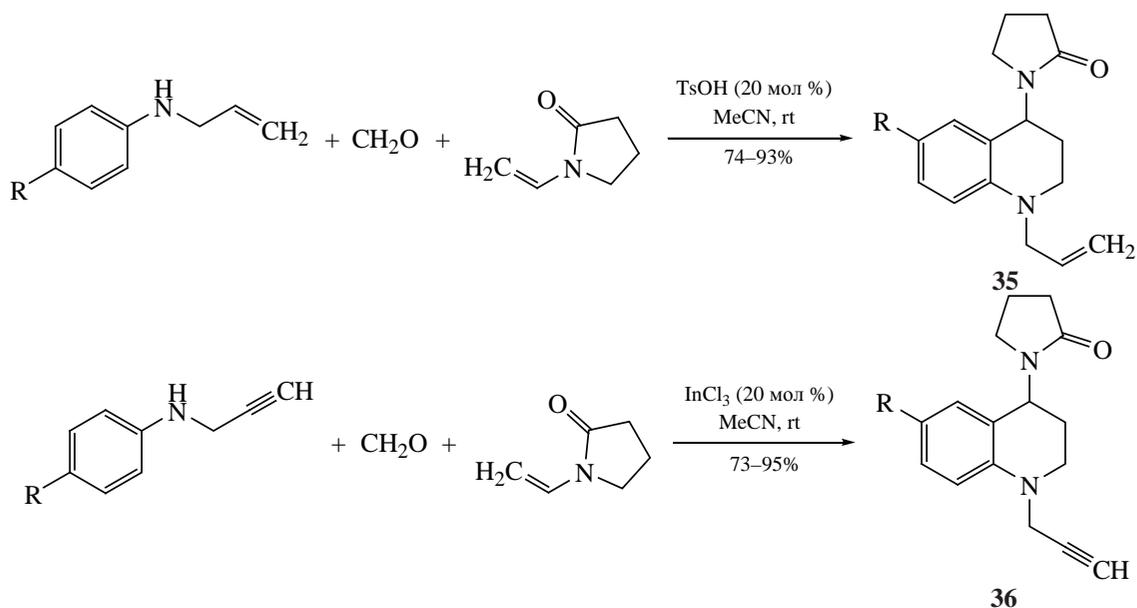
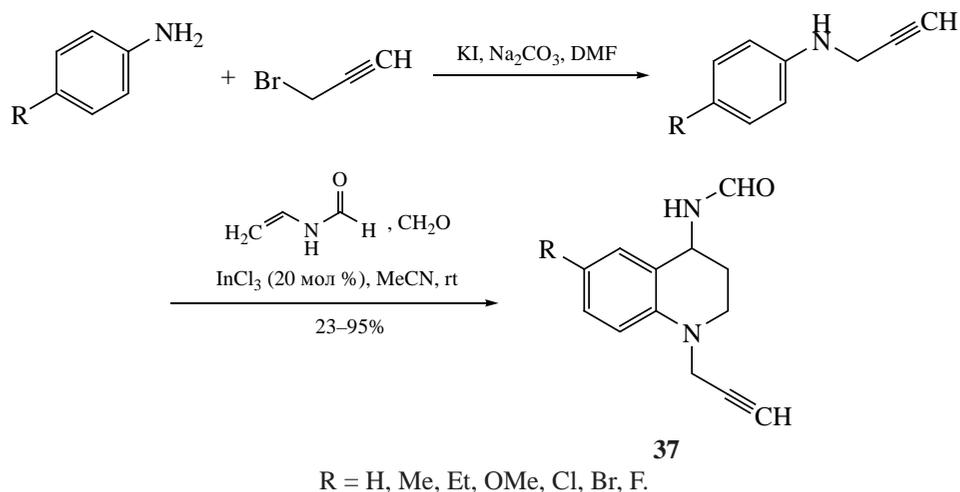


Схема 20



6-MeO,  $R^2 = p\text{-ClC}_6\text{H}_4$  и  $n = 1$ ) проявляло максимальную активность на панели 57 линий опухолевых клеток, гибель которых опосредована через остановку клеточного цикла дозозависимым образом, что в конечном итоге подавляет процесс их пролиферации.

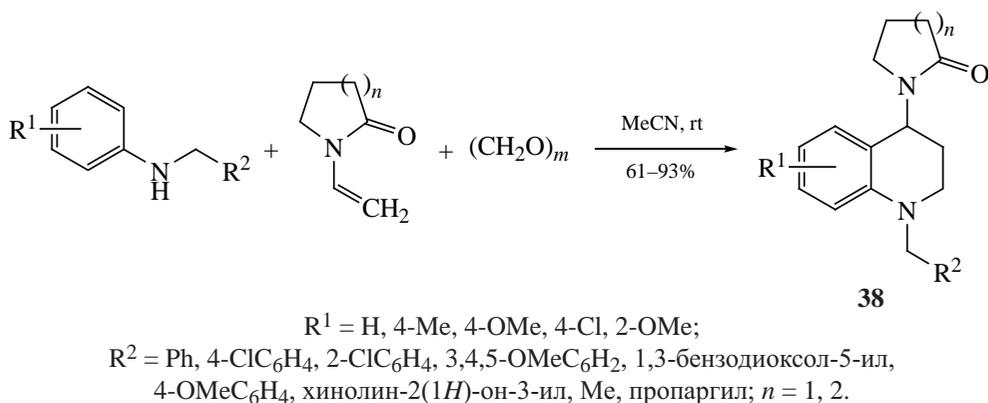
В аналогичную реакцию также были вовлечены гетероциклические субстраты, содержащие анилиновый фрагмент, такие как дибензоазепин, тетрагидрохинолин, и синтезированы соответствующие конденсированные ТГХ **39–41**. При использовании первичного ароматического амина (*n*-толуидин), реакция протекала по обоим свободным *орто*-положениям с образованием юлолидина **41** (32%), в виде двух диастереомеров в соотношении 1.5:1, его выход увеличивался до 61% при участии уксусной кислоты (схема 22).

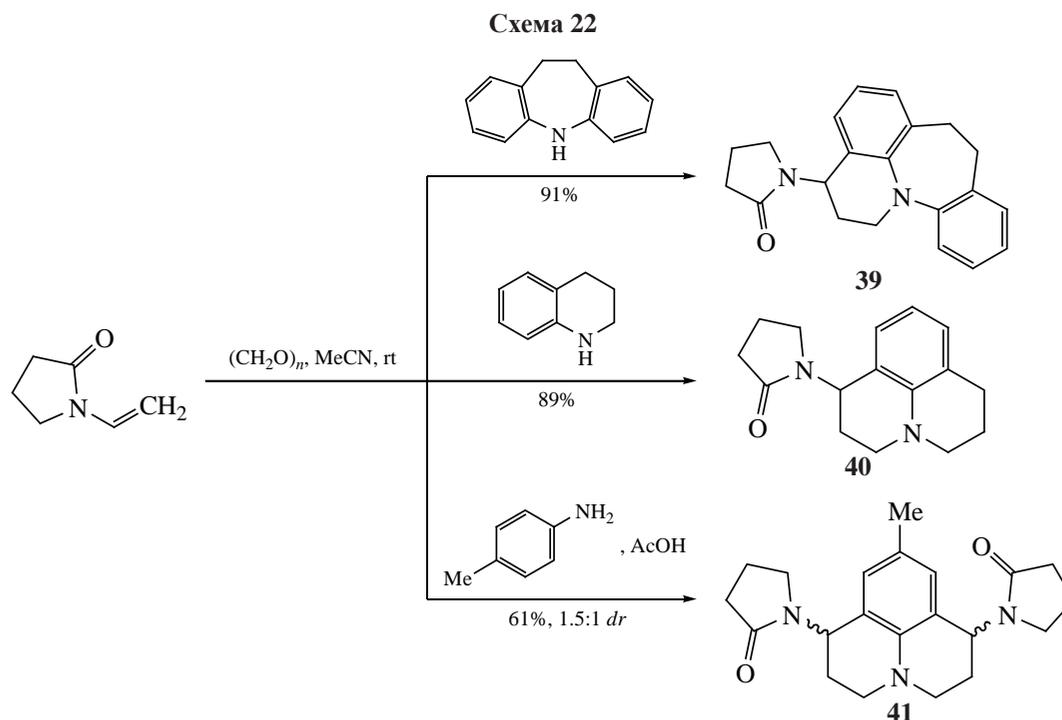
Данный метод ограничен в выборе диенофила, при попытке введения в реакцию стирола, 2,3-дигидрофурана и 3,4-дигидро-2*H*-пирана образование целевых продуктов не наблюдалось.

Твердофазный метод позволил синтезировать *цис*-4-амидо-*N*-ил-2-метилтетрагидрохинолины **42** путем механохимического измельчения анилинов и *N*-виниламидов в присутствии фосфомолибденовой кислоты (схема 23), при этом образование *цис*-2,4-дизамещенных тетрагидрохинолинов **42** происходило с выходами 55–89% [50].

Аналогичный синтез линейки 4-амидил-2-метилтетрагидрохинолинов **42** был разработан при использовании  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$  в качестве катализатора [51], при этом выходы целевых продуктов **42** составили 63–89%, а диастереоселективность реакции выросла.

Схема 21





Вовлечение в реакцию Поварова новых субстратов позволяет расширить потенциал метода и биологические свойства синтезированных циклоаддуктов. Так, использование  $\alpha,\beta$ -непредельных гидразонов в качестве диенофилов, интересно тем, что диметилгидразонная группа позволяет проводить дальнейшую функционализацию тетрагидрохинолиновых производных. При использовании  $\alpha$ -оксоиминов **A**, полученных смешением соответствующих анилинов с  $\alpha$ -дикарбонильными производными, в реакции Поварова с  $\alpha,\beta$ -незамещенными *N,N*-диметилгидразонами при комнатной температуре в присутствии  $\text{InCl}_3$  были получены различные 2-ацил-1,2,3,4-тетрагидрохинолины **43** с выходом 50–95% и диастереоселективностью *цис/транс* от 57:43 до 100:0 (схема 24) [52]. Имины, полученные из производных изатина **B**, в реакции

циклоконденсации с *N,N*-диметилгидразоном приводят к образованию соединений **44a**, **44b** в виде единственных диастереомеров.

Реакция Поварова между ароматическими аминами,  $\alpha$ -кетоальдегидов с  $\alpha,\beta$ -незамещенными *N,N*-диметилгидразонами была осуществлена последовательным трехкомпонентным способом в механохимических условиях с использованием вибрационной шаровой мельницы (при частоте 20 Гц и шаров из оксида циркония). Механохимический метод обеспечивал более быстрое протекание реакции Поварова (в среднем на 1–2 ч) с сопоставимыми выходами целевых 2-ацил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов, но более низкой диастереоселективностью (*цис/транс* от 55:45 до 86:14) по сравнению с реакцией в растворе [53].

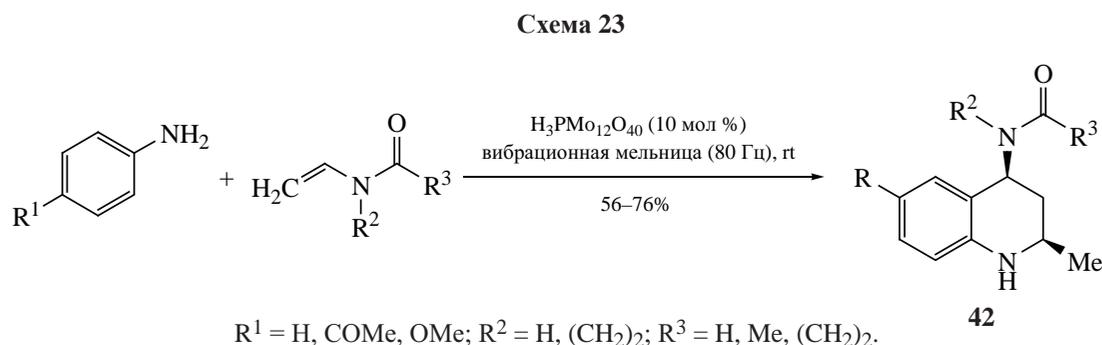
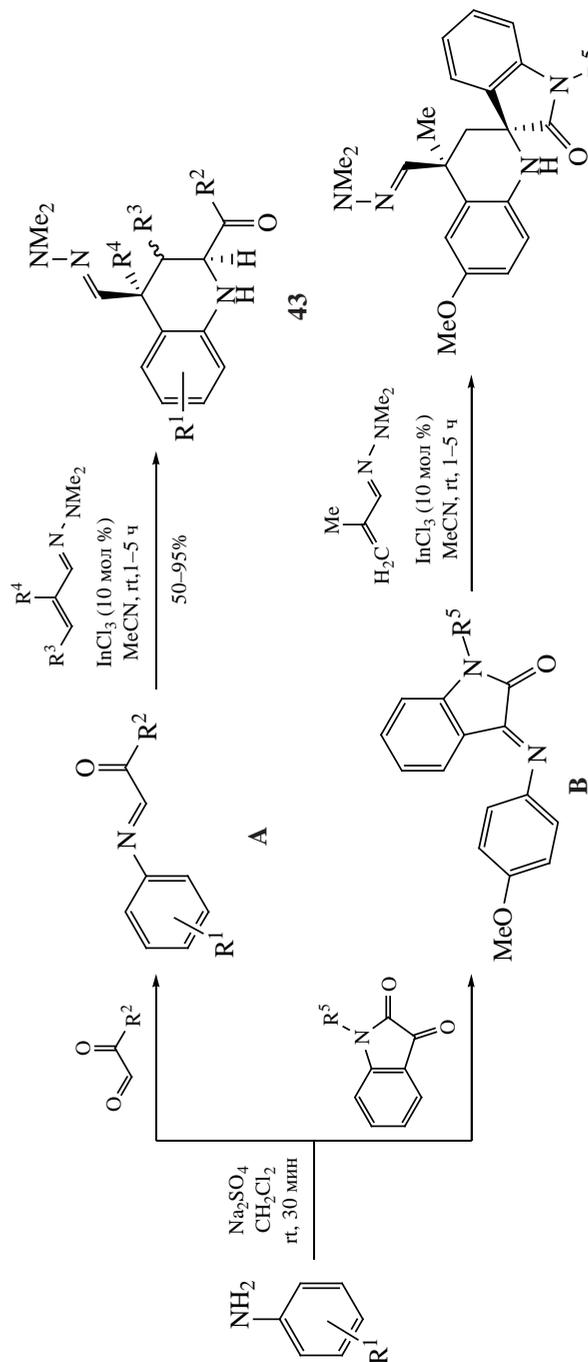


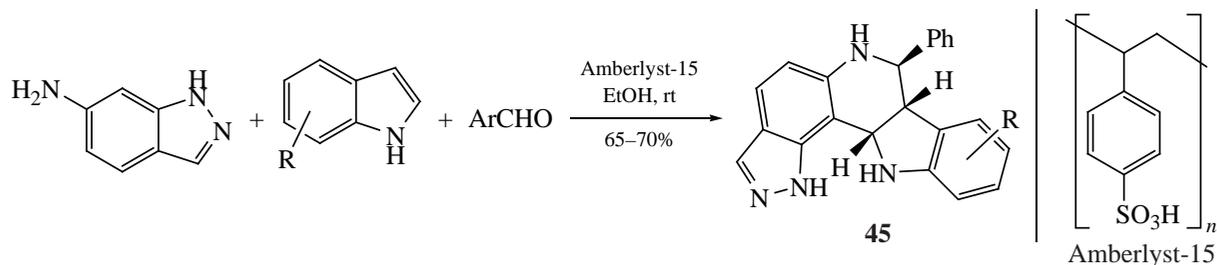
Схема 24



44a, R<sup>5</sup> = H, 51%, 1:0 dr  
 44b, R<sup>5</sup> = Bn, 44%, 1:0 dr

R<sup>1</sup> = 4-OMe, 4,6-Me, 3,5-Me; R<sup>2</sup> = Ph, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, OEt, 2-фурил; R<sup>3</sup> = H, Et; R<sup>4</sup> = H, Me, Et.

Схема 25



R = H, Br,

Ar = Ph, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-OMe-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-фенальдегид, фурфураль.

Производные индоллихинолина широко распространены в природе и обладают различным спектром биологической активности [54, 55]. Реакция Поварова с индолами в качестве диенофилов, часто зависит от выбора субстрата и катализатора для успешного ее проведения [56]. Эффективным оказался подход с использованием твердого кислотного катализатора – Amberlyst®-15 (макроретикулярная ионообменная смола на основе полистирола с сильноокислой сульфоновой группой) в реакции Поварова между имином, полученным из 1*H*-индазол-6-амина и арил/гетероарилальдегидами, с замещенными индолами (схема 25).

Данный подход позволил синтезировать библиотеки экзо-1,6,7,7а,12,12а-гексагидроиндоло-[3,2-*c*]пиразоло[3,4-*f*]хинолинов **45**, которые были проверены на способность ингибировать белок сиртуин дрожжей (Sir – 2-НАД-зависимый фермент гистондеацетилазы, регулирует клеточную дифференциацию, подавление генов и восстановление ДНК) [56].

Производные индоло-1,8-нафтиридина **46**, полученные в результате реакции Поварова 2-амино-4-пиколина и бензальдегидов с индолом в присутствии InCl<sub>3</sub> при кипячении (схема 26), проявили антибактериальную активность в отношении

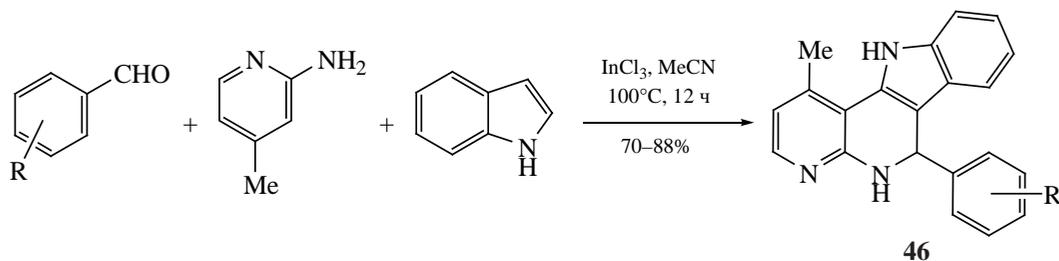
грамположительных штаммов *Bacillus cereus* и *Staphylococcus aureus*. Кроме того, все соединения не показали мутагенных эффектов в отношении штаммов *Salmonella typhimurium* [57]. Реакция протекала в течение 12 ч с выходом целевых продуктов 70–88%.

Новый катионный катализатор **47** для синтеза индолилтетрагидрохинолинов **48** предложен в работе [58]. Реакция циклоконденсации 2-винилиндола с *N*-ариламинами в присутствии катионного катализатора **47** приводила к целевым индолилтетрагидрохинолинам **48** с выходом 52–92% (схема 27).

В трехкомпонентную реакцию Поварова удалось вовлечь такой электронодефицитный диенофил как индолилнитроалкен. С его участием в присутствии FeCl<sub>3</sub> были синтезированы 4-индолил-2,3,4-тризамещенные ТГХ **49a–r** в виде единственного диастереомера с выходами 41–90% (схема 28) [59].

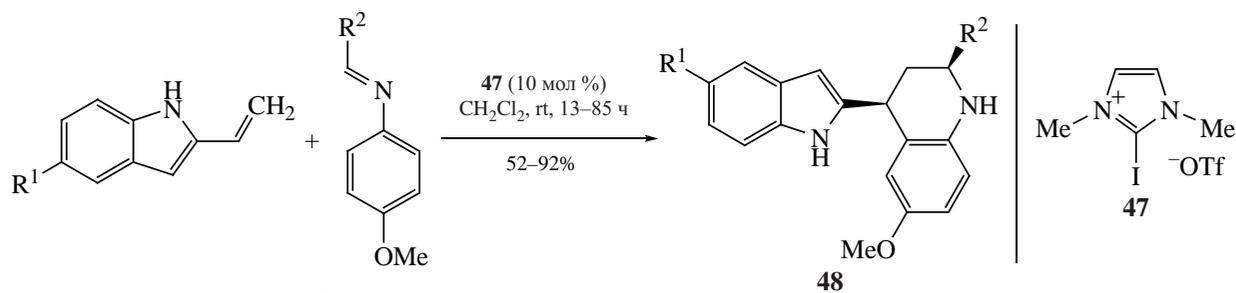
Данный подход оказался применим к широкому классу субстратов с различными функциональными группами. При вовлечении в реакцию циклоконденсации *m*-замещенных анилинов наблюдалось образование смеси региоизомеров **49a–u** и **50s–u** в соотношении 0.6:1–0.7:1, соответственно.

Схема 26



R = H, 4-Me, 4-Cl, 4-F, 4-CF<sub>3</sub>, 4-NO<sub>2</sub>, 4-OMe, 3-OMe-4-OH, 3-OMe-4-OH-3-Br.

Схема 27



$R^1 = \text{H, Me, OMe, Cl}; R^2 = \text{Ph, 4-MeC}_6\text{H}_4, 2\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-COMeC}_6\text{H}_4, \text{тиол, оксол.}$

Прямое использование дигидропиррола в качестве диенофила реакции Поварова ограничено его токсичностью, низкой стабильностью и необходимостью присутствия *N*-защитной группы. Для получения производных пирроло[3,2-*c*]тетрагидрохинолинов обычно используют подходы, в которых необходимый дигидропиррол образуется *in situ*. Так, при использовании гомопропаргиламинов в качестве диенофилов в реакции Поварова с арилиминами, катализируемой трифлатом меди, образуются производные гексагидро-1*H*-пирроло[3,2-*c*]тетрагидрохинолина **51** и **52** с выходом 41–92% (схема 29) [60]. Путем внутримолекулярного гидроаминирования гомопропаргиламина образуется *in situ* высокореактивный дигидропиррол **A**, который взаимодействует с имином с образованием диастереомерной смеси соединений **51** и **52** с хорошей *эндо/экзо*-селективностью.

При проведении реакции Поварова между арилиминами и циклопропилальдегидом в присутствии  $\text{NH}_4\text{Br}$  в качестве катализатора образуется смесь *экзо*- и *эндо*-диастереомеров гексагидропирролохинолинов **53** в соотношении 1:1 (схема 30)

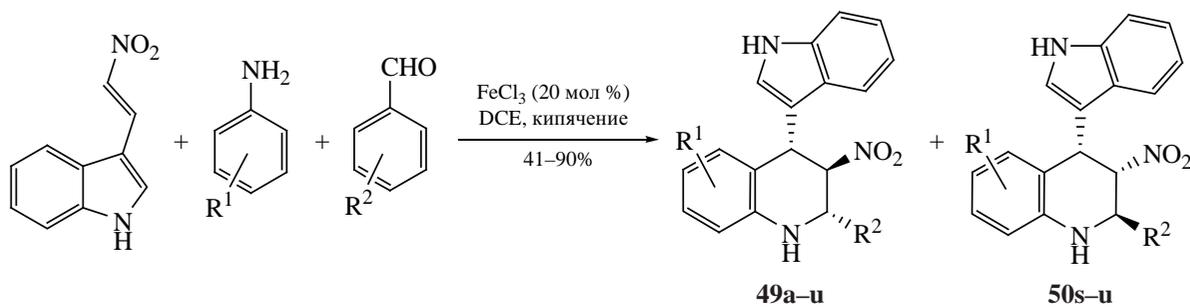
[61]. В предлагаемом механизме первоначально образовавшийся имин **B** подвергался перегруппировке с образованием *N*-арил дигидропиррола **A**, который при [4+2] циклоприсоединении с другой молекулой **B** давал целевой гексагидропирролохинолин **53** с хорошими выходами 42–91%.

Присутствие кислого протона в энкарбаматах позволяет использовать их в качестве диенофилов в асимметричных реакциях Поварова, катализируемых фосфорными кислотами. Так, было установлено, что фосфорные кислоты действуют как бифункциональные катализаторы, способствуя образованию целевых циклоаддуктов с высокой энантиоселективностью (см. таблицу) [62].

### 3. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ ОСНОВАНИЙ ШИФФА С ЦИКЛОПЕНТАДИЕНОМ И ДРУГИМИ ОЛЕФИНАМИ

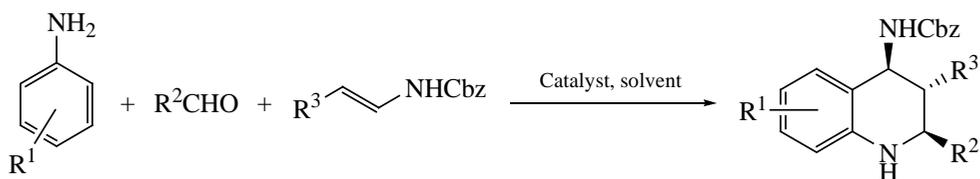
Трициклические ТГХ являются общей структурой многочисленных биологически активных природных продуктов, фармацевтических и терапевтических агентов [17, 70]. Взаимодействие

Схема 28



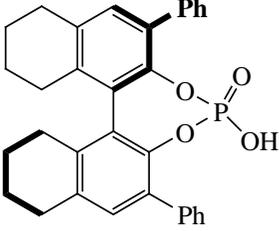
**49a-m**,  $R^1 = 2\text{-Br, } R^2 = \text{H, 4-Me, 4-OMe, 4-Cl, 2-Me, 2-OMe, 2-Br, 2,5-OMe-4-Me, 2-аллилокси-4-OMe, нафтил, бифенил, пиперональ, тиофене-2-карбальдегид; 49n-r, } R^2 = 2\text{-OMe, } R^1 = 2\text{-I, 2-OMe, 4-I-4Cl, 2-I-4-i-Pr, 4-Br, 4-i-Pr; 49s-u, 50s-u, } R^2 = 2\text{-OMe, } R^1 = 3\text{-I, 3-Cl, 3-OMe.}$

Энантиоселективные подходы реакции Поварова с участием энкарбаматов, катализируемые хиральными фосфорными кислотами



№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Катализатор	Условия	Выход, %	ee, %
1	Me, OMe	CF <sub>3</sub> , CF <sub>2</sub> Br, CF <sub>2</sub> Cl, CF <sub>2</sub> H, C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> CF <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> =CHCF <sub>2</sub> , PhCF <sub>2</sub> , 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CF <sub>2</sub> , 4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CF <sub>2</sub> , 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CF <sub>2</sub> , 3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CF <sub>2</sub>	H	 R = 4-(2-нафтил)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	(15 мол %), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt, 3–70 ч	81–97	89–99 [62]
2	H, Me, OMe, F, Cl, Br		H	 Ar = 2,4,6-( <i>i</i> -Pr) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	(0.1–1 мол %), MePh, rt, 6 ч.	50–99	90–99 [63]
3	H, OMe, CF <sub>3</sub> , Br	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 3-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 1-нафтил, <i>i</i> -Pr, Ph, <i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> , <i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> , Et	H	 Ar = 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	(5 мол %), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , –20°C, 1–3 ч.	72–96	96–99 [64]
4	F	Me	H	 Ar = 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	(5 мол %), Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , –30°C, 18 ч	81	89.7 [65]
5	MeO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OTBDMS ( <i>n</i> = 3–5)	Me	 Ar = 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	(5 мол %), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C	52–65	93–99 [66]

Таблица. (продолжение).

№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Катализатор	Условия	Выход, %	ee, %
6	H, Me, OMe, Br	Ph, 2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 3-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OTBDPS, c-Pr, Pr		(20 мол %), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt, 1 ч	32–53	84–99 [67]

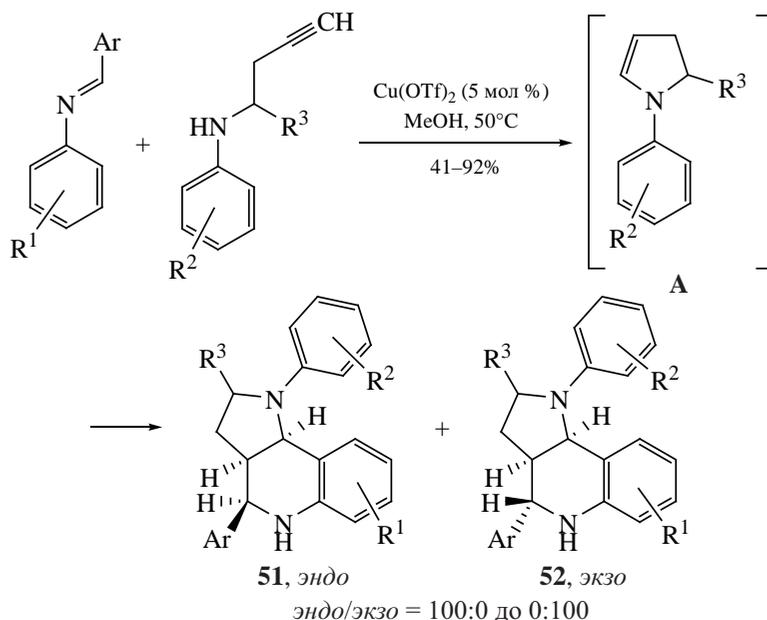
оснований Шиффа с цикlopентадиеном (ЦПД) происходит в присутствии катализатора – кислот Льюиса и Брэнстеда, но в этом случае в качестве катализаторов нельзя использовать слишком активные кислоты Льюиса, такие как BBr<sub>3</sub>, AlCl<sub>3</sub>, SnCl<sub>4</sub>, EtAlCl<sub>2</sub>, TiCl<sub>4</sub>, BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, поскольку они приводят к осмолению и полимеризации ЦПД (последний берет, как правило, в 2–5 кратном избытке относительно имина) [16].

С целью исследования возможностей реакции Поварова авторы [71, 72] использовали коммерчески малодоступные замещенные бензальдегиды и гетероциклические альдегиды с получением высокофункционализированных замещенных тетрагидро-1*H*-циклопента[с]хинолинов (схемы 31 и 32).

Использование альдегидов, содержащих один *орто*-заместитель, приводило к преимущественному образованию *эндо*-диастереомера **55**, однако, диастереоселективность реакции снижалась для *m*- и *n*-замещенных бензальдегидов. В случае участия ди-*орто*-замещенных альдегидов с небольшими заместителями, такими как дифторпроизводные, образование продуктов реакции Поварова происходило с высокой *эндо*-диастереоселективностью. Образование *экзо*-ориентированных продуктов реакции наблюдалось при использовании ди-*орто*-замещенных альдегидов с объемными заместителями.

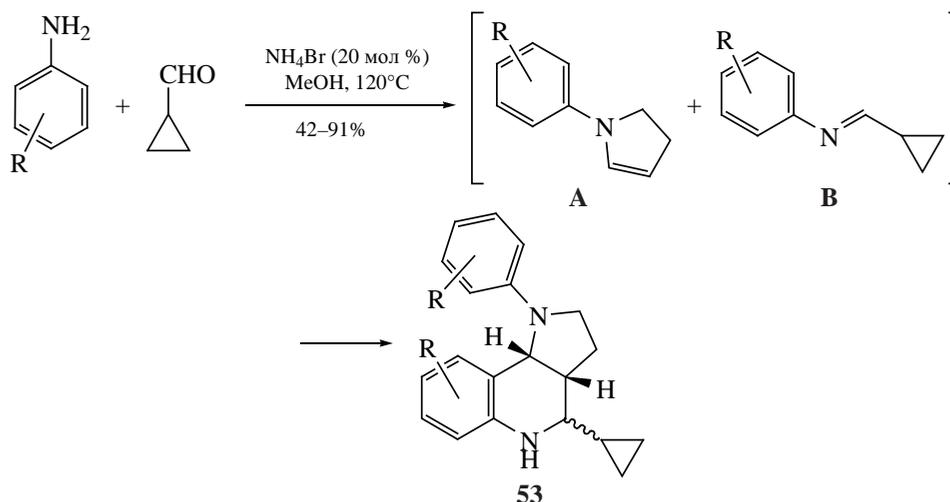
Пиридин- и пирозолкарбальдегиды в циклоконденсации с ЦПД и замещенными анилинами

Схема 29



R<sup>1</sup> = H, 4-Me, 4-OMe, 2-Me; R<sup>2</sup> = H, 4-Me, 4-F, 4-Br, 4-HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>;  
R<sup>3</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ph, H; Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ph, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-CNC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, тиофен.

Схема 30



экзо/эндо = 45:55 до 58:42

R = H, 4-OMe, 4-F, 3-F, 2-F, 3,4-F, 4-Cl, 3-Cl, 2-Cl, 4-Br, 3-CF<sub>3</sub>, 4-CO<sub>2</sub>Me.

привели с хорошими выходами и *эндо*-диастереоселективностью к замещенным тетрагидро-1*H*-циклопента[с]хинолинам **56a–g**, **57a–g**, благодаря π-дефицитной природе *N*-гетероцикла альдегидной компоненты (схема 32) [72]. Использование в аналогичных условиях циклоконденсации имидазолкарбальдегида и индолкарбальдегида приводило к образованию целевых продуктов **56f**, **56g**, **57f**, **57g** с низкими выходами.

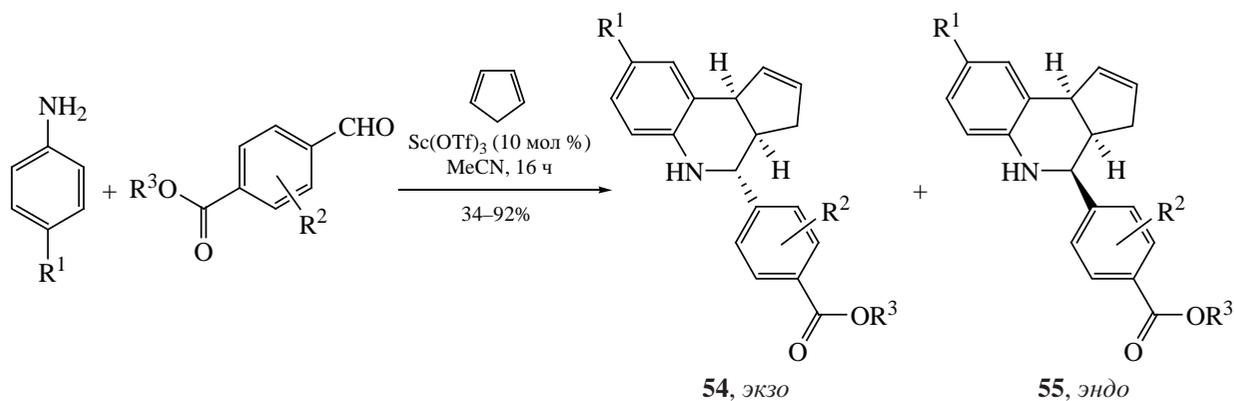
Трёхкомпонентная реакция Поварова замещенных анилинов с альдегидами и ЦПД в присутствии InCl<sub>3</sub> была изучена в условиях микроволнового облучения (схема 33) [73].

Было установлено, что почти во всех случаях микроволновое облучение обеспечивало количественные выходы *цис*-продуктов **58** реакции Поварова, по сравнению с обычным нагревом.

Авторы работы [74], в свою очередь, изучили влияние ультразвукового облучения на трёхкомпонентную реакцию Поварова 1-нафтиламина, ароматических альдегидов (4-хлорбензальдегид, 2,4-дихлорбензальдегид и 5-метил-2-фуран карбоксальдегид) и ЦПД (схема 34).

Ультразвуковой метод позволил увеличить выход целевых ТГХ **59**, сократить время реакции и оказался одинаково эффективен как для электро-

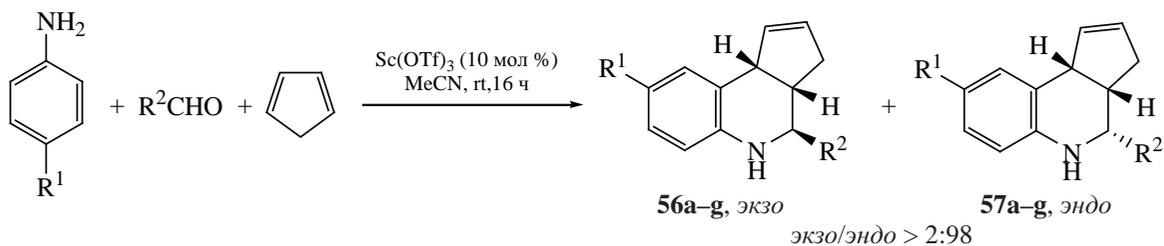
Схема 31



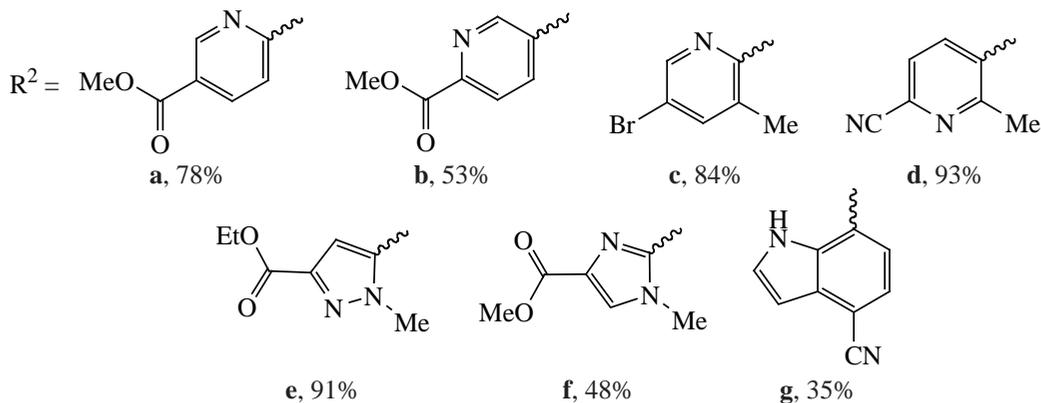
**54**, экзо  
экзо/эндо = < 2:98 до > 98:2

R<sup>1</sup> = 2-Me, 2-Cl, Me, OMe, OCHF<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = 2-Me, 2-Et, 2-CF<sub>3</sub>, 2-OMe, 2-Br, 2-F, 2,6-F, 2,6-Cl, 2,6-Me; R<sup>3</sup> = H, Me.

## Схема 32



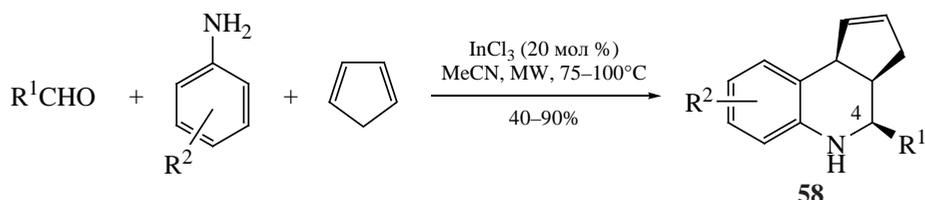
$R^1 = \text{Me, Cl, OMe};$



нообогатенных, так и для электронодефицитных замещенных ароматических альдегидов. Однако, стереоселективность реакции при использовании ультразвукового метода заметно снизилась (метод *a*: 80:20 до 92:8; метод *b*: 93:7 до 98:2).

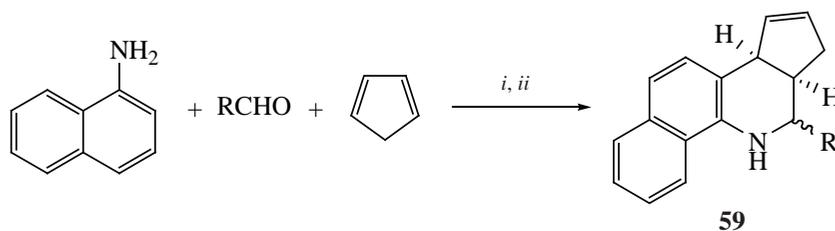
Примером гетерогенного катализа реакции Поварова является взаимодействие *N*-бензилиденанилина с циклопентадиеном в присутствии цеолитов, легированных скандием (Sc-USY 5 мол %), с образованием ТГХ **60** с выходом 64–99% (схема 35) [75].

## Схема 33



$R^1 = \text{H, 1-нафтил, 4-FC}_6\text{H}_4, 2\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 2\text{-нафтил, 4-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4,$   
циклогексил, 2,4-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>;  $R^2 = 4\text{-SO}_2\text{NH}_2, 4\text{-Br, 4-OMe, 4-COOH}.$

## Схема 34



Реагенты и условия: *i*, 2 мол % Yb(OTf)<sub>3</sub>, ультразвук, PhMe, 50°C, 40 мин, выход 57–86%;

*ii*, 10 мол % Yb(OTf)<sub>3</sub>, PhMe, 110°C, 6 ч, выход 43–67%.

R = Ph; 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-OHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CNC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-пиридинил, 2-тиофенил, 2-фуранил, 5-Ме-2-фуранил, 2,4-МеC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2,4-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2,4-FC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>.

Схема 35

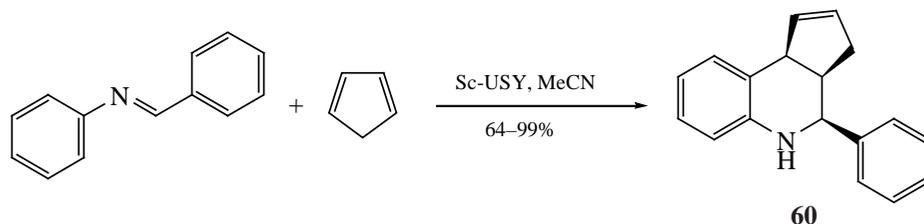
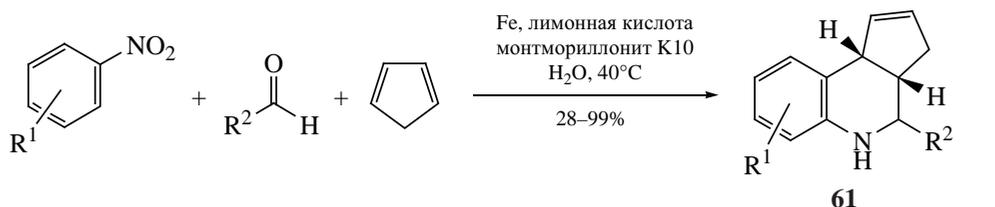


Схема 36



*эндо/экзо* = 100:0 до 87:13

$R^1 = \text{H}, 2\text{-Br}, 3\text{-Br}, 4\text{-Br}, 2\text{-CN}, 4\text{-OMe}, 4\text{-Me},$   
 $R^1 = \text{Ph}, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-CNC}_6\text{H}_4, 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-OMeC}_6\text{H}_4,$   
 $4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 3\text{-пиридинил}, 2\text{-фуранил}, \text{циклогексил}, t\text{-Bu}.$

Циклопента[с]хинолины *эндо*-селективно были синтезированы непрерывным проточным методом с участием арилиминов и ЦПД при катализе  $\text{InCl}_3$  [76]. Аналогичные соединения структуры **61** количественно и стереоселективно образовывались в трехкомпонентной циклоконденсации между замещенными нитробензолами, альдегидами и циклопентадиеном в результате промежуточного восстановления нитробензолов до анилинов (схема 36) [77].

Наличие атома фтора в ароматическом кольце тетрагидрохинолинов повышает их фармакологическую активность (известны антибиотики 8-фтортетрагидрохинолинового ряда) [78–80]. Для синтеза новых производных 8-фтортетрагидрохинолинов была использована трехкомпонентная реакция, в которой в качестве амин-

ной компоненты задействован 4-фторанилин (схема 37) [81]. Катализируемая трифторуксусной кислотой (TFA) циклоконденсация 4-фторанилина с эквимолярным количеством ароматического альдегида и пятикратным мольным избытком ЦПД количественно приводила к соответствующим 4-арил-8-фтор-3а,4,5,9b-тетрагидро-3*H*-циклопента[с]хинолинам.

Озонирование циклопентенового фрагмента *N*-трифторацетамидных производных **62** с высокой регио- и стереоселективностью дало соответствующие озониды **63** (схема 37), биологический скрининг которых на кишечном паразите *Shistosoma mansoni* выявил для них наличие умеренной антипаразитарной активности [81].

Использование фармакозначимых компонентов реакции циклоконденсации позволяет синтезиро-

Схема 37

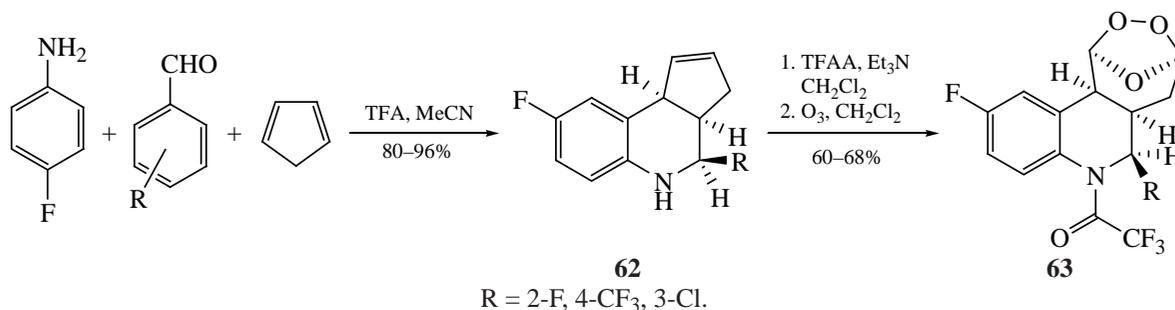
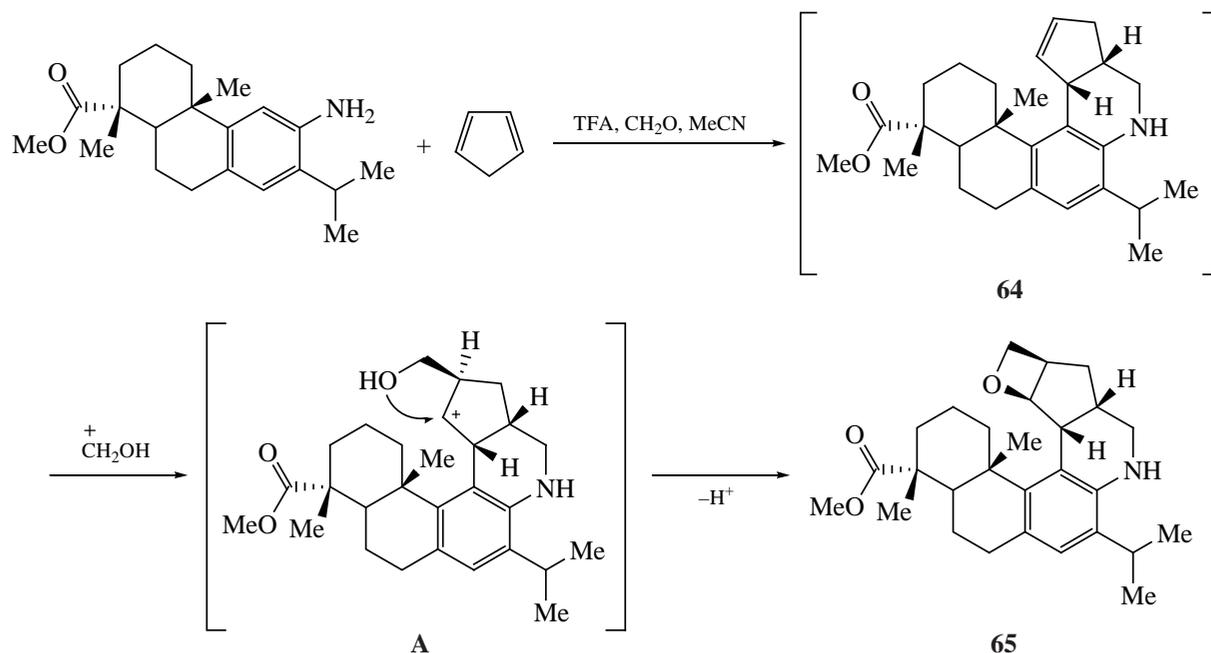


Схема 38

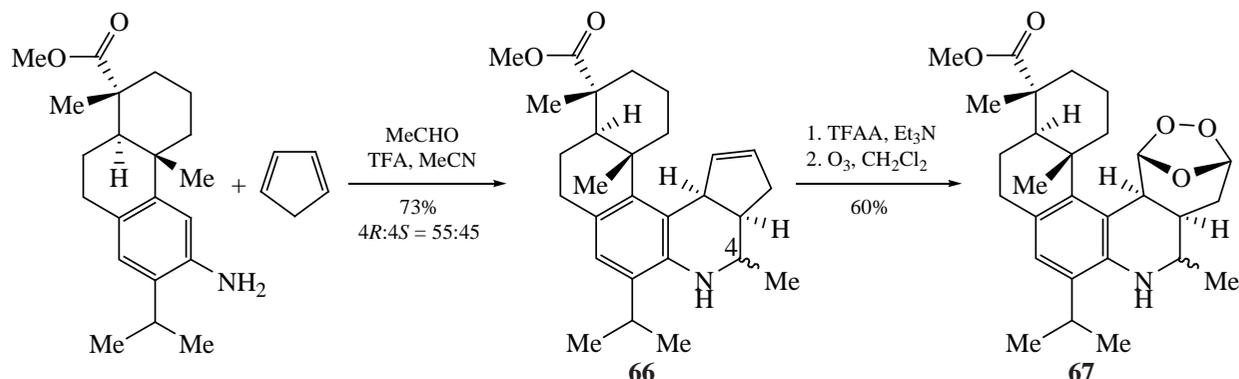


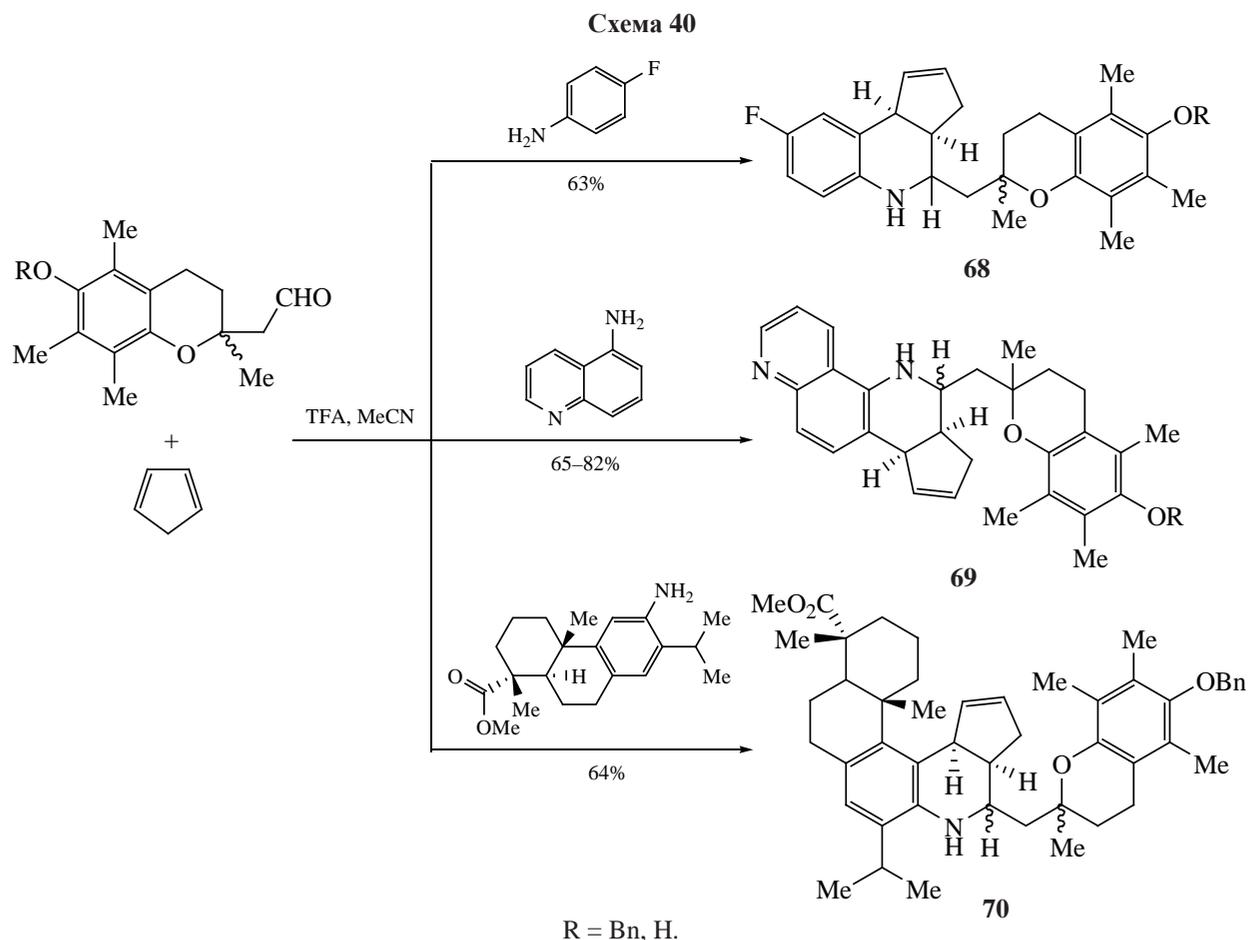
вать гибридные молекулы с направленным биологически-активным потенциалом. В этой связи, была выполнена однореакторная циклоконденсация 12-аминодегидроабиетата и ЦПД с участием формальдегида и ацетальдегида (схемы 38 и 39) [82]. Ожидаемый продукт реакции Поварова – производное тетрагидрохинолина **64** был получен в следовых количествах, мажорным продуктом реакции оказалось соединение **65**. Его образование можно представить, как результат реакции Принса протонированного формальдегида с циклопентеновым фрагментом промежуточного соединения **64**. По-видимому, нуклеофильная атака иона гидроксиметилкарбения к стерически более доступному β-углеродному атому двойной связи

приводила к образованию промежуточного иона карбения **A**, который после отщепления протона и замыкания в оксетановый цикл превращался в соединении **65** (схема 38).

Трехкомпонентная конденсация 12-аминодегидроабиетата, ацетальдегида и циклопентадена приводила к ожидаемому продукту реакции Поварова – соединению **66** в виде смеси (~55:45) диастереомеров, различающихся конфигурацией хирального атома C<sup>4</sup> (схема 39). Последующее трифторацетилирование аминогруппы и озонирование двойной связи циклопентенового фрагмента в **66** давало смесь диастереомерных озонидов **67** (схема 39).

Схема 39





Введение (*R,S*)-6-гидрокси-(2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил)-ацетальдегида в качестве альдегидной компоненты в кислотно-катализируемую циклоконденсацию с ароматическим амином и циклопентадиеном дает возможность в одну синтетическую стадию стереоселективно синтезировать гибридные азотсодержащие полициклические циклоаддукты, структура которых содержит фрагменты хроман-2-ила и тетрагидрохинолина, аннелированного с циклопентановым кольцом

(схема 40) [83]. Синтезированные гибридные соединения **68**, **69**, **70** показали наличие антиоксидантной активности.

Использование 5-амино- и 5-аминоизохинолинов в качестве аминной компоненты в реакции Поварова с ароматическими альдегидами и ЦПД позволило получить в одну синтетическую стадию потенциально фармакологически значимые тетрагидрофенантролины **71** и **72** с высокой диастереоселективностью (*de* 90–99%) (схема 41) [84].

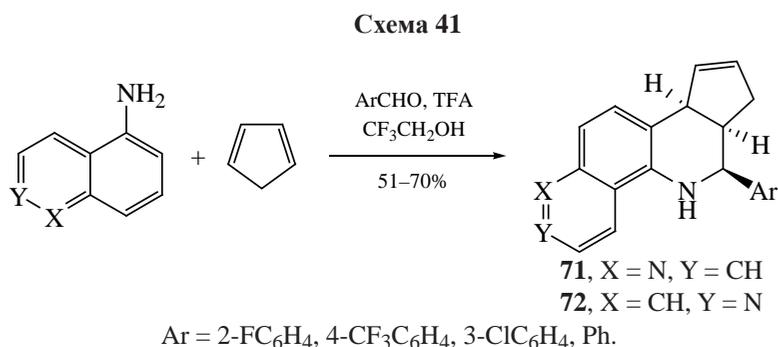
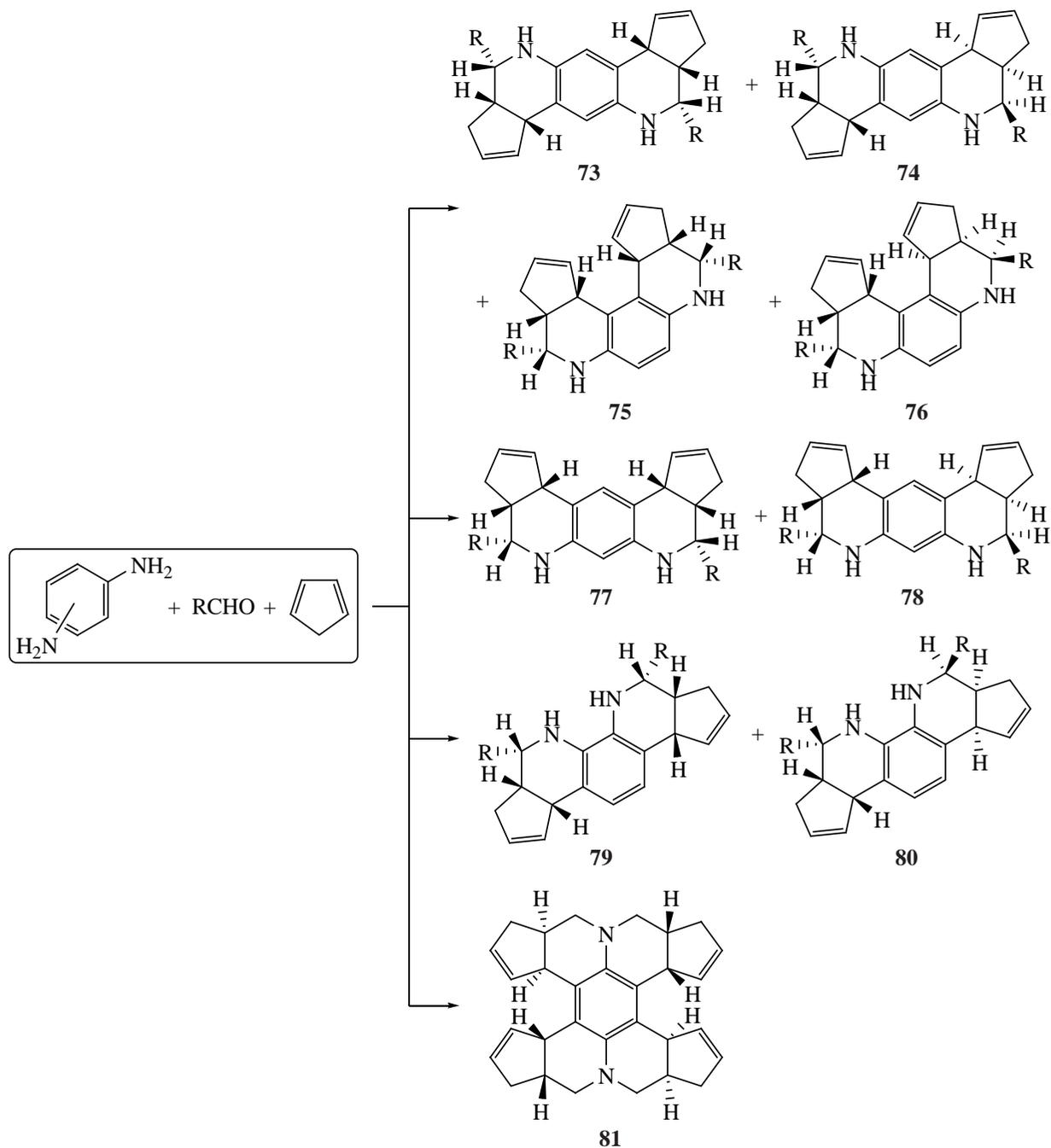


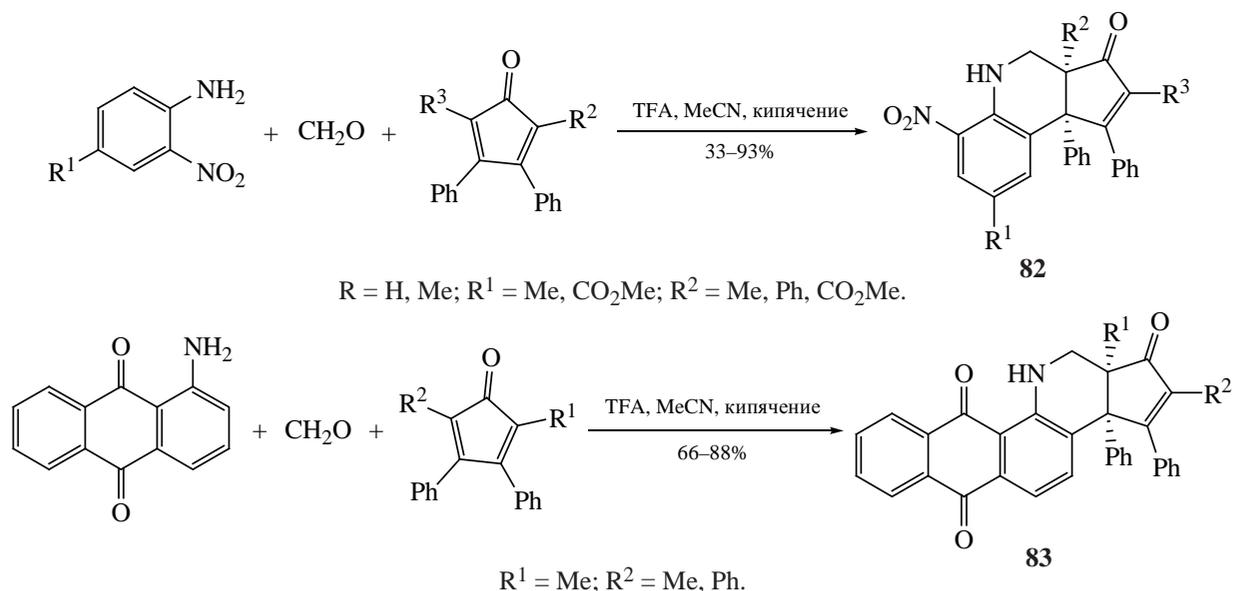
Схема 42



Применение диаминов в реакции Поварова ограничено, имеются лишь единичные сведения о вовлечении *o*-фенилендиамин в реакции с формальдегидом и циклопентадиеном [85]. В этой связи нами исследована циклоконденсация изомерных фенилендиаминов с ЦПД, ароматическими альдегидами и формальдегидом и синтези-

рованы новые октагидропиридохинолины **73**, **74**, **77**, **78** и октагидрофенантролины **75**, **76**, **79**, **80**, бис-аннелированные с циклопентеном (схема 42). В условиях катализа трифторуксусной кислотой реакция циклоконденсации *n*-фенилендиамин завершалась за 0.5 ч, приводя к изомерной смеси *син*- и *анти*-дициклопентен аннелированных ок-

Схема 43



тагидропиридохинолинов **73** и **74** и октагидрофенантролинов **75** и **76**, а в случае *m*- и *o*-фенилендиаминов образование циклоаддуктов происходило региоселективно, с образованием стереоизомерной смеси соответствующих октагидропиридохинолинов **77** и **78** и октагидрофенантролинов **79** и **80**, соответственно. Интересно отметить что при взаимодействии *n*-фенилендиамина с формальдегидом и ЦПД в MeCN образуется (согласно PCA) нонациклическое соединение **81**, содержащее 4 взаимно антипланарно ориентированные циклопентеновые фрагменты (схема 42) [86, 87].

Описан первый пример использования тетразамещенных циклопентадиенонов в одnoreакторной реакции Поварова с ароматическими аминами (2-нитроанилины и 1-аминоантрахинон) и формальдегидом в присутствии трифторуксусной кислоты (схема 43) [88]. При этом был получен только один региоизомер. Структуры полученных ци-

клоаддуктов **82**, **83** были подтверждены методом PCA.

Использование фульвенов в качестве диенофилов в реакции Поварова впервые продемонстрировано в циклоприсоединении с имидами в присутствии  $Yb(OTf)_3$  с получением соответствующих *экзо*-циклопента[*c*]хинолинов **84** (схема 44) [89].

При замене хлористого метилена на ацетонитрил в реакции Поварова образование тетрагидрохинолиновых производных **84** происходило с стереоселективно и с улучшенными выходами (35–78%) [90].

Циклоконденсация основания Шиффа, полученного из 4-цианоанилина и биарильного альдегида, с инденом в присутствии 1 экв  $In(OTf)_3$  приводила к образованию диастереомерных тетрагидроинденохинолинов **85** в соотношении 2:1 (*транс/цис*) (схема 45) [91]. С помощью хиральной

Схема 44

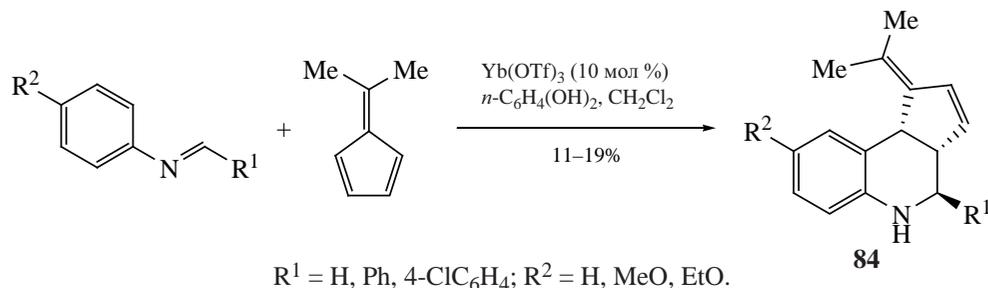
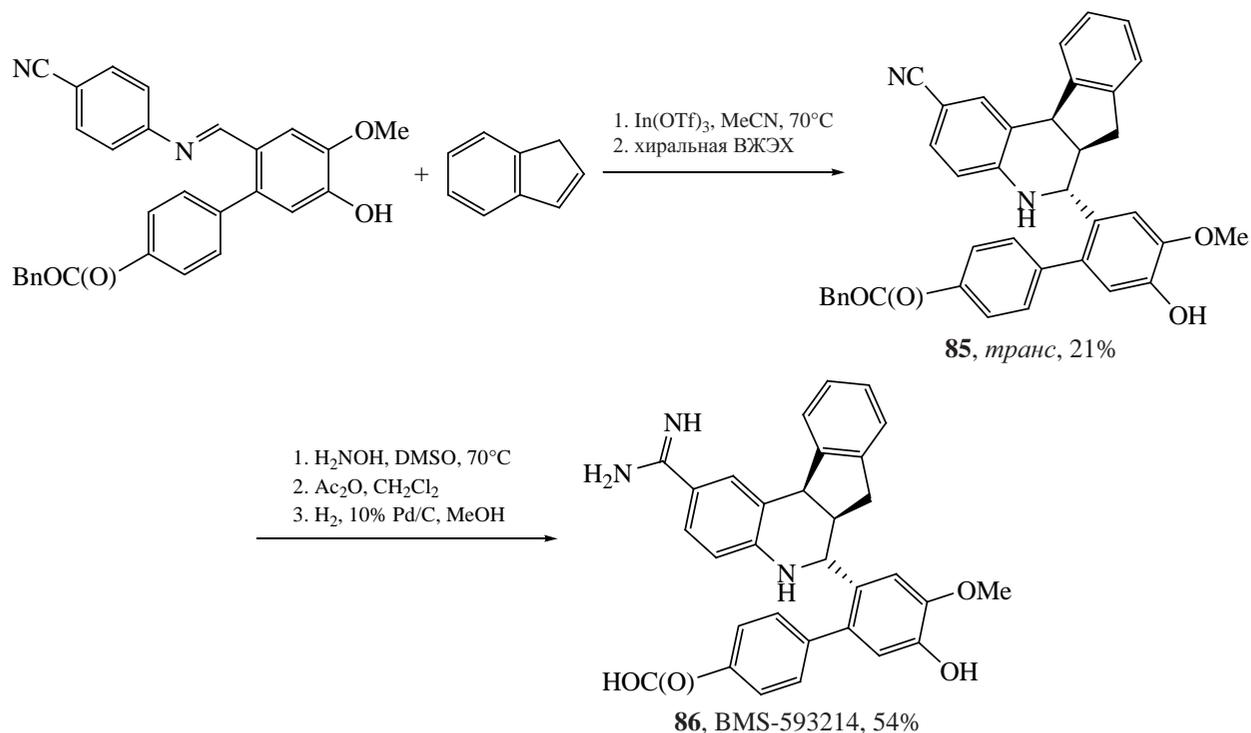


Схема 45



ВЭЖХ рацемата **85** был выделен индивидуальный (+)-энантиомер с выходом 21%. Полученный тетрагидрохинолин (+)-**85** подвергали взаимодействию с гидроксиламином в ДМСО с образованием амидоксима. Последующее ацилирование и гидрирование амидоксима давало соединение **86** BMS-593214, для которого выявлена антитромботическая активность.

Путем трёхкомпонентной реакции Поварова между инденом, бензальдегидом и 3-пиридиламином был синтезирован аналог природного алкалоида камптотецина **87**, проявивший способность ингибировать топоизомеразы I раковых клеток (схема 46) [92].

Реализована диастереоселективная трехкомпонентная реакция Поварова с участием арилглиокселей, анилинов и индена, катализируемая  $\text{Ca}(\text{OTf})_2/\text{Bu}_4\text{NPF}_6$  в отсутствие растворителя (схема 47) [93]. Спектральные данные образованных ТГХ **88** свидетельствовали об их *син*-ориентации. Последующая обработка соединений **88** 1 экв хлоранила при 120°C приводила к их ароматизации с образованием соответствующих хинолинов **89** (75–90%).

Помимо ЦПД и индена в последние годы в реакцию Поварова удалось ввести и другие замещенные олефины, в частности 2-метокси-4-пропенилфенол (изоэвгенол), *транс*-анетол, производные стирола, циклогексанон и норборнен [94–105].

Схема 46

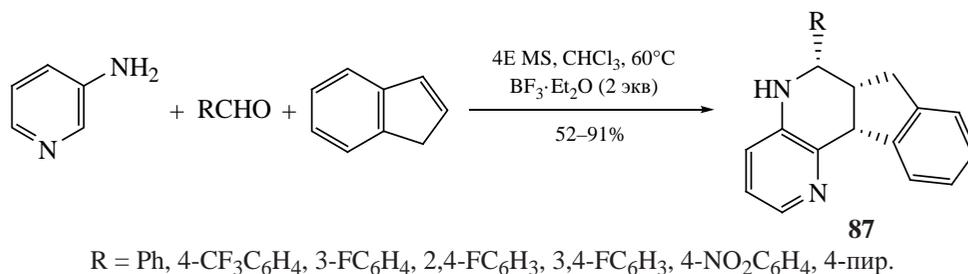
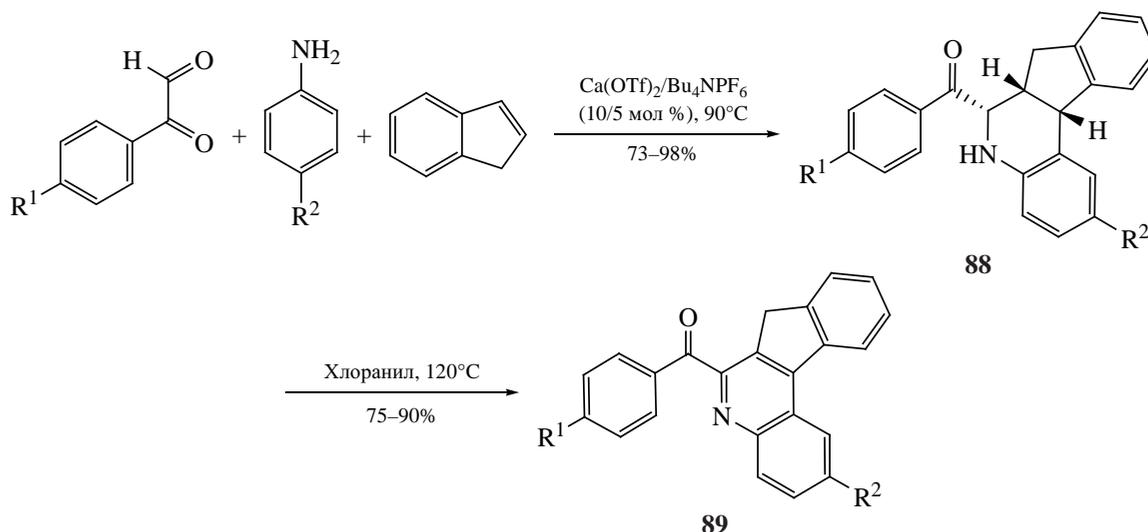


Схема 47



Простая, не содержащая растворителей «домино»-реакция Поварова и реакция внутримолекулярной амидной циклизации была разработана для синтеза высокофункционализированных производных 6,6а-дигидроизоиндоло[2,1-*a*]хинолин-11-(5*H*)-она **90a–o**, **91a–o** [94]. Реакцию с использованием замещенных анилинов, 2-формилбензойной кислоты и олефинов (*транс*-анетола и изоэвгенола) осуществляли в присутствии каталитической аморфной целлюлозно-сульфоновой кислоты (AMCell-SO<sub>3</sub>H) в ацетонитриле при 90°C (схема 48). Образование продуктов реакции происходило с хорошими выходами и высокой регио- и диастереоселективностью. Установлено, что использование катализатора AMCell-SO<sub>3</sub>H (после его фильтрации из реакционной среды) в технологическом цикле может быть до 5 раз, без значительной потери его активности.

Изоиндолохинолин **91j**, содержащий фрагмент *транс*-анетола проявил наибольшую цитотоксическую активность на трех клеточных линиях (рак простаты, шейки матки и молочной железы) [95].

Трехкомпонентную реакцию между ариламинами, ариальдегидами и *транс*-изоэвгенолом проводили в присутствии BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> в ацетонитриле [96], уксусной кислоте при кипячении [97] и I<sub>2</sub> в пропиленкарбонате [98]. Образование 3-метил-2,4-диарилтетрагидрохинолинов **92a–y** протекает с хорошими выходами (45–95%) и 2,4-*цис*-стереоселективностью (схема 49).

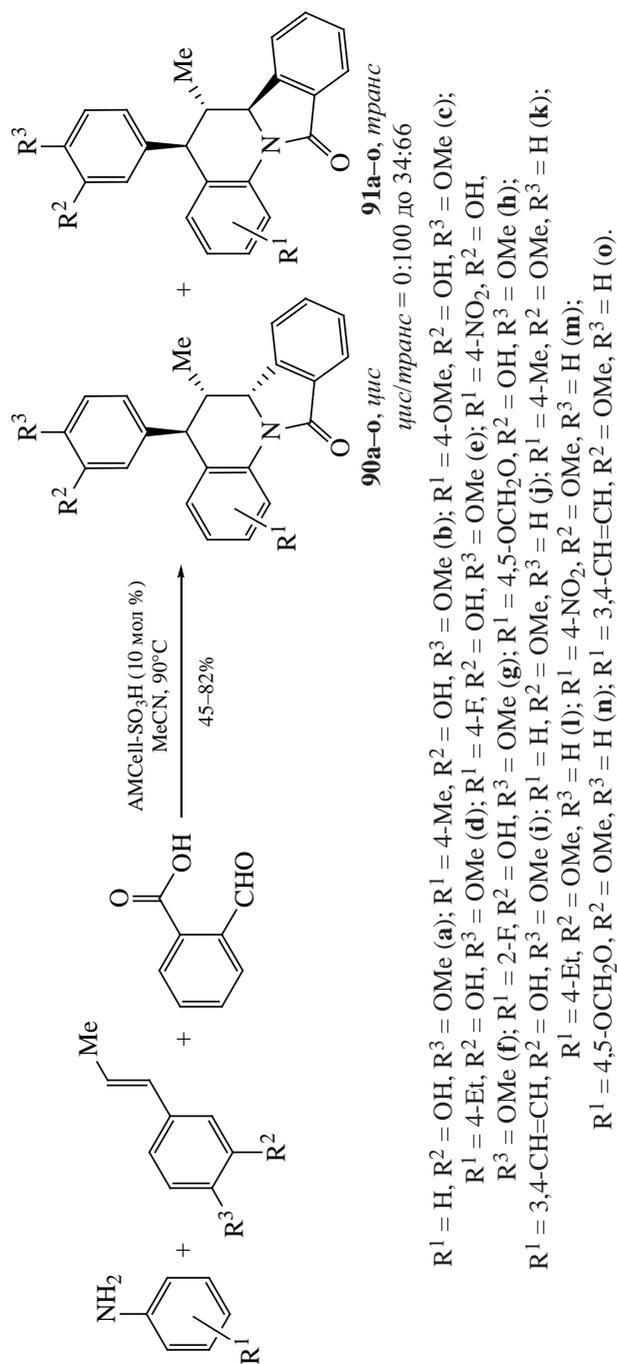
Синтезированные соединения структуры **92a–f** были изучены *in vitro* на противоопухолевую и цитотоксическую активность [96]. С помощью молекулярного докинга была предсказана противомикробная, противовоспалительная, противоопухолевая и антипаразитарная активность для нескольких из соединений **92i–o** [95].

Однореакторная трехкомпонентная реакция Поварова *N*-бензиланилинов, формальдегида и изоэвгенола или *транс*-анетола для синтеза производных *N*-бензил-4-арил-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов **93** была разработана с использованием BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> в MeCN при 70°C (схема 50) [99] с выходом 49–77% и *транс*-диастереоселективностью. Целевые дебензилированные ТГХ **94** были получены каталитическим гидрированием над Pd/C в метаноле. При использовании в качестве катализатора 2*N* HCl в ацетонитриле при комнатной температуре наблюдалось увеличение выходов целевых циклоаддуктов **93** до 93% при сохранении их *транс*-стереоселективности [100].

4-Арил-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолины **93** и **94** в тестах *in vitro* проявили фунгицидную активность, которая повышалась при удалении *N*-бензильной группы и при наличии OH-группы в 4-арильном заместителе [99].

Для получения 2,4-диарил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов **95** был использован стирол в качестве диенофила реакции Поварова [101].

Схема 48



Циклоконденсация стирола с *N*-арилальдимидами, образующимися *in situ* в реакции между ароматическими альдегидами и замещенными анилинами, проводилась в условиях механохимического измельчения  $FeCl_3$  при комнатной температуре в отсутствие растворителя (схема 51).

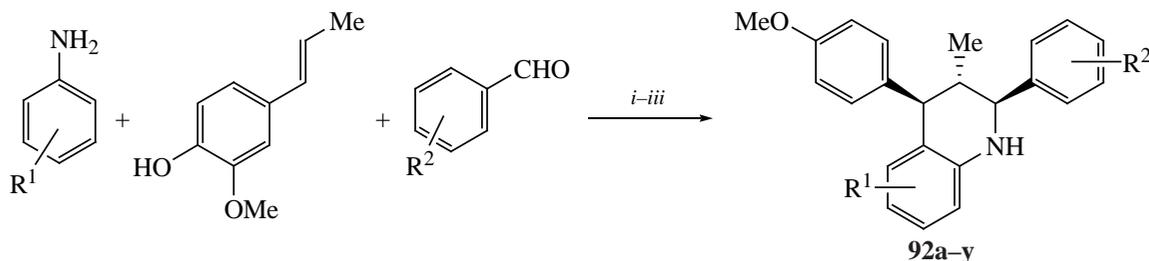
Сильные кислоты Льюиса, такие как  $ZnCl_2$ ,  $AlCl_3$ ,  $FeCl_3$ ,  $BF_3 \cdot OEt_2$ , в значительной степени способствовали протеканию реакции, в то время как относительно слабые кислоты Льюиса [ $Cu(OAc)_2$ ,  $Co(OAc)_2$ ,  $KHSO_4$ ] и  $CF_3CO_2H$ , *n*-TsOH работали не эффективно. Наилучшую эффективность продемонстрировал  $FeCl_3$ . Реакцию проводили в течение 90 мин с получением исключительно *цис*-2,4-дифенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов **95** с выходами 70–91%.

При проведении циклоконденсации замещенных анилинов, стирола и формальдегида в воде при кипячении в присутствии кремнеземной серной кислоты (SSA) образуются юлолидины **96a–f** в виде смеси двух диастереомеров с выходом (51–78%) (схема 52) [102]. Реакция *орто*-замещенных анилинов со смесью стирола и формальдегида в присутствии SSA давала тетрагидрохинолины **97a–d** с выходами (60–65%).

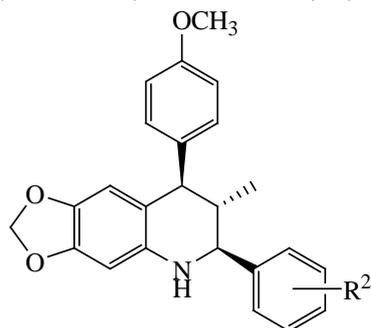
Фосфорорганические производные ТГХ представляют собой практическую перспективу с биологической точки зрения, поскольку фосфорные заместители могут влиять на реакционную способность гетероциклов и регулировать важные биологические функции. Впервые синтез фосфино- и фосфинсульфид-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов **98**, **99** был осуществлен с использованием в реакции Поварова 2-фосфиноанилина или 2-фосфинсульфиданилина, альдегидов и стиролов (схема 53) [103]. Генерируемый *in situ* *N*-(2-дифенилфосфино)альдимин из 2-(дифенилфосфино)-анилина и альдегида подвергался циклоприсоединению с алкенами в присутствии  $BF_3 \cdot OEt_2$  в хлороформе при кипячении с образованием фосфин-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов **98** (56–72%). Аналогично, фосфинсульфид-1,2,3,4-тетрагидрохинолины **99** получали из 2-фосфинсульфидаанилина в тех же условиях с выходами 48–95%.

При введении в реакцию Поварова циклогекс-2-ен-1-она образуются соединения со скелетом

Схема 49



Реагенты и условия: *i*, 10 мол %  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , MeCN, 60°C, 6–10 ч, выход 45–65%;  
*ii*,  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$  (20 мл), кипячение, выход 60–70%; *iii*, 20 мол %,  $\text{I}_2$ , пропиленкарбонат, rt, выход 77–95%.



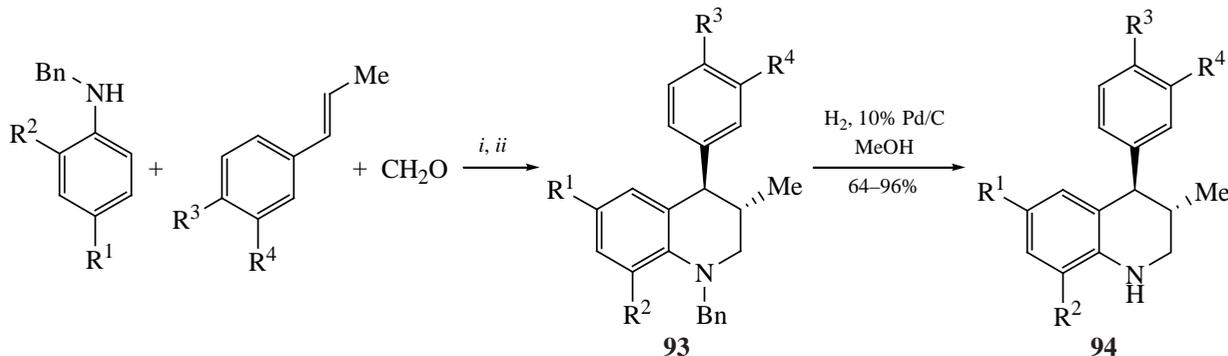
$\text{R}^2 = 2\text{-OH}$  (**92a**);  
 $\text{R}^2 = 4\text{-OH}$  (**92b**);  
 $\text{R}^2 = 3\text{-OMe}, 4\text{-OH}$  (**92c**);  
 $\text{R}^2 = 3,4,5\text{-OMe}$  (**92d**);  
 $\text{R}^2 = 3,4\text{-OMe}$  (**92e**);  
 $\text{R}^2 = 3\text{-OH}, 4\text{-OMe}$  (**92f**);  
 $\text{R}^2 = \text{H}$  (**92g**);  
 $\text{R}^2 = 3\text{-Cl}$  (**92h**).

$\text{R}^1 = 6\text{-Cl}, \text{R}^2 = \text{H}$  (**92i**);  $\text{R}^1 = 6\text{-Cl}, \text{R}^2 = 4\text{-Cl}$  (**92j**);  $\text{R}^1 = 6\text{-F}, \text{R}^2 = 4\text{-Cl}$  (**92k**);  $\text{R}^1 = 6\text{-Br}, \text{R}^2 = 4\text{-Cl}$  (**92l**);  
 $\text{R}^1 = 6\text{-Me}, \text{R}^2 = 4\text{-Cl}$  (**92m**);  $\text{R}^1 = 8\text{-Cl}, \text{R}^2 = 4\text{-Cl}$  (**92n**);  $\text{R}^1 = 8\text{-F}, \text{R}^2 = 4\text{-Cl}$  (**92o**);  $\text{R}^1 = 6\text{-Cl},$   
 $\text{R}^2 = 3,4\text{-нафтил}$  (**92p**);  $\text{R}^1 = 6\text{-Cl}, \text{R}^2 = 4\text{-NO}_2$  (**92q**);  $\text{R}^1 = 6\text{-OMe}, 8\text{-NO}_2, \text{R}^2 = \text{H}$  (**92r**);  
 $\text{R}^1 = 6\text{-OMe}, 8\text{-NO}_2, \text{R}^2 = 3,4,5\text{-OMe}$  (**92s**);  $\text{R}^1 = 6\text{-OMe}, 8\text{-NO}_2, \text{R}^2 = 2\text{-Cl}$  (**92t**);  
 $\text{R}^1 = 6\text{-OMe}, 8\text{-NO}_2, \text{R}^2 = 3,4\text{-нафтил}$  (**92u**);  $\text{R}^1 = 6\text{-NO}_2, \text{R}^2 = 2\text{-NO}_2$  (**92v**);  
 $\text{R}^1 = 6\text{-NO}_2, \text{R}^2 = \text{H}$  (**92w**);  $\text{R}^1 = 6\text{-NO}_2, \text{R}^2 = 4\text{-OMe}$  (**92x**);  $\text{R}^1 = 6\text{-NO}_2, \text{R}^2 = 3,4,5\text{-OMe}$  (**92y**).

2-азабицикло[2.2.2]октана **100**, **101** (схема 54) [104]. Сообщалось, что они являются агонистами  $\alpha$ -никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, хемокина CCR3 и ингибиторами ацетилхолинэстеразы. Трехкомпонентная реакция циклоприсоединения в воде, катализируемая гидрофосфатом циркония ( $\alpha\text{-ZrP}$ ) и каликс[4]аренсульфонатом

натрия, содержащего короткие алифатические цепи, приводит к 2,3-диарил-2-азабицикло[2.2.2]-октан-5-онам **100a-r**, **101a-r** с выходом 67–91% и диастереоселективностью *экзо/эндо* от 41:59 до 5:95. Реакция протекала одинаково хорошо, как с электронодонорными, так и с электроноакцепторными замещенными анилинами и бензальдегида-

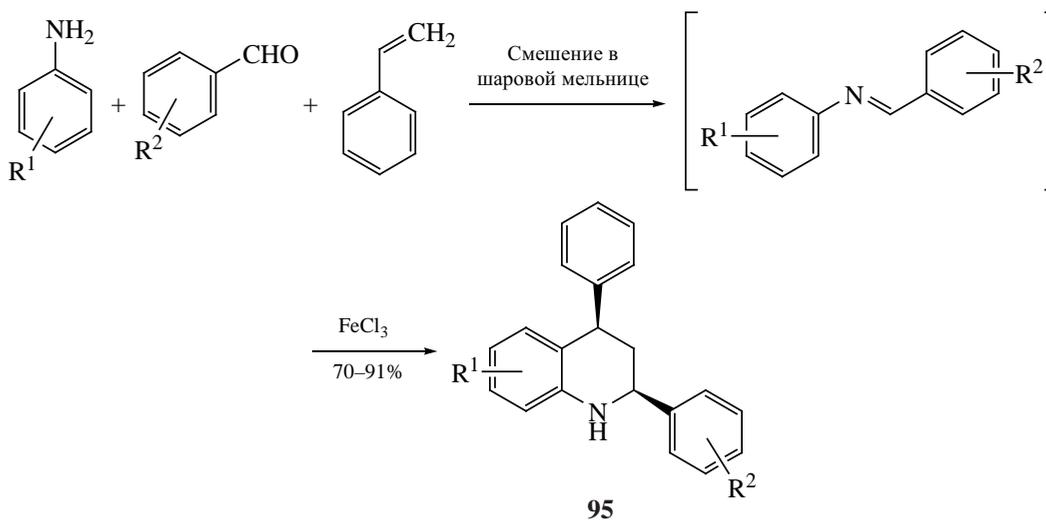
Схема 50



Реагенты и условия: *i*:  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , MeCN, 70°C, 6–8 ч, выход 49–77%;  
*ii*:  $\text{HCl} \cdot 2\text{N}$ , MeCN, rt, 2–21 ч, выход 31–93%.

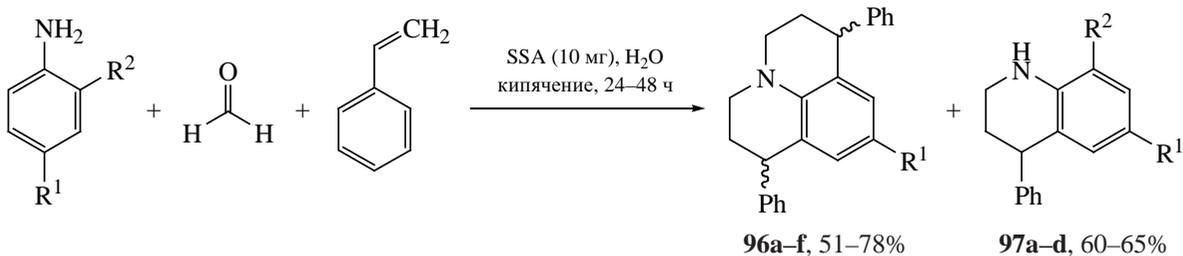
$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}, \text{OMe}, \text{Cl}, \text{Et}, \text{F}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{Cl}, \text{OMe}$ ;  $\text{R}^3 = \text{H}, \text{OMe}, \text{OH}$ ;  $\text{R}^4 = \text{H}, \text{OMe}, \text{OH}$ .

Схема 51



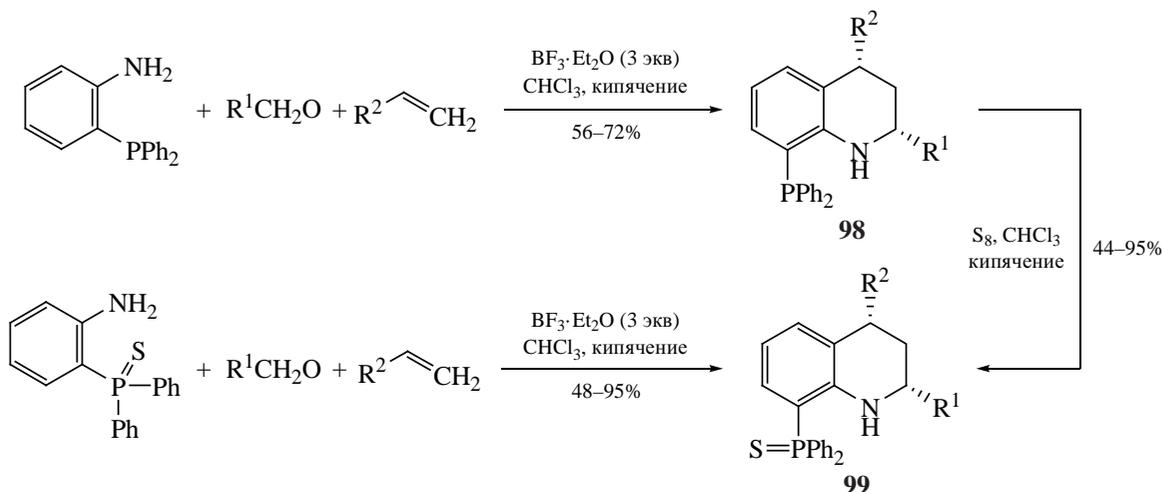
$R^1 = \text{H}, 8\text{-Me}, 8\text{-OMe}, 8\text{-Cl}, 7\text{-Cl}; R^2 = \text{H}, 4\text{-Cl}, 4\text{-NO}_2, 3\text{-NO}_2, 4\text{-Me}.$

Схема 52



$R^1 = 9\text{-Br}, R^2 = \text{H}$  (**96a**);  $R^1 = 9\text{-NO}_2, R^2 = \text{H}$  (**96b**);  $R^1 = 9\text{-Cl}, R^2 = \text{H}$  (**96c**);  $R^1 = 9\text{-OMe}, R^2 = \text{H}$  (**96d**);  
 $R^1 = 9\text{-Me}, R^2 = \text{H}$  (**96e**);  $R^1 = 9\text{-CN}, R^2 = \text{H}$  (**96f**);  $R^1 = 6\text{-Cl}, R^2 = 8\text{-NO}_2$  (**97a**);  $R^1 = 6\text{-Br}, R^2 = 8\text{-Br}$  (**97b**);  
 $R^1 = 6\text{-Me}, R^2 = 8\text{-NO}_2$  (**97c**);  $R^1 = 6\text{-OMe}, R^2 = 8\text{-NO}_2$  (**97d**).

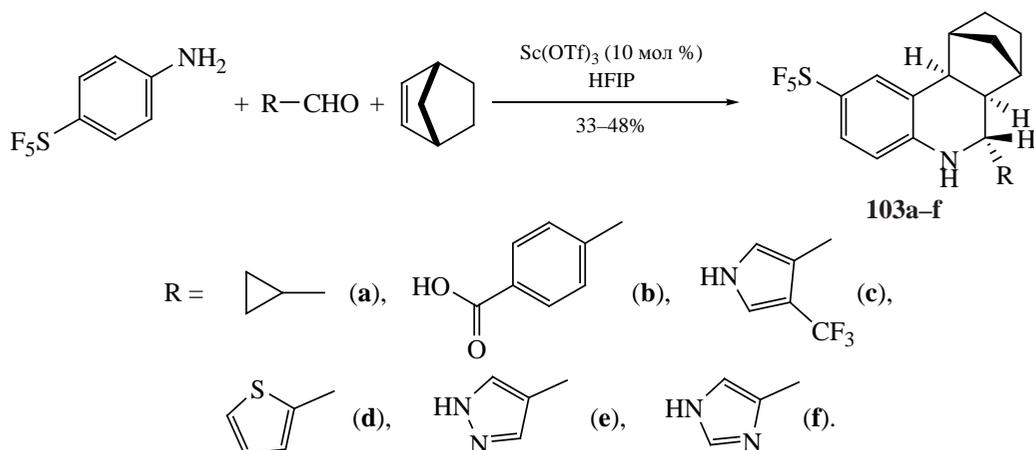
Схема 53



$R^1 = \text{Ph}, 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-OMeC}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4; R^2 = \text{Ph}, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4.$



Схема 56



Циклоконденсация 5-аминоиндазола, соответствующих альдегидов и бицикло[2.2.1]гепт-2-ена (норборнена) в присутствии 10 мол %  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  в гексафторизопропанолу приводила к производным тетрагидрохинолинам **102** с выходом 33–66% (схема 55).

Синтезированные тетрагидро-3*H*-пиразоло[4,3-*f*]хинолины **102** были протестированы в отношении клеточных линий NSC160, при этом для тетрагидро-3*H*-пиразоло[4,3-*f*]хинолина, содержащего 3-аминоиндазолильную группу, было выявлено ингибирование роста опухолевых клеток для клеточных линий меланомы, рака почки, молочной железы, яичников и лейкемии со значениями  $\text{GI}_{50}$  всего 0.1 мкМ.

Реакция Поварова 4-(пентафтор- $\lambda^6$ -сульфанил)-анилина, альдегидов и норборнена приводила к синтезу библиотеки тетрагидрохинолинов, активных в отношении персистирующих полирезистентных грамположительных бактерий (схема 56) [11]. Ведущее соединение **103c**, содержащее пиразольный фрагмент оказывало бактерицидное действие на штаммы метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* и против двух наиболее смертельных штаммов ванкомицин-резистентного *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium* при концентрации 2 мкг/мл за счет разрушения мембран бактерий. Кроме того, ТГХ **103c** оказался не токсичен для эритроцитов млекопитающих и показал отсутствие возможности развития резистентности после многократного воздействия на штамм *S. aureus*.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С момента первой публикации о синтезе ТГХ в реакции формального циклоприсоединения между ароматическим имином и алкеном прошло почти 60 лет, но возможности этой реакции актуальны по сей день. Проведенный анализ литературных данных свидетельствует о том, что реакция Поварова является эффективным и атом-экономным подходом для синтеза практически перспективных гетероциклических соединений, содержащих в своей структуре тетрагидрохинолиновый фрагмент. Востребованность реакции Поварова и ее трехкомпонентной модификации обусловлена аппаратурной простотой процесса, его воспроизводимостью и гарантированной возможностью получения целевого результата. Кроме того, участие в реакции различных субстратных компонентов позволяет моделировать тетрагидрохинолиновые скаффолды с различными заместителями. Современный интерес к реакции Поварова и ее трехкомпонентной модификации обусловлен разработкой новых регио- и энантиоселективных подходов с участием органокатализа, использованием методов физического сопровождения органического процесса для оптимизации выходов и исключения токсичных растворителей, агрессивных кислых катализаторов.

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме государственного задания № FRMS-2022-0081.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Лиманцева Регина Минияровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7549-3837>

Савченко Римма Гафуровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9145-2253>

Одинокоев Виктор Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5129-6321>

Толстикова Александр Генрихович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7382-3487>

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Sridharan V., Suryavanshi P.A., Menendez J.C. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7157–7259. doi 10.1070/RC1967v036n09ABEH001680
- Muthukrishnan I., Sridharan V., Menendez J.C. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 5057–5191. doi 10.1021/acs.chemrev.8b00567
- Gosmini R., Nguyen V.L., Toum J., Simon C., Brusq J.-M.G., Krysa G., Mirguet O., Riou-Eymard A.M., Boursier E.V., Trotter L., Bamboorough P., Clark H., Chung C.-W., Cutler L., Demont E.H., Kaur R., Lewis A.J., Schilling M.B., Soden P.E., Taylor S., Walker A.L., Walker M.D., Prinjha R.K., Nicodème E. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 8111–8131. doi 10.1021/jm5010539
- Hanashalshahaby E.H.A., Unaleroglu C., Can A.A.K., Ozgun A., Garipcan B. *Turk. J. Chem.* **2019**, *43*, 1552–1569. doi 10.3906/kim-1907-71
- Chen C., Zingales S., Wang T., Yuan M., Wang D., Cai L., Jiang Q.J. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2016**, *31*, 853–858. doi 10.3109/14756366.2015.1064120
- Dayal N., Wang M., Sintim H.O. *ACS Omega.* **2020**, *5*, 23799–23807. doi 10.1021/acsomega.0c03001
- Chavan P., Pansare D.N., Jadhav S., Rai M. *Eur. Chem. Bull.* **2019**, *8*, 257–264. doi 10.17628/ecb.2019.8.257-264
- Kumar A., Srivastava S., Gupta G., Chaturvedi V., Sinha S., Srivastava R. *ACS Comb. Sci.* **2011**, *13*, 65–71. doi 10.1021/co100022h
- Ozaki T., Sugiyama R., Shimomura M., Nishimura S., Asamizu S., Katsuyama Y., Kakeya H., Onaka H. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 2370–2378. doi 10.1039/c8ob02846j
- Chander S., Ashok P., Zheng Y.-T., Wang P., Raja K.S., Taneja A., Murugesan S. *Bioorg. Chem.* **2016**, *64*, 66–73. doi 10.1016/j.bioorg.2015.12.005
- Onyedibe K.I., Dayal N., Sintim H.O. *RSC Med. Chem.* **2021**, *12*, 1879–1893. doi 10.1039/d1md00211b
- Diaz G., Miranda I., Sartori S., Dias G., Kohlhoff M., Purgato G., Nogueira M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2018**, *29*, 2646–2656. doi 10.21577/0103-5053.20180145
- Martínez S., Pavani C., Baptista M., Becerra M., Quevedo M., Ribone S. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2019**, *38*, 2412–2421. doi 10.1080/07391102.2019.1633410
- Kimura T., Suga T., Kameoka M., Ueno M., Inahashi Y., Matsuo H., Iwatsuki M., Shigemura K., Shiohmi K., Takahashi Y., Ōmura S., Nakashima T. *J. Antibiotics.* **2019**, *72*, 169–173. doi 10.1038/s41429-018-0117-0
- Povarov L.S. *Russ. Chem. Rev.* **1967**, *36*, 656–670. doi 10.1070/RC1967v036n09ABEH001680
- Глушков В.А., Толстикова А.Г. *Усп. хим.* **2008**, *77*, 138–160. [Glushkov V.A., Tolstikova A.G. *Russ. Chem. Rev.* **2008**, *77*, 137–159.] doi 10.1070/RC2008v077n02ABEH003749
- Ghashghaei O., Masdeu C., Alonso C., Palacios F., Lavilla R. *Drug Discov. Today.* **2018**, *29*, 71–79. doi 10.1016/j.ddtec.2018.08.004
- Huang Y., Qiu C., Li Z., Feng W., Gan H., Liu J., Guo K. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, *4*, 47–52. doi 10.1021/ACSSUSCHEMENG.5B01379
- Das D.K., Sarkar S., Khan A.T., Saravanan P., Patra S. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 3581–3590. doi 10.1039/C3RA45174G
- Rai M., Jadhav S., Farooqui M. *Orbital Electron. J. Chem.* **2016**, *8*, 149–153. doi 10.17807/orbital.v8i3.801
- DaSilva B.H.S.T., Marana N.L., Mafud A.C., da Silva-Filho L.C. *Struct. Chem.* **2014**, *25*, 327–337. doi 10.1007/s11224-013-0297-y
- Puligoundla R.G., Vulupala H.R., Kommu N., Kondra S.B. *Synth. Commun.* **2015**, *45*, 494–502. doi 10.1080/00397911.2014.956366
- Cimarelli C., Bordini S., Piermattei P., Pellei M., Del Bello F. *Synthesis.* **2017**, *49*, 5387–5395. doi 10.1055/S-0036-1589104
- Sokamisa M.S., Nyondlo Y.M., Kinfe H.H. *Arkivoc.* **2016**, *iii*, 313–324. doi 10.3998/ark.5550190.p009.447
- Jadhav S., Farooqui M., Chavan P., Hussain S., Rai M. *Polycycl. Aromat. Compd.* **2020**, *1–9*. doi 10.1080/10406638.2020.1825005
- Rechac V.L., Cirujano F.G., Corma A., Llabrés F.X. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2016**, *27*, 4512–4516. doi 10.1002/ejic.201600372
- Da Silva Abranches P.A., de Paiva W.F., de Fátima A., Martins F.T., Fernandes S.A. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1761–1771. doi 10.1021/acs.joc.7b02532

28. de Paiva W.F., Braga I.B., de Assis J.V., Castaneda S.M.B., Sathicq A.G., Palermo V., Romanelli G.P., Natalino R., da Silva M.J., Martins F.T., de Carvalho G.S.G., Amarante G.W., Fernandes S.A. *Tetrahedron*. **2019**, *75*, 3740–3750. doi 10.1016/J.TET.2019.05.049
29. Rezende T.R.M., Varejão J.O.S., de Almeida Sousa A.L.L., Castañeda S.M.B., Fernandes S.A. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 2913–2922. doi 10.1039/c8ob02928h
30. Liua X., Toy P.H. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 3437–3441. doi 10.1002/adsc.202000665
31. Reyes-Gutiérrez P.E., Amatov T.T., Švec P., Císařová I., Šaman D., Pohl R., Teplý F., Pospíšil L. *Chem. Plus Chem.* **2020**, *85*, 2212–2218. doi 10.1002/cplu.202000151
32. Li L.-P., Cai X., Xiang Y., Zhang Y., Song J., Yang D.-C., Guan Z., He Y.-H. *Green Chem.* **2015**, *17*, 3148–3156. doi 10.1039/C4GC01123F
33. Niño P., Caba M., Aguilar N., Terricabras E., Albericio F., Fernández J.-C. *Indian J. Chem. Sect. B.* **2016**, *55*, 1384–1399.
34. Liu Q., Wang C., Li Q., Hou Y., Wu Y., Liu L., Chang W., Li J. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 950–958. doi 10.1021/acs.joc.6b02496
35. Chung P.Y., Tang J.C.O., Cheng C.H., Bian Z.X., Wong W.Y., Lam K.H., Chui C.H. *Springer Plus.* **2016**, *5*, 271–276. doi 10.1186/s40064-016-1890-5
36. Gurumurthy Ch., Fatima N., Reddy G.N., Kumar C.G., Sabitha G., Ramakrishna K.V.S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 5119–5125. doi 10.1016/j.bmcl.2016.08.017
37. Moshapo P.T., Sokamisa M., Mmutlane E.M., Mampa R.M., Kinfe H.H. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5627–5638. doi 10.1039/c5ob02536b
38. Shushizadeh M.R., Mostoufi A., Behfar A., Heidary M. *Arabian J. Chem.* **2015**, *8*, 868–872. doi 10.1016/J.ARABJC.2012.06.007
39. Yogita M., Ragini G., Ekta M. *Int. J. Res. Chem. Environ.* **2015**, *5*, 106–117.
40. Sanz-Vidal Á., Miró J., Sánchez-Roselló M., del Pozo C., Fustero S. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6515–6524. doi 10.1021/acs.joc.6b01139
41. Arai N., Ohkuma T. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7628–7636. doi 10.1021/acs.joc.7b00838
42. Basavegowda N., Mishra K., Lee Y.R., Joh Y.-G. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2016**, *37*, 142–147. doi 10.1002/bkcs/10642
43. Jha A., Chou T.-Y., AlJaroudi Z., Ellis B.D., Cameron T.S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 848–857. doi 10.3762/bjoc.10.81
44. Gatta F., Giudice M., Pomponi M., Marta M. *Cheminform.* **2010**, *2*, 174–174. doi 10.1002/chin.199234174
45. Gutiérrez M., Arévalo B., Martínez G., Valdés F., Vallejos G., Carmona U., San Martín A. *J. Chem. Pharm. Res.* **2015**, *7*, 351–358.
46. Duarte Y., Dueñas F., Gutiérrez M. *J. Chem. Pharm. Res.* **2015**, *7*, 294–299.
47. Rodríguez Y., Gutiérrez M., Ramírez D., Alzate-Morales J., Bernal C.C., Güiza F.M., Romero-Bohórquez A.R. *Chem. Biol. Drug Des.* **2016**, *88*, 498–510. doi 10.1111/cbdd.12773
48. Rodríguez Núñez Y.A., Norambuena M., Romero Bohorquez A.R., Morales-Bayuelo A., Gutiérrez M. *Heliyon.* **2019**, *5*, 1–7. doi 10.1016/j.heliyon.2019.e02174
49. Castillo J.-C., Jiménez E., Portilla J., Insuasty B., Quiroga J., Moreno-Fuquen R., Kennedy A.R., Abonia R. *Tetrahedron.* **2018**, *74*, 932–947. doi 10.1016/j.tet.2017.12.049
50. Kouznetsov V.V., Merchán-Arenas D.R., Martínez-Bonilla C.A., Macías M.A., Roussel P., Gauthier G.H. *J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, *27*, 2246–2255. doi 10.5935/0103-5053.20160117
51. Bonilla C.A.M., Galvis C.E.P., Méndez L.Y.V., Kouznetsov V.V. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 37478–37486. doi 10.1039/C6RA04325A
52. Bianchini G., Ribelles P., Becerra D., Ramos M.T., Menéndez J.C. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 412–422. doi 10.1039/C6QO00037A
53. Clerigué J., Ramos M.T., Menéndez J.C. *Molecules.* **2021**, *26*, 1330–1344. doi 10.3390/molecules26051330
54. Van Miert S., Hostyn S., Maes B.U.W., Cimanga K., Brun R., Kaiser M., Mátyus P., Dommissie R., Lemièrre G., Vlietinck A., Pieters L. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 674–677. doi 10.1021/np0496284
55. Sundaram G.S.M., Venkatesh C., Syam Kumar U.K., Ila H., Junjappa H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5760–5762. doi 10.1021/jo049227t
56. Pasha J., Kandagatla B., Sen S., Kumar Seerapu G.P., Bujji S., Haldar D., Nanduri S., Oruganti S. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2289–2292. doi 10.1016/j.tetlet.2015.03.078
57. Makhanya T.R., Gengan R.M., Ata A. *Synth. Commun.* **2019**, *49*, 823–835. doi 10.1080/00397911.2019.1573373
58. Suzuki T., Kuwano S., Arai T. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 3208–3212. doi 10.1002/adsc.202000494

59. Zanwar M.R., Gawande S.D., Kavala V., Kuo C.-W., Yao C.-F. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3849–3860. doi 10.1002/adsc/201400424
60. Wang H., Wang C., Huang K., Liu L., Chang W., Li J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2367–2370. doi 10.1021/acs.orglett.6b00804
61. Cai J., Li F., Deng G.-J., Ji X., Huang H. *Green Chem.* **2016**, *18*, 3503–3506. doi 10.1039/C6GC00779A
62. Fochi M., Caruana L., Bernardi L. *Synthesis.* **2014**, *46*, 135–157. doi 10.1055/s-0033-1338581
63. Stevanovic D., Bertuzzi G., Mazzanti A., Fochi M., Bernardi L. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 893–900. doi 10.1002/ADSC.201701484
64. Huang D., Xu F., Chen T., Wang Y., Lin X. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 573–578. doi 10.1039/C2RA22796G
65. Yokoi T., Nakagawa Y., Miyagawa H. *Pest. Manag. Sci.* **2019**, *75*, 115–124. doi 10.1002/PS.5160
66. Kazancioglu M.Z., Kalay E., Kazancioglu E.A., Peshkov V.A. *ChemistrySelect.* **2019**, *4*, 8797–8799. doi 10.1002/slct.201902249
67. Gelis C., Levitre G., Guerineau V., Touboul D., Neuville L., Masson G. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *31*, 5151–5155. doi 10.1002/EJOC.201900547
68. Guo Q., Teng W., Ren S., Rao S., Wang Y., Chen L., Shen B., Takahashi T.J. *Heterocycl. Chem.* **2014**, *51*, 1100–1105. doi 10.1002/JHET.2118
69. Bunescu A., Wang Q., Zhu J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1756–1759. doi 10.1021/ol500447r
70. Cerra B., Mostarda S., Custodi C., Macchiarulo A., Gioiello A. *Med. Chem. Comm.* **2016**, *7*, 439–446. doi 10.1039/C5MD00455A
71. Niño P., Caba M., Aguilar N., Terricabras E., Albericio F., Fernández J.-C. *Indian J. Chem., Sect. B.* **2016**, *55*, 854–881. doi 10.1002/CHIN.201652319
72. Niño P., Caba M., Aguilar N., Terricabras E., Albericio F., Fernández J.-C. *Indian J. Chem., Sect. B.* **2016**, *55*, 1117–1130.
73. Kulkarni A.R., Thakur G.A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6592–6595. doi 10.1016/j.tetlet.2013.09.107
74. Pelit E., Turgut Z. *Ultrason. Sonochem.* **2014**, *21*, 1600–1607. doi 10.1016/j.ultsonch.2014.01.009
75. Olmos A., Rigolet S., Louis B., Pale P. *J. Phys. Chem. C.* **2012**, *116*, 13661–13670. doi 10.1021/jp303169h
76. Baumann M. *React. Chem. Eng.* **2019**, *4*, 368–371. doi 10.1039/C8RE00217G
77. Imrich H.-G., Conrad J., Bubrin D., Beifuss U. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2319–2332. doi 10.1021/jo502882y
78. Petrov V.A. *Fluorinated Heterocyclic Compounds: Synthesis, Chemistry, and Applications.* New Jersey: John Wiley & Sons, **2009**, 1–515. doi 10.1002/9780470528952
79. Filler R., Saha R. *Future Med. Chem.* **2009**, *1*, 777–791. doi 10.4155/fmc.09.65
80. Sharma P.C., Jain A., Jain S. *Acta Pol. Pharm. Drug Res.* **2009**, *66*, 587–604.
81. Tolstikov A.G., Savchenko R.G., Lukina E.S., Nedopekin D.V., Limantseva R.M., Khalilov L.M., Mescheryakova E.S., Odinson V.N. *Helv. Chim. Acta.* **2014**, *97*, 1317–1325. doi 10.1002/hlca.201300456
82. Толстикова А.Г., Савченко Р.Г., Лукина Е.С., Недопекин Д.В., Шакирова Р.М., Одиноков В.Н. *ЖОрХ.* **2014**, *50*, 136–140. [Tolstikov A.G., Savchenko R.G., Lukina E.S., Nedopekin D.V., Shakirova R.M., Odinson V.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 128–132.] doi 10.1134/S1070428014010230
83. Савченко Р.Г., Лиманцева Р.М., Сафарова И.В., Шарипова Г.М., Мещерякова Е.С., Толстикова А.Г., Одиноков В.Н. *ЖОрХ.* **2022**, *58*, 188–199. [Savchenko R.G., Limantseva R.M., Safarova I.V., Sharipova G.M., Meshcheriakova E.S., Tolstikov A.G., Odinson V.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 188–199.] doi 10.31857/s0514749222020100
84. Толстикова А.Г., Савченко Р.Г., Лукина Е.С., Лиманцева Р.М., Одиноков В.Н. *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* **2014**, *63*, 2077–2080. [Tolstikov A.G., Savchenko R.G., Lukina E.S., Limantseva R.M., Odinson V.N. *Russ. Chem. Bull.* **2014**, *63*, 2077–2080.] doi 10.1007/s11172-014-0704-6
85. Mellor J.M., Merriman G.D., Riviere P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7103–7106. doi 10.1016/0040-4039(91)85052-7
86. Tolstikov A.G., Savchenko R.G., Lukina E.S., Limantseva R.M., Nedopekin D.V., Khalilov L.M., Mescheryakova E.S., Odinson V.N. *Synthesis.* **2015**, *47*, 2467–2472. doi 10.1055/s-0034-1380696
87. Savchenko R.G., Limantseva R.M., Khursan S.L., Mescheryakova E.S., Tolstikov A.G., Odinson V.N. *J. Heterocycl. Chem.* **2022**, *59*, 20225–2036. doi.org/10.1002/jhet.4540
88. Benmeddah A., Bar N., Villemin D., Lohier J.-F., Mostefa-Kara B., Legay R. *Helv. Chim. Acta.* **2018**, *101*, e1800023. doi 10.1002/HLCA.201800023
89. Stepanov A.V., Boitsov V.M., Larina A.G., Molchanov A.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 389–393. doi 10.1134/S1070428014030154
90. Saranya S., Baiju T.V., Gopalan G., Radhakrishnan K.V. *Synth. Comm.* **2018**, *48*, 816–829. doi 10.1080/00397911.2018.1427270
91. Priestley E.S., De Lucca I., Zhou J., Saiah E., Stanton R., Robinson L., Luetgen J.M., Wei A., Wen X.,

- Knabb R.M., Wong P.C., Wexler R.R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 2432–2435. doi 10.1016/j.bmcl.2013.02.013
92. Alonso C., Fuertes M., González M., Rubiales G., Tesauro C., Knudsen B.R., Palacios F. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *115*, 179–190. doi 10.1016/j.ejmech.2016.03.031
93. Mohinuddin P.Md.K., Dada R., Almansour A.I., Arumugam N., Yaragorla S. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1043–1048. doi 10.1016/j.tetlet.2019.03.021
94. Arenas D.R.M., Kouznetsov V.V. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5327–5333. doi 10.1021/jo500516c
95. Merchan-Arenas D.R., Sojo F., Arvelo F., Kouznetsov V.V. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 42287–42296. doi 10.1039/d0ra04555a
96. Kouznetsov V.V., Merchán-Arenas D., Tangarife-Castaño V., Correa-Royero J., Betancur-Galvis L. *Med. Chem. Res.* **2016**, *25*, 429–437. doi 10.1007/s00044-015-1486-6
97. Nair P.P.S., Chandrashekarappa K.K.H., Masagal-li J.N., Nagaraja P., Mahadevan K.M. *Int. J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* **2015**, *7*, 448–459.
98. Forero J.S.B., de Carvalho E.M., Jones J.Jr., da Silva F.M. *Curr. Org. Synth.* **2015**, *12*, 102–107. doi 10.2174/1570179411666140722175810
99. Romero-Bohórquez A.R., Kouznetsov V.V., Zacchino S.A. *Univ. Sci.* **2014**, *20*, 177–189. doi 10.11144/Javeriana.SC20-2.siea
100. Bohórquez A.R.R., Romero-Daza J., Acelas M. *Synth. Commun.* **2016**, *46*, 338–347. doi 10.1080/00397911.2015.1136646
101. Tan Y.-J., Zhang Z., Wang F.-J., Wu H.-H., Li Q.-H. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 35635–35638. doi 10.1039/C4RA05252H
102. Kaboudin B., Sohrabi M., Kazemi F. *J. Heterocycl. Chem.* **2021**, *58*, 1594–1600. doi 10.1002/jhet.4283
103. Alonso C., Martin-Encinas E., Rubiales G., Palacios F. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 2916–2924. doi 10.1002/EJOC.201700258
104. Huang L., Chen J.-P., Jin C., Su W.-K. *Chin. Chem. Lett.* **2013**, *24*, 347–350.
105. Yin D.H., Liu W., Wang Z.X., Huang X., Zhang J., Huang D.C. *Chin. Chem. Lett.* **2017**, *28*, 153–158. doi 10.1016/j.ccllet.2016.10.015

## The Povarov Reaction in the Synthesis of *N*-Polycyclic Compounds with a Tetrahydroquinoline Fragment

R. M. Limantseva\*, R. G. Savchenko, V. N. Odinokov, and A. G. Tolstikov

*Institute of Petrochemistry and Catalysis, Ufa Federal Researcher Centre of the Russian Academy of Sciences, prosp. Oktyabrya, 141, Ufa, 450075 Russia*

\*e-mail: shaki-regina@yandex.ru

Received May 16, 2022; revised May 25, 2022; accepted May 27, 2022

The review is devoted to the analysis of the data synthesized biologically active tetrahydroquinoline derivatives based on the Povarov reaction and its three-component modification over the past 8 years.

**Keywords:** Povarov reaction, tetrahydroquinolines, *N*-polycycles, three-component cyclocondensation, Schiff bases

# МАСС-СПЕКТРЫ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ: XXVI.<sup>1</sup> ИССЛЕДОВАНИЕ *N*-(5-АМИНО-2-ТИЕНИЛ)- И *N*-[2-(МЕТИЛСУЛЬФАНИЛ)-1,3-ТИАЗОЛ-5-ИЛ]- ИЗОТИОМОЧЕВИН МЕТОДОМ ЭЛЕКТРОННОЙ ИОНИЗАЦИИ

© 2023 г. Л. В. Клыба\*, Е. Р. Санжеева, Н. А. Недоля, О. А. Тарасова

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

Поступила в редакцию 10.06.2022 г.  
После доработки 18.06.2022 г.  
Принята к публикации 19.06.2022 г.

Впервые изучены свойства ряда ранее неизвестных *N*-(5-амино-2-тиенил)- и *N*-[2-(метилсульфанил)-1,3-тиазол-5-ил]изотиомочевин при ионизации электронами (70 эВ). 2-Тиенилизотиомочевин образует достаточно устойчивый молекулярный ион ( $I_{\text{отн}}$  11–25%), тогда как в масс-спектрах 1,3-тиазолизотиомочевин пики молекулярных ионов отсутствуют. Общим направлением распада молекулярного иона 2-тиенил- и 1,3-тиазолизотиомочевин является разрыв связи C–N в изотиомочевинном фрагменте с локализацией заряда на иминном атоме азота и образованием иона  $[\text{R}^3\text{SC}\equiv\text{NR}^2]^+$  ( $I_{\text{отн}}$  34–100%), а для тиенилпроизводных ещё и иона  $[\text{M} - \text{R}^3\text{SC}=\text{NR}^2]^+$  (с локализацией заряда на аминном атоме азота). Причём последний ион является основным ( $I_{\text{отн}}$  91–100%). В спектрах 1,3-тиазолизотиомочевин идентифицированы также пики ионов  $[\text{M} - \text{MeSCN}]^+$  и  $[\text{MeSCS}]^+$ , появление которых связано с распадом тиазольного цикла в молекулярном ионе. Кроме того, в отличие от 2-тиенилизотиомочевин, для исследуемых 1,3-тиазолизотиомочевин наблюдается разрыв связи C<sub>гет</sub>–N с локализацией заряда на тиазолсодержащем фрагменте.

**Ключевые слова:** *N*-(5-амино-2-тиенил)- и *N*-[2-(метилсульфанил)-1,3-тиазол-5-ил]изотиомочевин, электронная ионизация, масс-спектры, молекулярные ионы, фрагментация

**DOI:** 10.31857/S0514749223070030, **EDN:** H5FRXX

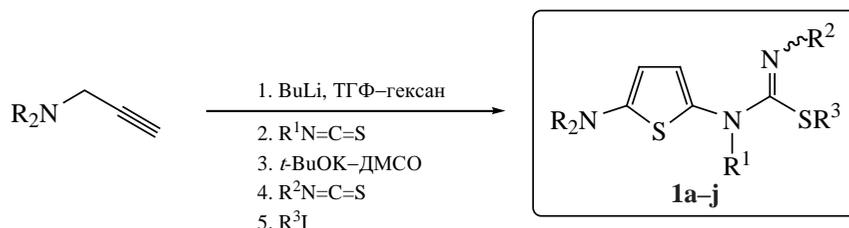
## ВВЕДЕНИЕ

Тиомочевин и их производные – изотиомочевин – представляют собой один из наиболее востребованных классов соединений, которые находят широкое и разнообразное применение в медицине, фармакологии, органической, координационной, аналитической и супрамолекулярной химии и материаловедении [2–16]. Очевидно, что введение в структуру изотиомочевин гетероциклов, например, таких как тиофены [17, 18] и

тиазолы [19, 20], которые в свою очередь относятся к привилегированным структурам с уникальным комплексом полезных свойств и, соответственно, областей применения, ведёт к соединениям, возможно, даже более интересным и перспективным прежде всего для фармакологии, материаловедения и органического синтеза. Однако ряд доступных тиенил- [21–23] и тиазолилтио- и -изотиомочевин [24, 25] относительно невелик, поэтому разработка простых и оригинальных методов их синтеза, в том числе обеспечивающих выход к функциональным производным с расширенными структурными возможностями и спектром био-

<sup>1</sup> Сообщение XXV см. [1].

Схема 1



**1**,  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$ :  $\text{R}_2\text{N} = \text{Me}_2\text{N}$  (**a**), пирролидин-1-ил (**b**), пиперидин-1-ил (**c**), морфолин-4-ил (**d**);  $\text{R}_2\text{N} = \text{Me}_2\text{N}$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$ :  $\text{R}^1 = \text{Et}$  (**e**),  $\text{R}^2 = i\text{-Pr}$  (**f**),  $n\text{-Bu}$  (**g**);  $\text{R}_2\text{N} = \text{Me}_2\text{N}$ :  $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Et}$  (**h**),  $\text{R}^1 = \text{Et}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^3 = n\text{-Pr}$  (**i**),  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Et}$ ,  $\text{R}^3 = \text{Me}$  (**j**).

логической активности, и изучение их свойств, по-прежнему остается актуальной задачей.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе в продолжение систематических исследований масс-спектров новых классов функционализированных гетероциклов, получаемых из доступных линейных предшественников – ацетиленовых или алленовых карбанионов и/или изотиоцианатов, мы впервые изучили распад ряда ранее неизвестных *N*-(5-амино-2-тиенил)- (**1a-j**) и *N*-[2-(метилсульфанил)-1,3-тиазол-5-ил]- (**2a-d**) изотиомочевин в условиях электронной ионизации (70 эВ).

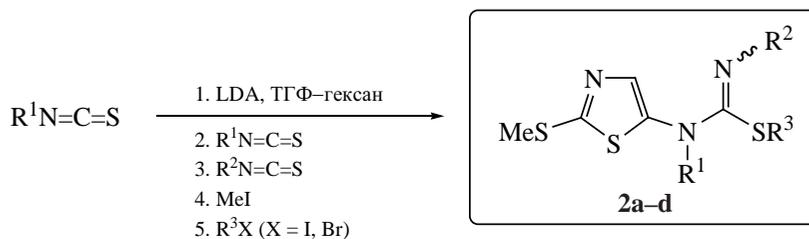
Соединения **1a-j** получены в одну препаративную стадию из литированных пропаргилламинов (*N,N*-диметилпроп-2-ин-1-амина, 1-проп-2-ин-1-илпирролидина, 1-проп-2-ин-1-илпиперидина и 4-проп-2-ин-1-илморфолина), изотиоцианатов (метил-, этил-, изопропил- и *n*-бутилизоцианатов) и алкилйодидов (метил- и пропилийодидов) по разработанной нами методике (схема 1) [26].

Функционализированные тиазолы **2a-d** синтезированы из изотиоцианатов (метил-, этил- и фенилизотиоцианатов) и алкилирующих соединений (метилйодида и бензилбромид) в одну препаративную стадию (схема 2) [27].

*N*-(5-Амино-2-тиенил)изотиомочевины **1a-j** при ионизации электронами образуют молекулярный ион, который четко определяется в масс-спектрах исследуемых соединений ( $I_{\text{отн}}$  11–25%) (табл. 1), что резко отличает их от *N*-[3-алкокси- и 3-(1*H*-пиррол-1-ил)-2-тиенил]изотиомочевин [28], интенсивность пиков молекулярного иона которых носит следовый характер ( $I_{\text{отн}}$  2–4%). Как и в случае вышеупомянутых изотиомочевин [28], основное направление распада молекулярного иона соединений **1a-j** связано с разрывом связи C–N в изотиомочевинном фрагменте, однако, в отличие от первых, заряд локализуется не только на иминном, но и на аминном атоме азота с образованием ионов  $[\text{R}^3\text{SC}\equiv\text{NR}^2]^+$  (ион **A**) и  $[\text{M} - \text{R}^3\text{SC}=\text{NR}^2]^+$  (ион **B**) (схема 3, табл. 1).

Как видно из табл. 1, для соединений **1a-j** процесс, ведущий к иону **B**, является доминирующим; пик иона **B** в спектрах обладает максимальной интенсивностью. Исключение составляют соединения **1f** [ $\text{R}^1 = i\text{-Pr}$ :  $m/z$  183 ( $I_{\text{отн}}$  53%)] и **1g** [ $\text{R}^1 = n\text{-Bu}$ :  $m/z$  197 ( $I_{\text{отн}}$  91%)], у которых имеется и реализуется возможность протекания процесса элиминирования из иона **B** молекулы алкена  $\text{C}_n\text{H}_{2n}$  с образованием иона **E** с  $m/z$  141 ( $I_{\text{отн}}$  100 и 59% соответственно) (табл. 1). Ион **E** идентифицирован и в спектрах соединений **1e, i, j** ( $\text{R}^1 = \text{Et}$ ), но ин-

Схема 2



**2**,  $\text{R}^1 = \text{Me}$ :  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$  (**a**),  $\text{R}^2 = \text{Et}$ ,  $\text{R}^3 = \text{Me}$  (**b**),  $\text{R}^2 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^3 = \text{Me}$  (**c**),  $\text{R}^2 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^3 = \text{Bn}$  (**d**).



**Таблица 1.** Молекулярные и основные характеристические ионы в масс-спектрах *N*-(5-амино-2-тиенил)изотиомочевин **1a–j** (ионизация электронами, 70 эВ)

Ион	<i>m/z</i> ( <i>I</i> <sub>отн</sub> , %)									
	<b>1a</b>	<b>1b</b>	<b>1c</b>	<b>1d</b>	<b>1e</b>	<b>1f</b>	<b>1g</b>	<b>1h</b>	<b>1i</b>	<b>1j</b>
<i>M</i> <sup>+</sup>	243 (25)	269 (13)	283 (11)	285 (16)	257 (17)	271 (13)	285 (15)	257 (14)	285 (15)	271 (12)
[R <sup>3</sup> SC≡NR <sup>2</sup> ] <sup>+</sup> , <b>A</b>	88 (43)	88 (34)	88 (35)	88 (100)	88 (71)	88 (79)	88 (100)	102 (50)	116 (40)	102 (48)
[M – R <sup>3</sup> SC=NR <sup>2</sup> ] <sup>+</sup> , <b>B</b>	155 (100)	181 (100)	195 (100)	197 (94)	169 (100)	183 (53)	197 (91)	155 (100)	169 (100)	169 (100)
[B – R <sup>1</sup> CN] <sup>+</sup> , <b>C</b>	114 (29)	140 (11)	154 (10)	156 (17)	114 (23)	114 (4)	114 (7)	114 (37)	114 (17)	114 (13)
[A – C <sub>n</sub> H <sub>2n</sub> ] <sup>+</sup> , <b>D</b>	74 (–)	74 (–)	74 (–)	74 (–)	74 (–)	74 (–)	74 (–)	74 (52)	102 (–)	74 (57)
[B – C <sub>n</sub> H <sub>2n</sub> ] <sup>+</sup> , <i>m/z</i> 141, <b>E</b>	(–)	(–)	(–)	(–)	(18)	(100)	(59)	(–)	(14)	(13)
[C <sub>4</sub> H <sub>2</sub> NS] <sup>+</sup> , <i>m/z</i> 96, <b>F</b>	(12)	(10)	(10)	(15)	(19)	(17)	(22)	(14)	(17)	(16)

молекулы пропена из иона [PrSC≡NR<sup>2</sup>]<sup>+</sup> (ион **A**) (схема 5).

В масс-спектрах электронной ионизации *N*-[2-(метилсульфанил)-1,3-тиазол-5-ил]изотиомочевин **2a–d** пики молекулярных ионов отсутствуют. Основное направление фрагментации *M*<sup>+</sup> связано с разрывом связи C–N в изотиомочевинном фрагменте с локализацией заряда на иминном атоме азота, как это наблюдалось в масс-спектрах вышеописанных *N*-[5-амино-2-тиенил]изотиомочевин **1a–j** и ранее изученных *N*-[3-алкокси- и 3-(1*H*-пиррол-1-ил)-2-тиенил]изотиомочевин **3** [28]. Образующийся ион **A** обладает максимальной интенсивностью пиков в спектрах соединений **2a** и **c** (схема 6).

Исключение составляют ион **A**, образующийся из соединения **2b** (*I*<sub>отн</sub> 87%), который легко элиминирует молекулу этена, давая ион с *m/z* 74 (*I*<sub>отн</sub> 100%), и ион **A** из соединения **2d** (*I*<sub>отн</sub> 35%), локализуя заряд на бензильном фрагменте [ион с *m/z* 91 (*I*<sub>отн</sub> 100%)]. Появление в масс-спектре соединения **2c** пика иона с *m/z* 135 (*I*<sub>отн</sub> 27%) обусловлено отрывом метильного радикала от иона **A**. Кроме того, в спектре соединения **2c** присутствует пик иона с *m/z* 77 (*I*<sub>отн</sub> 35%), отвечающий фенильному катиону, образующемуся в результате элиминирования из иона **A** молекулы метилтиоцианата (схема 7).

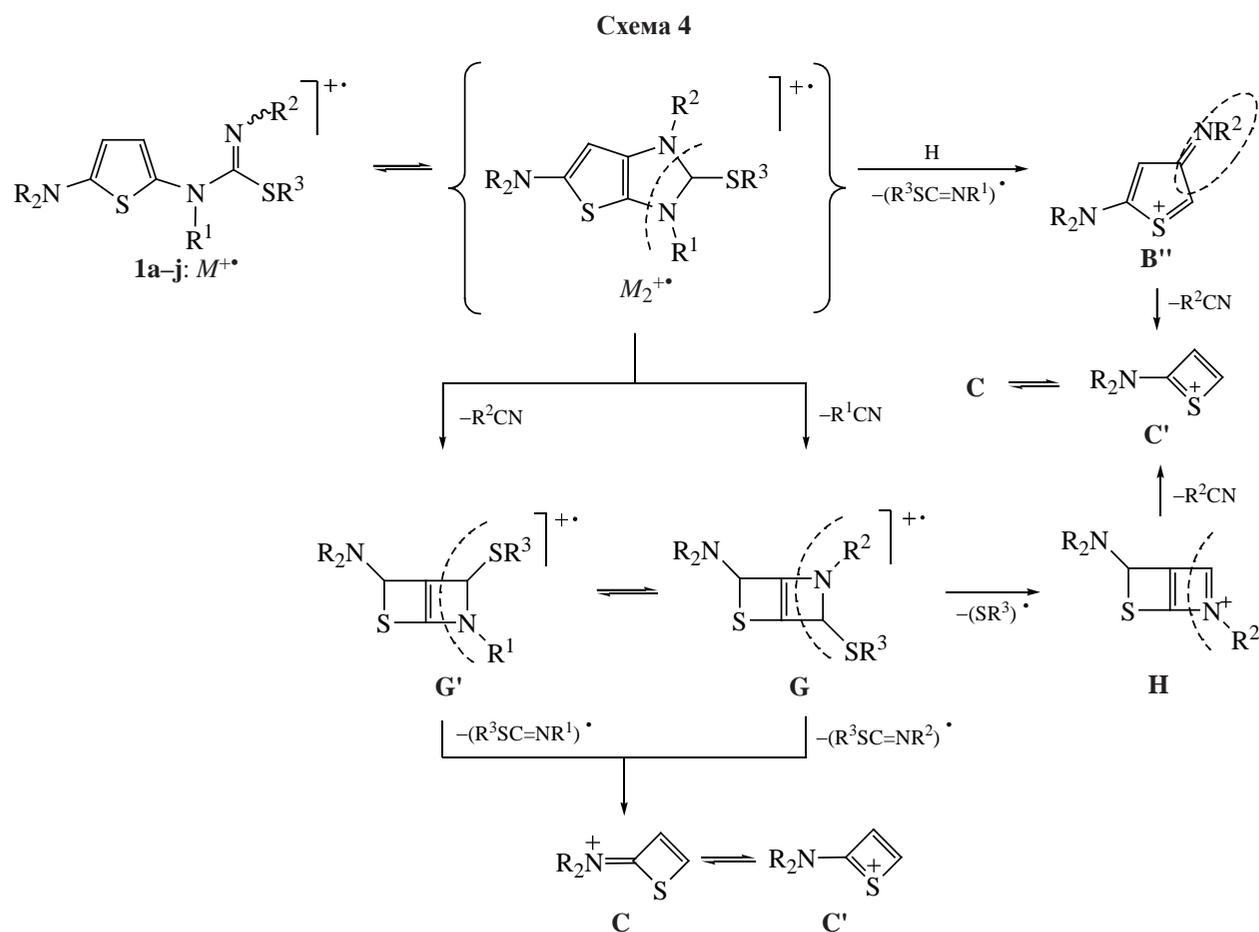
Замена тиофенового цикла на тиазольный служит причиной появления в спектрах исследуемых изотиомочевин **2** слабоинтенсивных пиков ионов

**Таблица 2.** Характеристические ионы в масс-спектрах *N*-(5-амино-2-тиенил)изотиомочевин **1e–i** (где R<sup>1</sup> ≠ R<sup>2</sup>), образованные из перегруппированного иона *M*<sub>1</sub><sup>+</sup> (ионизация электронами, 70 эВ)

Ион	<i>m/z</i> ( <i>I</i> <sub>отн</sub> , %)				
	<b>1e</b>	<b>1f</b>	<b>1g</b>	<b>1h</b>	<b>1i</b>
[R <sup>3</sup> SC≡NR <sup>1</sup> ] <sup>+</sup> , <b>A'</b>	102 (7)	116 (10)	130 (8)	88 (4)	130 (13)
[M <sub>1</sub> – R <sup>3</sup> SC=NR <sup>1</sup> ] <sup>+</sup> , <b>B'</b>	155 (21)	155 (21)	155 (26)	169 (7)	155 (10)
[B' – R <sup>2</sup> CN] <sup>+</sup> , <i>m/z</i> 114, <b>C</b>	(23) <sup>a</sup>	(4) <sup>a</sup>	(7) <sup>a</sup>	(37) <sup>a</sup>	(17) <sup>a</sup>
[A' – C <sub>n</sub> H <sub>2n</sub> ] <sup>+</sup> , <b>D'</b>	74 (5)	74 (10)	74 (9)	<sup>b</sup>	102 (–)

<sup>a</sup> По массе совпадают с ионом [B – R<sup>1</sup>CN]<sup>+</sup> (табл. 1)

<sup>b</sup> Пик иона с *m/z* 74 (*I*<sub>отн</sub> 52%) присутствует в спектре соединения **1h**, но его появление связано с элиминированием молекулы этена из иона **A** (табл. 1)



$[M - \text{MeSCN}]^{+\bullet}$  ( $I_{\text{отн}}$  5–9%) и  $[\text{MeSCS}]^+$  [ион с  $m/z$  91 ( $I_{\text{отн}}$  7–14%)], образование которых связано с деструкцией тиазольного цикла. Поскольку для соединения **2d** ион  $[\text{MeSCS}]^+$  по массе совпадает с бензильным катионом, то оценить вклад этого иона в общий ионный ток затруднительно.

В отличие от спектров *N*-[5-амино-2-тиенил]-изоотиомочевин **1a–j** и ранее изученных *N*-[3-алкокси- и 3-(1*H*-пиррол-1-ил)-2-тиенил]изоито-

мочевин **3** [28], в спектрах 1,3-тиазолилизотиомочевин **2a–d** наблюдается разрыв связи  $\text{C}_{\text{гет}}-\text{N}$  с локализацией заряда на тиазолсодержащем фрагменте с образованием иона с  $m/z$  130, который далее выделяет метильный радикал, давая ион с  $m/z$  115.

Следует отметить, что для 1,3-тиазолилизотиомочевин **2d** (по аналогии с соединениями **1**) заряд может локализоваться и на аминном атоме азота, давая ион  $[M - \text{BnSC}=\text{NMe}]^+$  с  $m/z$  159 с по-

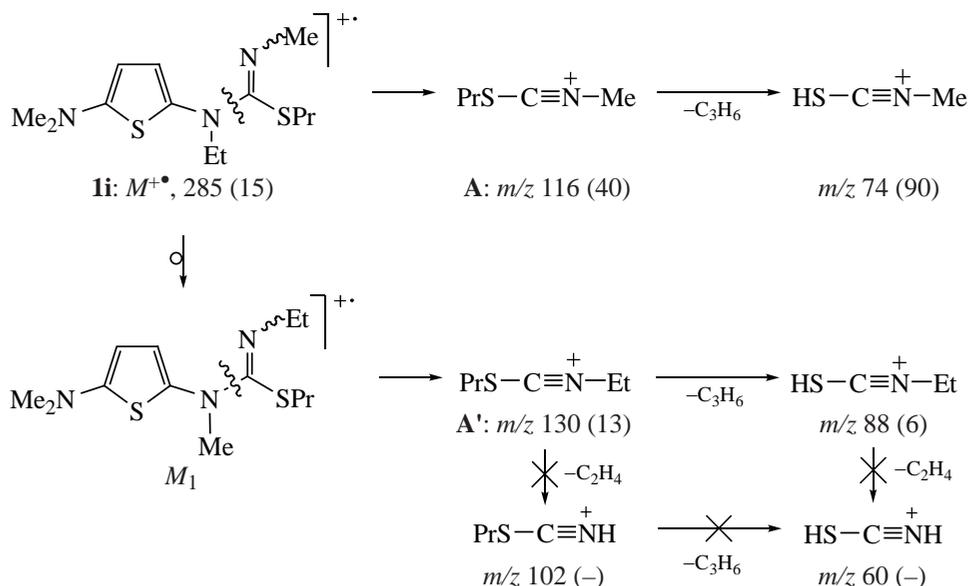
**Таблица 3.** Характеристические ионы в масс-спектрах *N*-(5-амино-2-тиенил)изоотиомочевин **1a–j**, образованные из перегруппированного иона  $M_2^{+\bullet}$  (ионизация электронами, 70 эВ)

Ион	$m/z$ ( $I_{\text{отн}}$ , %)									
	<b>1a</b>	<b>1b</b>	<b>1c</b>	<b>1d</b>	<b>1e</b>	<b>1f</b>	<b>1g</b>	<b>1h</b>	<b>1i</b>	<b>1j</b>
$[M_2 - \text{R}^1\text{CN}]^+$ , <b>G</b>	202 (10)	228 (3)	242 (2)	244 (9)	202 (15)	202 (22)	202 (19)	216 (2)	230 (12)	216 (15)
$[M_2 - \text{R}^2\text{CN}]^+$ , <b>G'</b>	a	a	a	a	216 (4)	230 (2)	244 (2)	202 (16)	244 (4)	a
$[\text{G} - \text{SR}^3]^+$ , <b>H</b>	155 <sup>b</sup> (100)	181 <sup>b</sup> (100)	195 <sup>b</sup> (100)	197 <sup>b</sup> (94)	155 (21)	155 (21)	155 (26)	155 <sup>b</sup> (100)	155 (10)	169 <sup>b</sup> (100)

<sup>a</sup> По массе совпадают с ионом:  $[M_2 - \text{R}^1\text{CN}]^+$

<sup>b</sup> По массе совпадают с ионом:  $[M - \text{MeSC}=\text{NR}^2]^+$

Схема 5



следующим элиминированием молекулы нитрила и образованием иона с  $m/z$  118 ( $I_{\text{отн}}$  21%), который, возможно, имеет структуру 2-(метилсульфанил)-1,3-тиазет-1-ия (схема 8).

Таким образом, для всех исследованных (здесь и ранее [28]) гетарилизотиомочевин, независимо от природы гетероцикла и заместителей в нём, общим направлением фрагментации молекулярного иона при ионизации электронами является разрыв связи C–N в изотиомочевинном фрагменте с локализацией заряда на иминном атоме азота. Строение гетероцикла, природа и положение заместителей в нём оказывают влияние, в том числе принципиальное, на дополнительные направления распада молекулярного и фрагментных ионов.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исследуемые *N*-(5-амино-2-тиенил)- **1a–j** и *N*-[2-(метилсульфанил)-1,3-тиазол-5-ил]изотиомочевины **2a–d** синтезированы по разработанным нами методикам [26, 27]. Масс-спектры положительных ионов электронной ионизации (70 эВ) исследуемых соединений зарегистрированы на приборе Shimadzu GCMS-QP5050A (Япония) с системой прямого ввода образца DI-50 (масс-анализатор квадрупольный, диапазон детектируемых масс 34–650 Да). Температуру ионного источника и ввода образца подбирали так, чтобы обеспечить получение качественного масс-спектра, исключив при этом термическую деструкцию вещества.

Схема 6

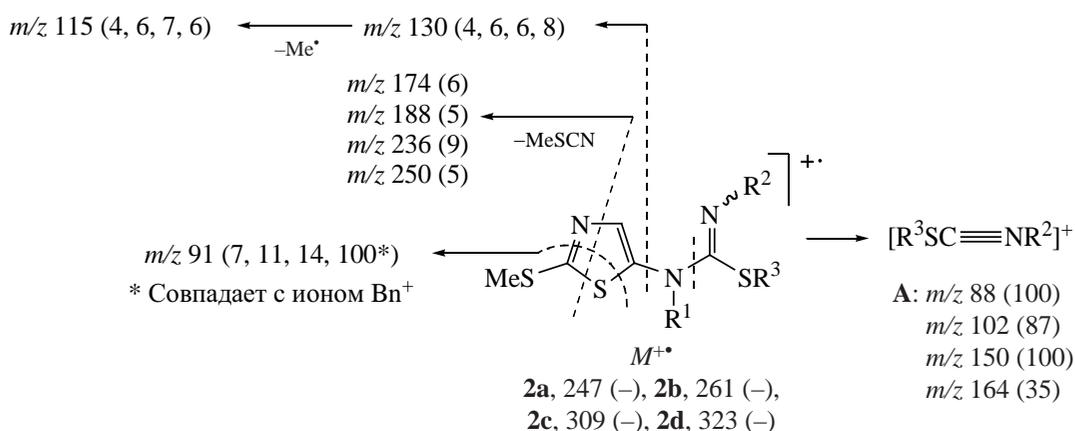


Схема 7

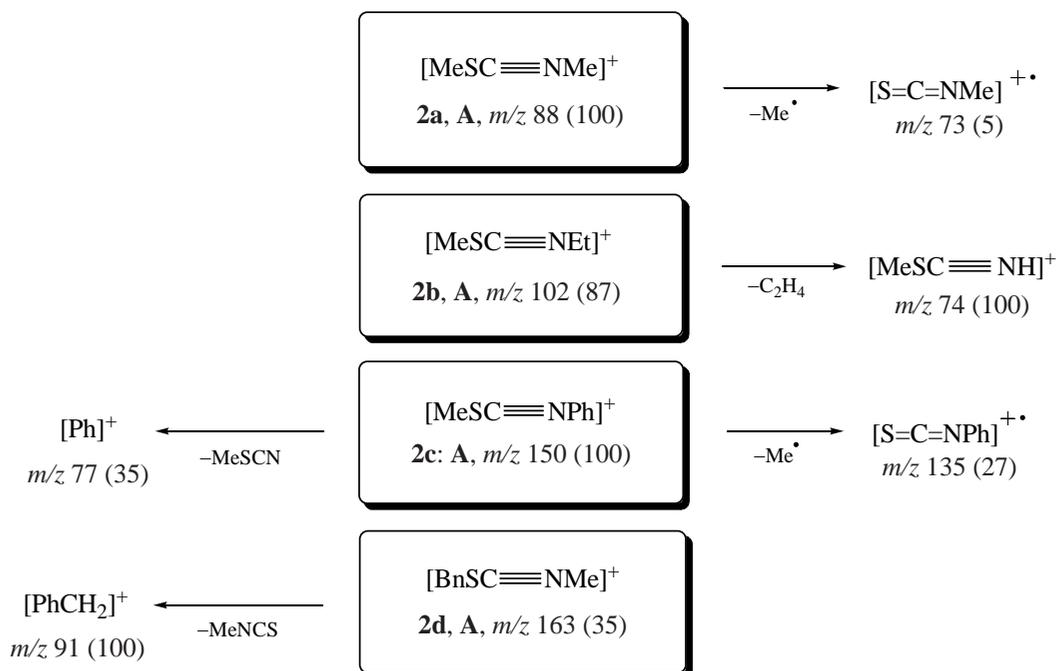
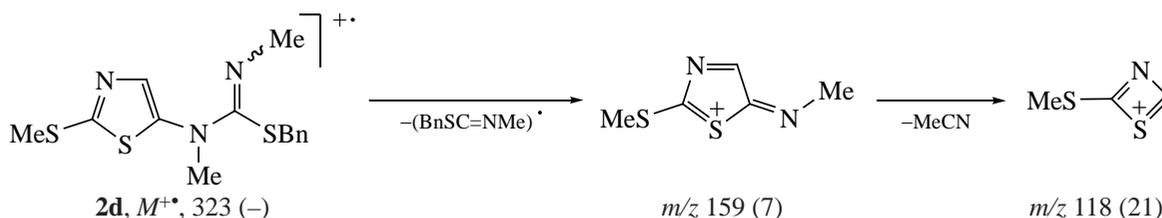


Схема 8



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При электронной ионизации (70 эВ) *N*-(5-амино-2-тиенил)изоциановидины **1a–j** образуют достаточно устойчивый молекулярный ион ( $I_{\text{отн}}$  11–25%), который распадается по 2 конкурирующим направлениям. Основное направление связано с разрывом связи C–N в изоциановидинном фрагменте с локализацией заряда как на иминном (по аналогии с 3-замещёнными 2-тиенилизоциановидинами **3** [28]), так и на аминном атоме азота. Второе – минорное направление распада  $M^{+\bullet}$ , сопровождающееся элиминированием молекулы нитрила, связано с возможной изомеризацией молекулярного иона под действием ионизации.

Замена тиенильного цикла на тиазольный не оказывает принципиального влияния на общее для соединений **1** и **2** направление фрагментации молекулярного иона, связанное с разрывом связи C–N

в изоциановидинном фрагменте с образованием иона  $[R^3SC\equiv NR^2]^+$ , пик которого имеет высокую интенсивность ( $I_{\text{отн}}$  35–100%). Дополнительно в масс-спектрах *N*-[2-(метилсульфанил)-1,3-тиазол-5-ил]изоциановидин **2a–d** отмечается появление пиков ионов  $[M - \text{MeSCN}]^{+\bullet}$  и  $[\text{MeSCS}]^+$  незначительной интенсивности, образование которых связано с деструкцией тиазольного цикла по 2 направлениям – с разрывом связей  $N_3-C_4/S_1-C_2$  и  $N_3-C_2/S_1-C_5$  соответственно. Кроме того, в отличие от 2-тиенилизоциановидин, для исследуемых 1,3-тиазолизоциановидин наблюдается разрыв связи  $C_{\text{гет}}-N$  с локализацией заряда на тиазолсодержащем фрагменте.

БЛАГОДАРНОСТИ

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

## 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>

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Клыба Л.В., Санжеева Е.Р., Недоля Н.А., Тарасова О.А. *ЖОрХ*. **2023**, 58, 596–602. [Klyba L.V., Sanzheeva E.R., Nedolya N.A., Tarasova O.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2023**, 58, 776–781.] doi 10.1134/S1070428023050056
- Steppeler F., Iwan D., Wojaczyńska E., Wojaczyński J. *Molecules*. **2020**, 25, 401. doi 10.3390/molecules25020401
- Shakeel A., Altaf A.A., Qureshi A.M., Badshah A. *J. Drug Des. Med. Chem.* **2016**, 2, 10–20. doi 10.11648/j.jddmc.20160201.12
- Khan E., Khan S., Gul Z., Muhammad M. *Critical Rev. Analyt. Chem.* **2021**, 51, 812–834. doi 10.1080/10408347.2020.1777523
- Saeed A., Mustafa M.N., Zain-Ul-Abideen M., Shabir G., Erben M.F., Flörke U. *J. Sulfur Chem.* **2019**, 40, 312–350. doi 10.1080/17415993.2018.1551488
- Goncalves I.L., de Azambuja G.O., Kawano D.F., Eifler-Lima V.L. *Mini. Rev. Org. Chem.* **2018**, 15, 28–35. doi 10.2174/157019314666170518125219
- Li J., Shi L.-L., Chen J., Gong J., Yang Z. *Synthesis*. **2014**, 46, 2007–2023. doi 10.1055/s-0034-1378209
- Biswas A., Mondal H., Maji M.S. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, 57, 3818–3844. doi 10.1002/jhet.4119
- McLaughlin C., Smith A.D. *Chem. Eur. J.* **2021**, 27, 1533–1555. doi 10.1002/chem.202002059
- Saeed A., Flörke U., Erben M.F. *J. Sulfur Chem.* **2014**, 35, 318–355. doi 10.1080/17415993.2013.834904
- Blažek Bregović V., Basarić N., Mlinarić-Majerski K. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, 295, 80–124. doi 10.1016/j.ccr.2015.03.011
- Sulthana M.T., Alagarsamy V., Chitra K. *Med. Chem. (Sharjah, United Arab Emirates)*. **2021**, 17, 352–368. doi 10.2174/1573406416666200817153033
- Ma C., Wu A., Wu Y., Ren X., Cheng M. *Archiv Pharm. (Weinheim, Germany)*. **2013**, 346, 891–900. doi 10.1002/ardp.201300276
- Siddiqui N., Alam M.S., Sahu M., Naim M.J., Yar M.S., Alam O. *Bioorg. Chem.* **2017**, 71, 230–243. doi 10.1016/j.bioorg.2017.02.009
- Pucko E., Matyja E., Koronkiewicz M., Ostrowski R.P., Kazimierczuk Z. *Anticancer Res.* **2018**, 38, 2691–2705. doi 10.21873/anticancer.12511
- Narendhar B., Chitra K., Alagarsamy V. *Pharm. Chem. J.* **2021**, 55, 54–59. doi 10.1007/s11094-021-02371-7
- Sperry J.B., Wright D.L. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* **2005**, 8, 723–740. doi 10.1002/chin.200615242
- Handbook of Oligo- and Polythiophenes*. Ed. D. Fichou. Weinheim: Wiley-VCH. **1999**.
- Gupta V., Kant V. *Sci. Int.* **2013**, 1, 253–260. doi 10.17311/sciintl.2013.253.260
- Siddiqui N., Arshad M.F., Ahsan W., Alam M.S. *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res.* **2009**, 1, 136–143.
- Grehn L. *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, 15, 81–87. doi 10.1002/jhet.5570150118
- McCarthy W.C., Foss L.E. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1508–1510. doi 10.1021/jo00429a004
- Al-Omran F., El-Khair A.A. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, 41, 909–914. doi 10.1002/jhet.5570410610
- Dolzhenko A.V. *Heterocycles*. **2011**, 83, 1489–1525. doi 10.3987/REV-11-701
- Venkatachalam T.K., Sudbeck E.A., Mao C., Uckun F.M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 523–528. doi 10.1016/S0960-894X(01)00011-7
- Tarasova O.A., Nedolya N.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *ChemistrySelect*. **2020**, 5, 5726–5731. doi 10.1002/slct.202000577
- Nedolya N.A. *Novel Chemistry Based on Isothiocyanates and Polar Organometallics*. PhD Thesis. Utrecht University, Netherlands, **1999**.
- Клыба Л.В., Санжеева Е.Р., Недоля Н.А., Тарасова О.А. *ЖОрХ*. **2023**, 59, 38–46. [Klyba L.V., Sanzheeva E.R., Nedolya N.A., Tarasova O.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2023**, 59, 62–72.] doi 10.1134/S1070428023010037

# Mass Spectra of New Heterocycles: XXVI. Electron Impact and Chemical Ionization Study of *N*-[5-Amino-2-thienyl]- and *N*-[2-(Methylsulfanyl)-1,3-thiazol-5-yl]isothioureas

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

*Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences,  
ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 Russia*

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

Received June 10, 2022; revised June 18, 2022; accepted June 19, 2022

The behavior of a representative series of previously unknown *N*-(5-amino-2-thienyl)- and *N*-[2-(methylsulfanyl)-1,3-thiazol-5-yl]isothioureas under electron ionization (70 eV) has been studied for the first time. 2-Thienylisothioureas form a fairly stable molecular ion ( $I_{\text{rel}}$  11–25%), whereas there are no peaks of molecular ions in the mass spectra of 1,3-thiazolylisothioureas. The common direction of the decay of the molecular ion of 2-thienyl- and 1,3-thiazolylisothiourea is the breaking of the C–N bond in the isothiourea fragment with the localization of the charge on the imine nitrogen atom and the formation of the ion  $[\text{R}^3\text{SC}\equiv\text{NR}^2]^+$  ( $I_{\text{rel}}$  34–100%), and for thienyl derivatives also the ion  $[\text{M} - \text{R}^3\text{SC}=\text{NR}^2]^+$  (with the localization of the charge on the amine nitrogen atom). Moreover, the last ion is the main one ( $I_{\text{rel}}$  91–100%). Peaks of  $[\text{M} - \text{MeSCN}]^{+\bullet}$  and  $[\text{MeSCS}]^+$  ions have also been identified in the spectra of 1,3-thiazolylisothioureas, the appearance of which is associated with the decay of the thiazole cycle in a molecular ion. In addition, unlike 2-thienylisothioureas, for the studied 1,3-thiazolylisothioureas, there is a break in the  $\text{C}_{\text{het}}\text{--N}$  bond with the localization of the charge on the thiazole-containing fragment.

**Keywords:** *N*-(5-amino-2-thienyl)- and *N*-[2-(methylsulfanyl)-1,3-thiazol-5-yl]isothioureas, electron ionization, mass spectra, molecular ions, fragmentation

# НЕОБЫЧНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ АЛЛИЛСИЛАНОВ В РЕАКЦИИ С *N,N*-ДИХЛОРАРЕНСУЛЬФОАМИДАМИ

© 2023 г. И. В. Ушакова\*, Б. А. Шаинян

ФГБУН «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН», Россия, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1  
\*e-mail: lunav@irioch.irk.ru

Поступила в редакцию 07.09.2022 г.

После доработки 10.10.2022 г.

Принята к публикации 12.10.2022 г.

Изучено взаимодействие диметил(хлорметил)аллилсилана и диметил- и дифенил(диаллилсиланов) с *N,N*-дихлораренсульфонамидами. Благодаря присутствию в реагентах активного хлора, в реакции с моноаллилсиланом получены продукты хлораминирования, а с диаллилсиланами – 4-хлор-1-сульфонил-1,2-азасилолидины и 1-[(4-хлорфенил)сульфонил]-5,5-дифенил-1,4,5,6-тетрагидро-1,5-азасилоцин с умеренными выходами.

**Ключевые слова:** аллилсиланы, *N,N*-дихлораренсульфонамиды, хлораминирование, 1,2-азасилолидин, 1,5-азасилоцин

**DOI:** 10.31857/S0514749223070042, **EDN:** HSIJTR

## ВВЕДЕНИЕ

Взаимодействие непредельных субстратов с *N,N*-дигалогенсульфонамидами представляет собой альтернативу реакциям окислительного сульфонида в присутствии внешних окислителей [1, 2]. Непредельные силаны, включая винил-, аллил- и этинилсиланы, легко реагируют с различными электрофилами, давая продукты замещения и десилилирования [3]. В частности, аллилсиланы активно используются в органическом синтезе [4–6], в том числе для получения 3–7-членных циклов в результате десилилирования оксоаллилсиланов [7].

Ранее нами были изучены реакции *N,N*-дихлортрифламида и -аренсульфонамидов с винилсиланами. Взаимодействие моно и дивинилсиланов с *N,N*-дихлортрифламидом идет как хлораминирование по одной или обоим связям региоселективно с присоединением атома хлора к интернальному, а атома азота – к терминальному олефиновому атому углерода. Такая же региоселективность наблюдается в реакции *N,N*-дихлорсульфонамидов с хлорметил(диметил)винилсиланом, хотя с арен-

сульфонамидами образуются только линейные аддукты, а с *N,N*-дихлортрифламидом, как более электрофильным реагентом, идет дальнейшая гетероциклизация в 4-хлор-3,3-диметил-1-трифлил-1,3-азасилолидин [8]. В продолжение этих исследований в настоящей работе мы изучили взаимодействие диметил(хлорметил)аллилсилана (**1**), диметил(диаллил)силана (**2**) и дифенил(диаллил)силана (**3**) с *N,N*-дихлораренсульфонамидами 4-RC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NCl<sub>2</sub> (R = Me, **4**; R = Cl, **5**), предполагая возможное качественное отличие в свойствах винил- и аллилзамещенных субстратов. Из литературы известно, что реакции моноаллилсиланов с дихлорамидами гладко приводят к соответствующим аддуктам, которые в щелочных условиях циклизуются в 2-силилазиридины [9, 10]; последние выступают в качестве 1,3-диполей в реакциях [3+2]-циклоприсоединения [11, 12]. Сообщалось, что при взаимодействии моно и диаллилсиланов с трифламидом в окислительной системе (*t*-BuOCl + NaI) не образуются продукты, содержащие в молекуле одновременно силильный и трифламидный фрагменты [13], что указывает на протекание реакции десилилирования.

Схема 1

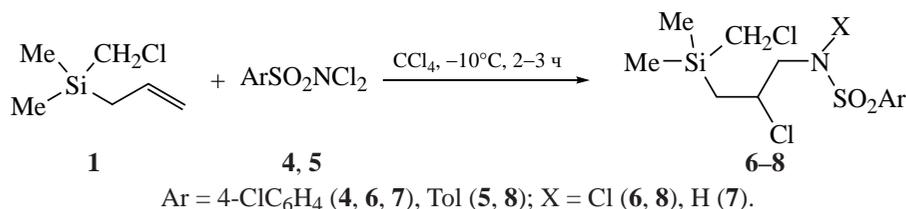
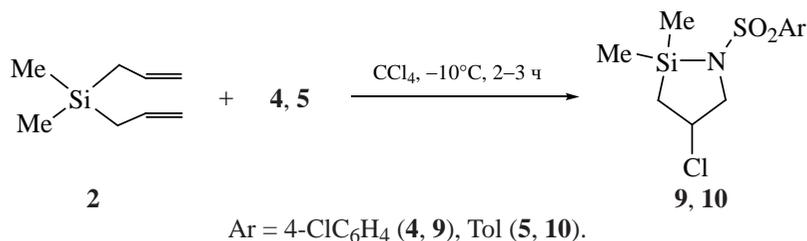


Схема 2



## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Взаимодействие аллилсилана **1** с амидами **4, 5** в растворе CCl<sub>4</sub> при охлаждении до -10°C приводит к *N*-незамещенным и *N*-хлорзамещенному продуктам **6-8**. Выходы продуктов реакции варьируются от 32–51%. За ходом реакции следили по исчезновению сигналов аллильных протонов в области ~ 5 м.д. и появлению сигналов метиленовых SiCH<sub>2</sub> и NCH<sub>2</sub> групп в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H. Оптимальное время реакции составляло 3 ч (схема 1).

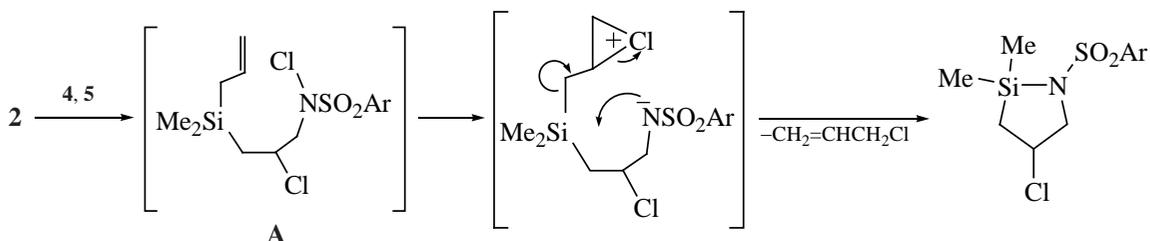
Сложнее идет взаимодействие диметил- **2** и дифенил(диаллил)силана **3** с амидами **4** и **5**. В реакции с силаном **2** не образуются линейные аддукты или возможные азиридины, а с выходом 50% были получены 4-хлор-2,2-диметил-1-(арилсульфонил)-1,2-азасилолидины **9, 10** (схема 2). Оптимальными условиями реакции являются температура -10÷-12°C, время 3 ч. При более низкой температуре реакция не идет, при повышении температуры образуются побочные продукты, хлорсиланы и сульфонамиды. Умеренный выход целевых продуктов обусловлен практически не-

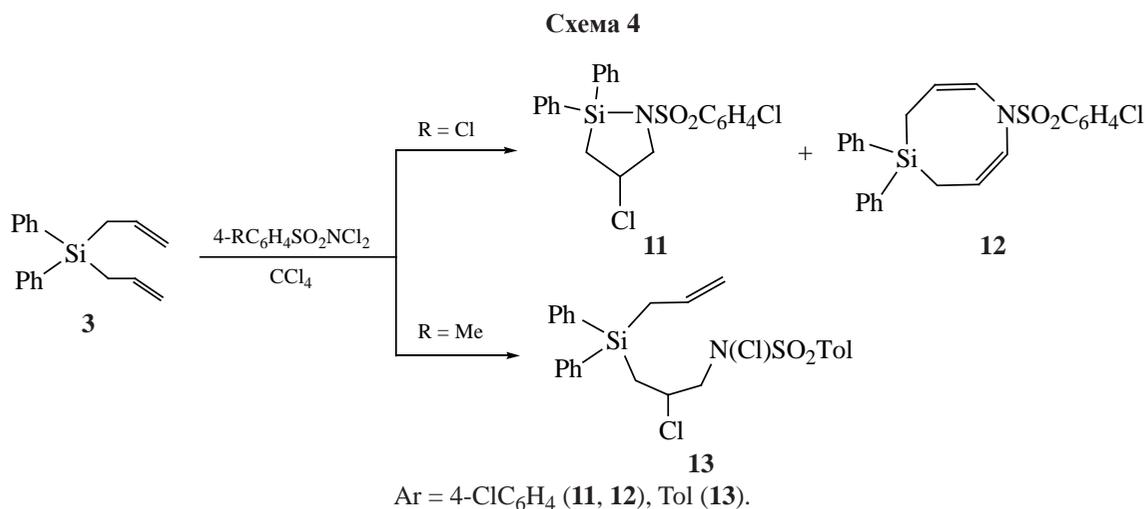
избежными побочными реакциями хлорирования силанов за счет наличия активного хлора в *N,N*-аренсульфонамидах.

1,2-Азасилолидины – гетероциклы, образующиеся, например, по реакции гексаметилдисилана с 3-аминопропил(алкокси)силанами [14] или в результате внутримолекулярной конденсации и замещения у атома кремния [15]. В нашем случае, очевидно, они образуются в результате внутримолекулярного хлорирования второй двойной связи в промежуточном аддукте **A** с последующим расщеплением связи Si–C и замыканием связи Si–N по схеме 3.

При взаимодействии дифенил(диаллил)силана **3** с дихлорамидом **4** неожиданно были получены два продукта, 4-хлор-1-[4-(хлорфенил)сульфонил]-2,2-дифенил-1,2-азасилолидин (**11**) и 1-[(4-хлорфенил)сульфонил]-5,5-дифенил-1,4,5,6-тетрагидро-1,5-азасилолин (**12**), тогда как в реакции с дихлорамидом **5** образуется лишь монаддукт **13** (схема 4).

Схема 3





Наблюдаемые различия, вероятно, связаны с большей активностью атома хлора в группе NCl в случае более электроноакцепторного *n*-хлорбензолсульфонамида, что облегчает внутримолекулярное хлорирование второй двойной связи и дальнейшие превращения в азасилолидин **11** (схема 3) и в азасилоцин (схема 5).

Продукты **7**, **9**, **10** могут храниться в течение месяца в закрытом сосуде, однако при попытке выделения с помощью перегонки или колоночной хроматографии осмоляются.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на приборе Varian 3100 FT-IR в тонком слое. Спектры ЯМР снимали на спектрометре Bruker DPX-400 на рабочих частотах 400 (<sup>1</sup>H), 100 (<sup>13</sup>C) и 79 (<sup>29</sup>Si) МГц. В качестве внутреннего стандарта использовали сигналы остаточных протонов или атомов углерода растворителя, химические сдвиги приведены относительно ТМС. *N,N*-Дихлораренсульфонамиды **4**, **5** перед использованием очищали перекристаллизацией из CCl<sub>4</sub>.

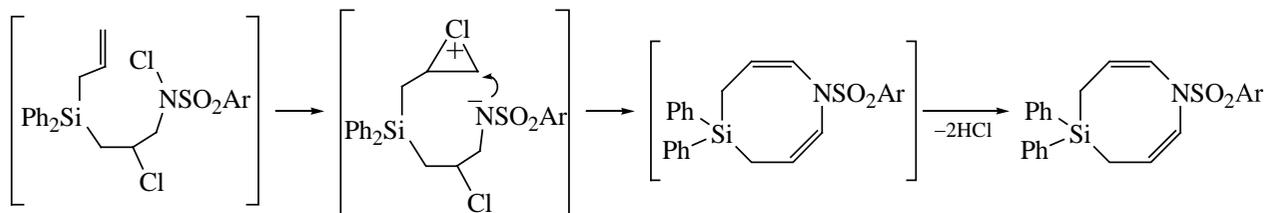
*N*-Хлор-*N*-[2-хлор-(3-хлорметил)(диметил)-силил]пропил-*n*-хлорбензолсульфонамид (**6**). К

раствору 1 г (3.8 ммоль) дихлорамида **4** в 10 мл CCl<sub>4</sub> и 1 мл ацетонитрила по каплям прибавляли раствор 0.56 г (3.8 ммоль) аллилсилана **1** при температуре -10÷-12°C, реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем растворители отгоняли, остаток разделяли методом колоночной хроматографии. Элюент – гексан–хлороформ, 1:3. Выход 0.79 г (51%), бесцветная жидкость. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2959, 2926, 1584, 1476, 1450, 1396, 1371, 1169, 1090, 1014, 832, 757, 625. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 0.24–0.25 д (6H, CH<sub>3</sub>, *J* 3.7 Гц), 1.11–1.17 м (1H, SiCH<sub>2</sub>), 1.27–1.35 (1H, SiCH<sub>2</sub>), 2.85 с (2H, SiCH<sub>2</sub>Cl), 3.41–3.43 м (1H, CH<sub>2</sub>N), 3.50–3.55 м (1H, CH<sub>2</sub>N), 4.58–4.65 м (1H, CHCl), 7.57 д (2H, CH<sup>o</sup>, *J* 8.2 Гц), 7.91 д (2H, CH<sup>o</sup>, *J* 7.9 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: -5.21 (CH<sub>3</sub>), 17.57 (SiCH<sub>2</sub>), 28.64 (CH<sub>2</sub>Cl), 44.68 (CHCl), 59.71 (NCH<sub>2</sub>), 125.84, 129.61, 130.51, 140.15 (C<sub>аром</sub>). Спектр ЯМР <sup>29</sup>Si, δ, м.д.: 2.77. Найдено, %: C 36.01; H 4.59; Cl 33.90; N 3.88; S 7.29; Si 7.01. C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>SSi. Вычислено, %: C 35.22; H 4.19; Cl 34.65; N 3.42; S 7.84; Si 6.86.

Соединения **7**, **9**, **11**, **12** получены аналогично из 1 г (3.8 ммоль) дихлорамида **4**.

Соединения **8**, **10**, **13** получены аналогично из 1 г (4.1 ммоль) дихлорамида **5**.

#### Схема 5



***N*-[2-Хлор-(3-хлорметил)(диметил)силил]-пропил-*n*-хлорбензолсульфонамид (7).** Выход 0.45 г (32%), бесцветная жидкость. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3280, 3091, 2958, 1586, 1477, 1397, 1335, 1345, 1161, 1092, 834, 756, 625. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.15 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 0.99–1.05 м (1H,  $\text{SiCH}_2$ ), 1.09–1.15 м (1H,  $\text{SiCH}_2$ ), 2.76–2.83 м (2H,  $\text{SiCH}_2\text{Cl}$ ), 3.35–3.42 м (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.81–3.89 м (1H,  $\text{CHCl}$ ), 4.98 д (1H, NH,  $J$  8.7 Гц), 7.51 д (2H,  $\text{CH}^m$ ,  $J$  8.3 Гц), 7.83 д (2H,  $\text{CH}^o$ ,  $J$  8.4 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: –3.98 ( $\text{CH}_3$ ), 18.86 ( $\text{SiCH}_2$ ), 28.12 ( $\text{SiCH}_2\text{Cl}$ ), 50.38 ( $\text{CHCl}$ ), 52.22 ( $\text{NCH}_2$ ), 128.32, 129.47, 139.38, 139.55 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{29}\text{Si}$ ,  $\delta$ , м.д.: 8.08. Найдено, %: C 38.03; H 4.25; Cl 37.98; N 3.48; S 8.25; Si 7.15.  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{SSi}$ . Вычислено, %: C 38.44; H 4.84; Cl 28.38; N 3.74; S 8.56; Si 7.49.

**{*N*-Хлор-*N*-[2-хлор-(3-хлорметил)(диметил)силил]пропил}тозиламид (8).** Выход 0.75 г (47%), бесцветная жидкость. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3280, 3091, 2958, 1586, 1477, 1397, 1335, 1345, 1161, 1092, 834, 756, 625. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.21–0.27 м (6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.06–1.12 м (1H,  $\text{SiCH}_2$ ), 1.26–1.37 м (1H,  $\text{SiCH}_2$ ), 2.48 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.83 д (2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$   $J$  5.5 Гц), 3.35–3.39 м (1H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.45–3.49 м (1H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.51–4.60 м ( $\text{CHCl}$ ), 7.38 д (2H,  $\text{CH}^m$ ,  $J$  7.9 Гц), 7.83 д (2H,  $\text{CH}^o$ ,  $J$  7.7 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: –5.29 ( $\text{SiCH}_3$ ), 21.51 ( $\text{CH}_3$ ), 22.14 ( $\text{SiCH}_2$ ), 30.83 ( $\text{SiCH}_2\text{Cl}$ ), 46.01 ( $\text{CHCl}$ ), 61.35 ( $\text{NCH}_2$ ), 129.30, 130.05, 145.75, 145.55 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{29}\text{Si}$ ,  $\delta$ , м.д.: –5.61. Найдено, %: C 40.26; H 5.08; Cl 28.02; N 3.48; S 8.15; Si 7.48.  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{SSi}$ . Вычислено, %: C 40.16; H 5.18; Cl 27.35; N 3.60; S 8.25; Si 7.22.

**4-Хлор-1-[(4-хлорфенил)сульфонил]-2,2-диметил-1,2-азасилолидин (9).** Выход 0.69 г (56%), бесцветная жидкость. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3093, 2965, 2899, 1653, 1476, 1368, 1259, 1168, 1090, 1014, 944, 828, 757. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.20 т (6H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.2 Гц) 1.01–1.10 м (1H,  $\text{SiCH}_2$ ), 1.18–1.25 м (1H,  $\text{SiCH}_2$ ), 3.37–3.42 м (1H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.47–3.53 м (1H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.53–4.57 м (1H,  $\text{CHCl}$ ), 7.90 д (2H,  $\text{CH}^m$ ,  $J$  8.2 Гц), 7.82 д (2H,  $\text{CH}^o$ ,  $J$  8.2 Гц) Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: –2.75 ( $\text{CH}_3$ ), 17.83 ( $\text{SiCH}_2$ ), 45.25 ( $\text{ClCH}$ ), 61.43 ( $\text{NCH}_2$ ), 129.42, 130.33, 134.53, 140.96 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{29}\text{Si}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.21. Найдено, %: C 41.00; H 4.85; Cl 21.59; N 4.61; S 10.07; Si 8.16.  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{SSi}$ . Вычислено, %: C 40.74; H 4.66; Cl 21.86; N 4.32; S 9.89; Si 8.66.

**4-Хлор-1-тозил-2,2-диметил-1,2-азасилолидин (10).** Выход 0.59 г (48%), бесцветная жидкость. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3067, 2960, 2924, 1596, 1476, 1493, 1369, 1259, 1167, 1089, 911, 813, 664. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.21–0.23 м (6H,  $\text{CH}_3$ ), 0.96–1.04 м (1H,  $\text{SiCH}_2$ ), 1.19–1.26 м (1H,  $\text{SiCH}_2$ ), 2.46 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.34–3.39 м (1H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.47–3.54 м (1H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.50–4.55 м (1H,  $\text{CHCl}$ ), 7.37 д (2H,  $\text{CH}^m$ ,  $J$  7.8 Гц), 7.84 д (2H,  $\text{CH}^o$ ,  $J$  7.6 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: –1.53 ( $\text{SiCH}_3$ ), 17.00 ( $\text{CH}_3$ ), 21.25 ( $\text{SiCH}_2$ ), 43.68 ( $\text{NCH}_2$ ), 55.92 ( $\text{CHCl}$ ), 128.98, 129.77, 132.92, 145.52 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{29}\text{Si}$ ,  $\delta$ , м.д.: 4.14. Найдено, %: C 47.79; H 5.70; Cl 11.08; N 4.42; S 10.28; Si 9.65.  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2\text{SSi}$ . Вычислено, %: C 47.43; H 5.97; Cl 11.67; N 4.61; S 10.55; Si 9.24.

**4-Хлор-1-[(4-хлорфенил)сульфонил]-2,2-дифенил-1,2-азасилолидин (11).** Выход 0.73 г (43%), бесцветная жидкость. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3313, 3070, 2922, 1585, 1476, 1428, 1373, 1280, 1167, 1090, 909, 831, 625. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.54–1.62 м (1H,  $\text{SiCH}_2$ ), 1.72–1.80 м (1H,  $\text{SiCH}_2$ ), 3.25–3.33 м (1H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.41–3.50 м (1H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.62–4.68 м (1H,  $\text{CHCl}$ ), 7.27–7.75 м (14H<sub>аром</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 17.34 ( $\text{SiCH}_2$ ), 45.46 ( $\text{NCH}_2$ ), 61.60 ( $\text{CHCl}$ ), 128.36, 128.46, 128.52, 129.55, 130.31, 130.48, 132.91, 133.10, 134.67, 134.97, 135.23, 141.02 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{29}\text{Si}$ ,  $\delta$ , м.д.: 4.18. Найдено, %: C 56.18; H 5.2; Cl 15.75; N 3.31; S 7.14; Si 6.31.  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{SSi}$ . Вычислено, %: C 56.25; H 4.27; Cl 15.81; N 3.12; S 7.15; Si 6.26.

**1-[(4-Хлорфенил)сульфонил]-6,6-дифенил-1,4,5,6,7,8-гексагидро-1,6-азасилоцин (12).** Выход 0.49 г (30%), бесцветная жидкость. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3070, 3051, 2920, 1695, 1620, 1588, 1478, 1428, 1327, 1161, 1112, 937, 838, 700. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.11–2.14 м (2H,  $\text{SiCH}_2$ ), 2.31–2.36 м (2H,  $\text{SiCH}_2$ ), 5.74–6.00 м (4H, 2CH=CH), 7.42–7.58 м (14H<sub>аром</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 14.57 ( $\text{SiCH}_2$ ), 17.24 ( $\text{SiCH}_2$ ), 116.03 (CH=CH), 117.21 (CH=CH), 126.83, 127.03, 128.09, 128.17, 128.77, 129.95, 133.31, 133.60 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ). Найдено, %: C 63.28; H 5.05; Cl 7.35; N 3.58; S 6.97; Si 6.38.  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2\text{SSi}$ . Вычислено, %: C 63.77; H 4.91; Cl 7.87; N 3.10; S 7.09; Si 6.21

***N*-{[3-Аллил(дифенил)силил]-2-хлорпропил}-4-метилбензолсульфонамид (13).** Выход 0.88 г (43%), бесцветная жидкость. ИК спектр,

$\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3070, 2920, 2984, 1688, 1597, 1428, 1333, 1157, 1111, 1043, 910, 815, 664. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.43–1.51 м (1H,  $\text{SiCH}_2\text{CHCl}$ ), 1.61–1.69 (1H,  $\text{SiCH}_2\text{CHCl}$ ), 2.07–2.09 м (2H,  $\text{SiCH}_2\text{CH=}$ ), 2.46 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.23–3.32 м (1H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.40–3.46 (1H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.82 с ( $\text{CHCl}$ ), 4.91–5.09 м (2H,  $=\text{CH}_2$ ), 5.68–5.82 м ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 7.30–7.70 м ( $^{14}\text{H}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 17.34 ( $\text{SiCH}_2\text{CHCl}$ ), 20.50 ( $\text{SiCH}_2$ ), 21.48 ( $\text{CH}_3$ ), 50.48 ( $\text{NCH}_2$ ), 51.54 ( $\text{ClCH}$ ), 115.47 ( $=\text{CH}_2$ ), 134.97 ( $\text{CH=}$ ), 128.21, 129.85, 129.97, 130.20, 133.33, 133.87, 134.21, 134.91, 135.80, 137.84, 143.65, 143.77 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{29}\text{Si}$ ,  $\delta$ , м.д.: 18.51. Найдено, %: C 60.01; H 5.45; Cl 13.90; N 2.15; S 6.67; Si 5.85.  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{SSi}$ . Вычислено, %: C 59.51; H 5.39; Cl 14.05; N 2.78; S 6.36; Si 5.57.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимодействие диметил(хлорметил)аллилсилана с *N,N*-дихлораренсульфонамидами приводит к продуктам хлораминирования, тогда как с диаллилсиланами образуются замещенные гетероциклы – 1,2-азасилолидины и 1,5-азасилоцин.

### БЛАГОДАРНОСТИ

В работе использовано оборудование Байкальского аналитического центра коллективного пользования Сибирского отделения РАН.

### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (грант 22-13-00036).

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ушакова Ирина Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1749-2879>

Шаинян Баграт Арменович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4296-7899>

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мирскова А.Н., Дроздова Т.И., Левковская Г.Г., Воронков М.Г. *Усп. хим.* **1989**, *58*, 417–450. [Mirskova A.N., Drozdova T.I., Levkovskaya G.G., Voronkov M.G. *Russ. Chem. Rev.* **1989**, *58*, 250–271.] doi 10.1070/RC1989v058n03ABEH003438
2. Левковская Г.Г., Дроздова Т.И., Розенцвейг И.Б., Мирскова А.Н. *Усп. хим.* **1999**, *68*, 638–652. [Levkovskaya G.G., Drozdova T.I., Rozentsveig I.B., Mirskova A.N. *Russ. Chem. Rev.* **1999**, *68*, 581–604.] doi 10.1070/RC1999v068n07ABEH000476
3. Fleming I., Dunoguès J., Smithers R. *Org. React.* **1989**, *37*, 57–575. doi 10.1002/0471264180.or037.02
4. Langkopf E., Schinzer D., *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1375–1408. doi 10.1021/cr00037a011
5. Chabaud L., James P., Landais Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3173–3199. doi 10.1002/ejoc.200300789
6. Barbero A., Castreño P., Fernández G., Pulido F.J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10747–10752. doi 10.1021/jo051868
7. Barbero A., Pulido F.J., Sañudo M.C. *Beilst. J. Org. Chem.* **2007**, *3*, 16. doi 10.1186/1860-5397-3-16
8. Ushakova I.V., Shainyan B.A. *Mendeleev Commun.* **2020**, *30*, 117–118. doi 10.1016/j.mencom.2020.01.039
9. Lukevics E., Dirnens V.V., Gol'dberg Yu.S., Liepinsh E.E., Gavars M.P., Kalvinsh I.Ya., Shymanska M.V. *Organometallics.* **1985**, *4*, 1648–1653. doi 10.1021/om00128a028
10. Mitsuo K., Mitsuru O., Shingo T., Yoshiki O. *Chem. Lett.* **1990**, *19*, 575–576. doi 10.1246/cl.1990.575.
11. Yadav V.K., Sriramurthy V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16366–16367. doi 10.1021/ja055664t.
12. Wender P.A., Strand D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7528–7529. doi 10.1021/ja901799s
13. Ganin A.S., Moskalik M.Yu., Astakhova V.V., Sterkhova I.V., Shainyan B.A. *Tetrahedron.* **2020**, *76*, 131018. doi 10.1016/j.tet.2020.131018
14. Aitken R.A., Fotherby F.M. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. Oxford: Elsevier. **2021**, *4*, 1111–1132. doi 10.1016/B978-0-12-818655-8.00060-3
15. Herbig M., Böhme U., Schwarzer A., Kroke E. *Main Group Metal Chem.* **2018**, *41*, 11–19. doi 10.1515/mgmc-2018-0005

# Unusual Transformations of Allylsilanes in the Reaction with *N,N*-Dichloroarenesulfonamides

I. V. Ushakova\* and B. A. Shainyan

*A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences  
ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 Russia  
\*e-mail: lunav@irioch.irk.ru*

Received September 7, 2022; revised October 10, 2022; accepted October 12, 2022

The reaction of dimethyl(chloromethyl)allylsilane and dimethyl- and diphenyl(diallyl)silanes with *N,N*-dichloroarenesulfonamides was studied. Due to the presence of active chlorine, in the reaction with monoallylsilane the products of chloroamination were obtained, whereas with diallylsilanes 4-chloro-1-sulfonyl-1,2-azasilolidines and 1-[(4-chlorophenyl)sulfonyl]-5,5-diphenyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,5-azasilocine were formed in moderate yields.

**Keywords:** allylsilanes, *N,N*-dichloroarenesulfonamides, chloroamination, 1,2-azasilolidine, 1,5-azasilocine

# СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН, СОДЕРЖАЩИХ АДАМАНТИЛЬНЫЙ И ПИРИДИНОВЫЙ (ХИНОЛИНОВЫЙ) ФРАГМЕНТЫ

© 2023 г. С. О. Байкова<sup>а</sup>, С. В. Байков<sup>а</sup>, А. А. Петров<sup>а, \*</sup>,  
В. В. Бурмистров<sup>б</sup>, В. П. Боярский<sup>а, \*\*</sup>

<sup>а</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,  
Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

<sup>б</sup> ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» ВолгГТУ,  
Россия, 400005 Волгоград, просп. Ленина, 28

\*e-mail: aap1947@yandex.ru

\*\*e-mail: v.boiarskii@spbu.ru

Поступила в редакцию 21.06.2022 г.

После доработки 11.07.2022 г.

Принята к публикации 12.07.2022 г.

Реакцией 1,1-диметил-3-(гетарил)мочевин с гидрохлоридами аминов синтезирована серия 1,3-дизамещенных мочеви́н, содержащих пиридиновую (хинолиновую) и липофильную адамантановую структуры (13 соединений, выходы 53–94%). Синтезированные соединения отличаются между собой по положению замещения адамантанового фрагмента, строению алкильного линкера между адамантановым фрагментом и амидной группой, типом гетероциклического заместителя. Они потенциально являются мишень-ориентированными ингибиторами растворимой эпоксидгидролазы человека (sEH).

**Ключевые слова:** *N*-гетарилмочевина, адамантан, скрытые изоцианаты, растворимая эпоксидгидролаза

**DOI:** 10.31857/S0514749223070054, **EDN:** HSRVKC

## ВВЕДЕНИЕ

В литературе описан широкий спектр биологической активности соединений, содержащих в своей структуре уреидные фрагменты. Например, гликлазид (*N*-{гексагидроциклопентал[с]пиррол-2(1*H*)-илкарбамоил}-4-метилбензенсульфон-амид) – гипогликемическое средство, является потенциальным противовирусным препаратом в отношении РНК-вирусов, таких как SARS-CoV-2 [1, 2]. Такие соединения, как 1-(3-хлор-4-метилфенил)-3-(4-фенилбутан-2-ил)мочевина, содержащие в своей структуре галогенсодержащие производные бензола, проявляют активность в отношении *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* (палочка Фридендера) – бактерии, относящейся к классу клебсиелл, штаммы которых бывают полностью резистентными к антибактериальным пре-

паратам, а также в отношении возбудителя сибирской язвы *Bacillus anthracis* [3]. Отдельно стоит отметить большое количество исследований по синтезу 1,3-дизамещенных мочеви́н – ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы человека (sEH, E.C. 3.3.2.10) – фермента арахидонового каскада [4–6], участвующего в метаболизме эпоксижирных кислот до вицинальных диолов. Ингибирование sEH высокоэффективными соединениями класса 1,3-дизамещенных мочеви́н позволяет воздействовать на гипертонические [7], воспалительные [8] и болевые состояния [9]. Введение в структуру 1,3-дизамещенных мочеви́н высоколипофильных полициклических фрагментов (адамантильного [10, 11], борнильного [12] и других) позволяет получать соединения, проявляющие активность в концентрациях ниже 1 нмоль/л. Такой «липофильный якорь» облегчает транспортировку препарата

через клеточные мембраны, позволяет эффективно преодолевать гематоэнцефалический барьер и увеличивает сродство к гидрофобным областям белковых комплексов [13]. В то же время подобные заместители делают итоговую молекулу малорастворимой в высокополярных средах (в частности, в воде и в водных физиологических средах), что уменьшает её биодоступность и соответственно снижает потенциальный терапевтический эффект. Одним из путей устранения данного недостатка, по нашему предположению, может быть введение в молекулу 1,3-дизамещённой мочевины в дополнение к адамантильному фрагменту полярного гетероциклического заместителя, что позволит увеличить гидрофильность молекул. С этой целью мы использовали ранее разработанную нами концепцию синтеза различных производных 2-аминопиридина, основанную на удобном методе получения 1,1-диалкил-3-(пиридин-2-ил)мочевин и способности выступать в качестве скрытых изоцианатов [14–19]. Также с целью оптимизации структур ингибиторов sEH, относящихся к указанному хемотипу, нами была проведена целенаправленная модификация липофильной части молекулы при введении в структуру мочевины различных алифатических заместителей, а также заместителей в Ad-группу. В результате были получены мочевины с различным положением места замещения адамантильного фрагмента – **3a**, **3b**, **3h**, **3i** [Ad<sub>1(2)</sub>], (адамантан-1-ил)алкил(фенил)-замещённые мочевины **3c**, **3e**, **3f**, **3g**, **3j**, **3l**, **3m**, а также мочевины с 3,5-диметилзамещённым адамантильным фрагментом **3d**, **3k**. Введение дополнительных алкильных групп в липофильную часть структуры мочевины может оказать заметное влияние на связывание уреидной группы в активном домене sEH и повлиять на их ингибирующую активность. Ранее показано, что отдаление адамантильного фрагмента от уреидной группы на метиленовый мостик приводит к повышению ингибирующей активности в отношении sEH в 2–4 раза, а также положительно влияет на водорастворимость [5, 11]. Сочетание в одной молекуле гидрофильного фрагмента и каркасного фрагмента с регулируемой липофильностью может позволить оптимизировать фармакотерапию. Создание нового поколения ингибиторов sEH, которые обладали бы комплексом требуемых свойств и исключали

недостатки существующих ингибиторов, является важнейшей актуальной задачей, решение которой позволит создать лекарственные средства многофункционального терапевтического и профилактического действия в отношении ряда социально значимых заболеваний.

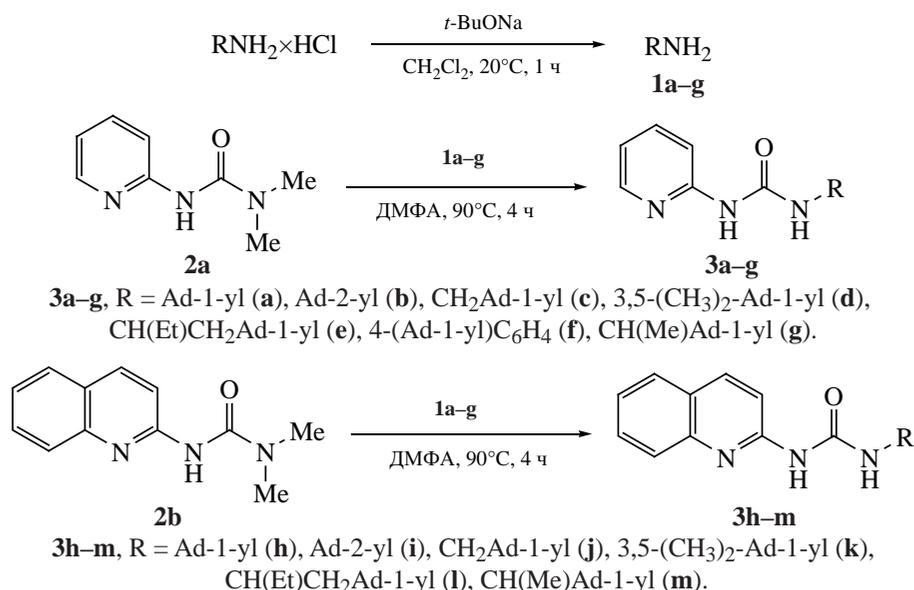
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе изучено взаимодействие 1,1-диметил-3-(гетарил)мочевин **2a**, **b** с замещёнными адамантиламинами и (адамантан-1-ил)алкиламинами **1a–g**. При нагревании аминов **1a–g** с мочевинами **2a**, **b** в присутствии каталитических количеств ДМФА при 90°C в течение нескольких часов осуществлен синтез серии 1-адамантан-3-гетарилмочевин **3a–m** (схема 1) с выходами 53–95%. Амины **1a–g** были предварительно получены из солянокислых солей аминов адамантана. Предполагаемый механизм реакции, описанный нами ранее [18], заключается в образовании из 1,1-диметил-3-(гетарил)мочевин **2a**, **b** в качестве интермедиатов гетарилизоцианатов, которые далее взаимодействуют с адамантиламинами **1a–g**.

Структуры полученных соединений подтверждены методами спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, масс-спектрометрии высокого разрешения (ESI-MS), а также методом рентгеноструктурного анализа. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **3a–m** наблюдаются сильнополярные сигналы адамантильных и алифатических протонов, сигналы гетероароматических протонов и низкополярные сигналы 2 протонов мочевиновых групп NH, связанных с адамантильным фрагментом (непосредственно или через метиленовую группу) и с гетероароматическим кольцом (соответственно в области δ<sub>H</sub> 8.00–8.63 и 8.98–9.85 м.д. для мочевины **3a–g** и δ<sub>H</sub> 8.12–9.10 и 10.16–10.74 м.д. для мочевины **3h–m**). В алкилмочевинах химический сдвиг протона NH смещен в область сильного поля по сравнению с протоном в арилмочевинах. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H мочевины, содержащих адамантильную и фенильную группы, протон NH, связанный непосредственно с адамантильным радикалом, имеет значительно меньший химический сдвиг (5.88 м.д.), а сигнал 8.24 м.д. соответствует NH протону, связанному с ароматическим кольцом [20].

Значения δ<sub>H</sub> зависят не только от структуры молекулы, но и от используемого растворителя.

## Схема 1



В ДМСО-*d*<sub>6</sub> сигналы протонов NH претерпевают сильнополюсный сдвиг в сравнении с CDCl<sub>3</sub> (для соединения **3a** δ<sub>H</sub> 8.09 и 8.94 м.д. [21], а также 8.38 и 9.06 м.д., соответственно, для соединения **3j** δ<sub>H</sub> 9.65 и 9.73 м.д., а также 8.98 и 10.28 м.д. соответственно), что может быть связано со значительной ассоциацией мочевины, вызванной образованием межмолекулярных водородных связей в CDCl<sub>3</sub> [22]. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H мочевины **3j**, **3i**, **3l**, **3m** наблюдается спин-спиновое взаимодействие между NH протоном и протонами алкильного мостика между амидной и адамантильной группами. Эти изменения вида сигналов слабополюсных протонов NH могут быть связаны с заторможенным вращением вокруг связи C–N.

В спектре ЯМР <sup>13</sup>C сигнал атома углерода группы C=O проявляется в области 153–157 м.д., причем наибольшие значения установлены у соединений **3c** и **j**, в которых группа NH связана с адамантильным фрагментом через метиленовую группу, а наименьшие значения (153.19 м.д.) – у соединения **3j**, в котором группа NH связана с адамантильным фрагментом через фенильную группу.

Синтезированные нами соединения отличаются между собой по ряду структурных параметров: положению замещения адамантанового фрагмента, строению алкильного заместителя между адамантановым фрагментом и амидной группой, типом гетероциклического заместителя.

Исследованы физические свойства полученных соединений **3a–m** (табл. 1). Для всех мочевины наблюдается тенденция к снижению температуры плавления на 25–82°C при введении между адамантильным фрагментом и группой NH алкильных групп различной степени длины и разветвления, а также при введении в адамантильную группу метильных групп в узловых положениях 3 и 5. В то же время наблюдается увеличение температуры плавления при введении между амидным и адамантильным фрагментами 1,4-фениленовой группы и при замене пиридинового фрагмента на хинолиновый. Температура плавления мочевины **3a** ниже на 35°C температуры плавления 1-(адамантан-1-ил)-3-(фенил-2-ил)мочевины [20]. Коэффициенты липофильности мочевины, содержащих пиридиновый фрагмент, ниже, чем коэффициенты липофильности аналогичных соединений, содержащих фенильный фрагмент (табл. 1). Коэффициенты липофильности соединений **3a–m** увеличиваются при введении в структуру мочевины алкильных и фениленового мостиков между группой NH и адамантильным фрагментом, а также при замене пиридинового фрагмента на хинолиновый. Коэффициент липофильности logP в системе октанол–вода был рассчитан при помощи онлайн сервиса Molinspiration [23].

Для 2 производных пиридина **3a** и **3c** и 2 производных хинолина **3k** и **3m** были получены мо-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 59 № 7 2023

**Таблица 1.** Коэффициенты липофильности и температура плавления синтезированных соединений **3a–m**

Соединение	log <i>P</i>	Т.пл., °С
<b>3a</b>	3.47	204–205
<b>3b</b>	3.32	211–212
<b>3c</b>	3.48	179–180
<b>3d</b>	3.59	132–133
<b>3e</b>	4.74	122–123
<b>3f</b>	5.15	238–240
<b>3g</b>	3.81	207–208
<b>3h</b>	4.72	245–247
<b>3i</b>	4.56	251–252
<b>3j</b>	4.73	224–225
<b>3k</b>	4.84	210–211
<b>3l</b>	5.87	188–189
<b>3m</b>	5.06	231–232
1-Адамантан-1-ил-3-фенилмочевина	4.37	
1-Адамантан-2-ил-3-фенилмочевина	4.22	
1-[(Адамантан-1-ил)метил]-3-фенилмочевина	4.38	

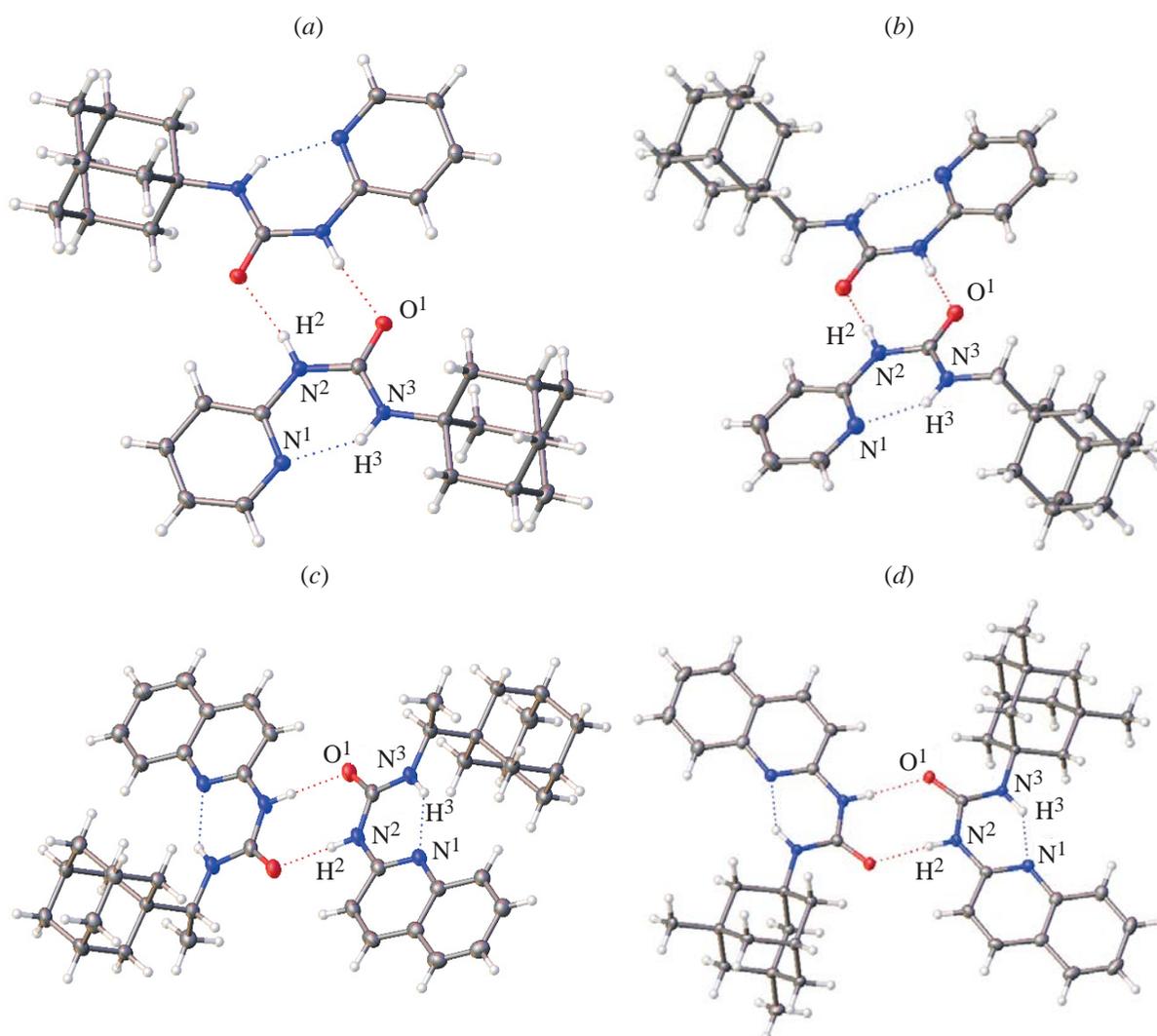
нокристаллы, структуры которых исследовали методом рентгеноструктурного анализа. Во всех 4 случаях молекулы мочевины упакованы в кристалле в виде димеров, связанных межмолекулярными  $N^2H^2 \cdots O=C$  водородными связями (см. рисунок). Кроме того, в каждой структуре наблюдаются внутримолекулярные водородные связи с участием атома азота гетероциклического фрагмента ( $N^3H^3 \cdots N^1$ ). Геометрические параметры обсуждаемых водородных связей представлены в табл. 2.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  регистрировали на спектрометре Bruker Avance III, рабочая частота 400.13 ( $^1H$ ), 100.61 ( $^{13}C$ ) МГц, при комнатной температуре. Химические сдвиги измеряли относительно остаточных сигналов протона и атома углерода растворителя:  $\delta_H$  7.27 м.д. ( $CHCl_3$ ),  $\delta_H$  2.50 м.д. ( $DMCO-d_6$ ),  $\delta_C$  77.0 м.д. ( $CDCl_3$ ). Масс-спектры регистрировали на приборе Bruker micrOTOF с ионизацией электрораспылением (ESI), сканирование  $m/z$  в диапазоне 50–3000 Да.

Напряжение ионного источника на входе  $\pm 4500$  В и на выходе из капилляра  $\pm 70$ –150 В. Образцы для анализа растворяли в MeOH. Температуры плавления определены на приборе Electrothermal IA 9300. Рентгеноструктурный анализ выполнен на дифрактометре Rigaku XtaLAB Synergy с использованием рентгеновского излучения  $CuK\alpha$  ( $\lambda = 0.154184$  нм). Решение структур проводили с помощью программы SHELXT (Intrinsic Phasing) [24] и уточняли методом наименьших квадратов SHELXL [25], интегрированными в пакет OLEX2 [26]. Кристаллографические данные представлены в табл. 3. Итоговые кристаллографические данные в формате CIF депонированы в Кембриджском центре структурных данных и доступны по адресу: [www.ccdc.cam.ac.uk/retrieving.html](http://www.ccdc.cam.ac.uk/retrieving.html)

В работе использовали без дополнительной очистки *mpem*-бутоксид натрия и коммерческие гидрохлориды аминов фирм Merck и Acros Organics, хлористый метилен и диметилформамид фирмы Вектон. 1,1-Диметил-3-(гетарил)мочевины **2a**, **b** получены по методикам [14, 16]. Для хромато-



Кристаллическая упаковка мочевины **3a** (a), **3c** (b), **3k** (c) и **3m** (d) в виде димеров, связанных водородными связями

графии использовали силикагель Macherey–Nagel 60 M (0.04–0.063 мм).

**1-R-3-(Гетарил)мочевины 3a–m** (общая методика). К 0.30 ммоль гидрохлорида соответствующего

амин в 2 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  прибавляли 0.30 ммоль *трет*-бутоксид натрия. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем фильтровали, фильтрат прибавляли к

**Таблица 2.** Длина водородных связей в кристаллах мочевины **3a**, **c**, **k**, **m**

Соединение	Длина связи, Å	
	H <sup>2</sup> ...O <sup>1</sup>	H <sup>3</sup> ...N <sup>1</sup>
<b>3a</b>	2.0232(8)	1.9534(10)
<b>3c</b>	1.9656(7)	1.9932(8)
<b>3k</b>	1.9472(9)	2.0327(10)
<b>3m</b>	1.9350(9)	1.9711(11)

0.25 ммоль соответствующей 1,1-диметил-3-(гетарил)мочевины **2a**, **b**. К реакционной смеси прибавляли 100 мкл ДМФА, выдерживали 4 ч при 90°C (при получении мочевины **3f** – 20 ч). По окончании реакции отгоняли растворитель под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента смесь этилацетат–гексан (EtOAc/гексан, градиент от 50% к чистому EtOAc).

**1-(Адамантан-1-ил)-3-(пиридин-2-ил)мочевины (3a)**. Синтезирована из 50 мг (0.30 ммоль) соединения **1a**. Выход 68 мг (83%), белый порошок, т.пл. 204–205°C (205–206°C [21]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.69–1.79 м (6H), 2.10–2.19 м (9H), 6.81–6.92 м (2H), 7.53–7.62 м (1H), 8.16 д.д (1H,  $J$  5.1, 1.0 Гц), 8.38 м (1H), 9.06 м (1H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 29.61, 36.59, 42.17, 51.04, 112.02, 116.27, 138.01, 145.95, 154.06, 154.87. Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 272.1771  $[M + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ .  $[M + \text{H}]^+$  272.1757.

**1-(Адамантан-2-ил)-3-(пиридин-2-ил)мочевины (3b)**. Синтезирована из 41 мг (0.25 ммоль) соединения **1a**. Выход 48 мг (71%), белый порошок, т.пл. 211–212°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.66–1.74 м (2H), 1.80 с (2H), 1.91 с (6H), 1.98–2.09 м (4H), 4.13 д (1H,  $J$  7.8 Гц), 6.81–6.92 м (2H), 7.56–7.64 м (1H), 8.22 д.д (1H,  $J$  5.2, 1.9 Гц), 8.27 с (1H), 9.85 с (1H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 27.28, 27.54, 32.24, 32.55, 37.23, 37.77, 53.99, 112.11, 116.43, 138.14, 146.11, 153.94, 155.46. Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 272.1740  $[M + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ .  $[M + \text{H}]^+$  272.1757.

**1-[(Адамантан-1-ил)метил]-3-(пиридин-2-ил)мочевины (3c)**. Синтезирована из 41 мг (0.25 ммоль) соединения **1a**. Выход 47 мг (66%), белый порошок, т.пл. 179–180°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.57–1.63 м (6H), 1.64–1.79 м (6H), 1.96–2.06 м (3H), 3.12 д (2H,  $J$  5.9 Гц), 6.79–6.91 м (2H), 7.56–7.64 м (1H), 8.20 д (1H,  $J$  4.8 Гц), 8.33 с (1H), 9.43 с (1H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 28.37, 33.82, 37.07, 40.38, 51.79, 112.16, 116.42, 138.10, 146.00, 153.90, 156.80. Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 286.1906  $[M + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$ .  $[M + \text{H}]^+$  286.1914.

**1-(3,5-Диметиладамантан-1-ил)-3-(пиридин-2-ил)мочевины (3d)**. Синтезирована из 41 мг (0.25 ммоль) соединения **1a**. Выход 40 мг (53%), белый порошок, т.пл. 132–133°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,

$\delta$ , м.д.: 0.90 с (6H), 1.16–1.27 м (2H), 1.48–1.31 м (4H), 1.71–1.85 м (4H), 2.02–1.96 м (2H), 2.19 квинтет (1H,  $J$  3.2 Гц), 6.88–6.82 м (1H), 6.90 д (1H,  $J$  8.3 Гц), 7.60–7.53 м (1H), 8.17 д.д (1H,  $J$  5.2, 1.2 Гц), 8.40 с (1H), 8.98 с (1H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 30.23, 30.26, 32.44, 40.64, 42.87, 48.16, 50.84, 52.68, 112.02, 116.35, 138.01, 146.00, 153.97, 154.84. Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 300.2071  $[M + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$ .  $[M + \text{H}]^+$  300.2070.

**1-[(Адамантан-1-ил)бутан-2-ил]-3-(пиридин-2-ил)мочевины (3e)**. Синтезирована из 41 мг (0.25 ммоль) соединения **1a**. Выход 76 мг (93%), белый порошок, т.пл. 122–123°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.96 т (3H,  $J$  7.4 Гц), 1.29–1.37 м (2H), 1.54–1.73 м (14H), 1.88–1.96 м (3H), 3.98–4.11 м (1H), 6.79–6.88 м (1H), 6.88–6.98 м (1H), 7.50–7.62 м (1H), 8.17 д.д (1H,  $J$  5.2, 1.8 Гц), 8.97–9.32 м (2H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 10.03, 28.73, 30.84, 32.48, 37.07, 42.80, 46.55, 50.01, 112.05, 116.29, 137.92, 145.99, 153.95, 155.53. Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 328.2400  $[M + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}$ .  $[M + \text{H}]^+$  328.2383.

**1-[(4-Адамантан-1-ил)фенил]-3-(пиридин-2-ил)мочевины (3f)**. Синтезирована из 41 мг (0.25 ммоль) соединения **1a**. Выход 59 мг (68%), белый порошок, т.пл. 238–240°C (разл.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.70–1.88 м (6H), 1.89–2.03 м (6H), 2.09–2.20 м (3H), 6.85 д (1H,  $J$  8.3 Гц), 6.96 д.д (1H,  $J$  7.3, 5.1 Гц), 7.32–7.41 м (2H), 7.51–7.60 м (2H), 7.63–7.71 м (1H), 8.00 с (1H), 8.28 д.д (1H,  $J$  5.1, 1.9 Гц), 11.64 с (1H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 29.00, 35.84, 36.83, 43.28, 111.90, 117.16, 120.29, 125.34, 135.78, 138.62, 146.12, 146.77, 152.90, 153.19. Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 348.2061  $[M + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$ .  $[M + \text{H}]^+$  328.2383.

**1-[1-(Адамантан-1-ил)этил]-3-(пиридин-2-ил)мочевины (3g)**. Синтезирована из 41 мг (0.25 ммоль) соединения **1a**. Выход 69 мг (93%), белый порошок, т.пл. 207–208°C (разл.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.16 д (3H,  $J$  6.8 Гц), 1.59–1.77 м (12H), 2.06–1.97 м (3H), 3.66–3.76 м (1H), 6.93–6.83 м (2H), 7.55–7.64 м (1H), 8.20 д.д (1H,  $J$  5.1, 1.8 Гц), 8.63 с (1H), 9.38 с (1H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 14.95, 28.48, 36.02, 37.20, 38.63, 54.32, 111.92, 116.40, 138.13, 146.08, 153.85, 155.88. Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 300.2071  $[M + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$ .  $[M + \text{H}]^+$  300.2070.

**Таблица 3.** Основные кристаллографические данные, параметры рентгеноструктурных экспериментов и уточнения для соединений **3a**, **c**, **k**, **m**

Параметр	Соединение			
	<b>3a</b> (CJL-495)	<b>3c</b> (CJL-499)	<b>3k</b> (CJL-527)	<b>3m</b> (CJL-530)
<i>M</i>	271.36	285.38	349.46	349.46
Температура, К	100(2)	100(2)	100(2)	100(2)
Размер кристалла, мм	0.24×0.10×0.08	0.30×0.26×0.10	0.12×0.08×0.02	0.16×0.08×0.04
Сингония	моноклинная	моноклинная	моноклинная	моноклинная
Группа симметрии	<i>P2/n</i>	<i>I2/a</i>	<i>P2<sub>1</sub>/n</i>	<i>P2<sub>1</sub>/c</i>
<i>a</i> , Å	11.5122(2)	9.66810(10)	13.0659(2)	11.6726(2)
<i>b</i> , Å	6.67830(10)	9.19300(10)	7.93270(10)	17.5538(2)
<i>c</i> , Å	18.7959(3)	34.2428(3)	18.1863(3)	9.11350(10)
$\alpha$ , град	90	90	90	90
$\beta$ , град	100.701(2)	96.9730(10)	98.9660(10)	92.4640(10)
$\gamma$ , град	90	90	90	90
<i>V</i> , Å <sup>3</sup>	1419.93(4)	3020.95(5)	1861.94(5)	1865.62(4)
<i>Z</i>	4	8	4	4
$\rho_{\text{выч}}$ , г/см <sup>3</sup>	1.269	1.255	1.247	1.244
$\mu$ , мм <sup>-1</sup>	0.641	0.627	0.605	0.604
<i>F</i> (000)	584.0	1232.0	752.0	752.0
Излучение	CuK $\alpha$ ( $\lambda$ 1.54184)	CuK $\alpha$ ( $\lambda$ 1.54184)	CuK $\alpha$ ( $\lambda$ 1.54184)	CuK $\alpha$ ( $\lambda$ 1.54184)
Область сканирования по 2 $\Theta$ , град	от 8.374 до 159.116	от 5.2 до 159.922	от 7.786 до 159.958	от 7.58 до 159.428
Интервалы индексов	-14 $\leq h \leq$ 14 -8 $\leq k \leq$ 6 -23 $\leq l \leq$ 23	-10 $\leq h \leq$ 12 -11 $\leq k \leq$ 11 -43 $\leq l \leq$ 43	-16 $\leq h \leq$ 16 -9 $\leq k \leq$ 9 -23 $\leq l \leq$ 21	-14 $\leq h \leq$ 14 -22 $\leq k \leq$ 17 -11 $\leq l \leq$ 11
Число измеренных отражений	10592	11942	13751	13599
Число независимых отражений	2976	3172	3879	3894
<i>R</i> <sub>int</sub> ( <i>R</i> <sub>sigma</sub> )	0.0433 (0.0444)	0.0175 (0.0140)	0.0365 (0.0365)	0.0341 (0.0370)
GOOF	1.054	1.034	1.059	1.065
<i>R</i> <sub>1</sub> [ <i>I</i> $\geq$ 2 $\sigma$ ( <i>I</i> )]	0.0428	0.0345	0.0403	0.0440
<i>wR</i> <sub>2</sub> (по всем <i>I</i> )	0.1058	0.0911	0.1008	0.1184
<i>R</i> (все данные)	<i>R</i> <sub>1</sub> 0.0511 <i>wR</i> <sub>2</sub> 0.1100	<i>R</i> <sub>1</sub> 0.0353 <i>wR</i> <sub>2</sub> 0.0920	<i>R</i> <sub>1</sub> 0.0477 <i>wR</i> <sub>2</sub> 0.1047	<i>R</i> <sub>1</sub> 0.0493 <i>wR</i> <sub>2</sub> 0.1232
$\Delta\rho_{\text{макс}}/\Delta\rho_{\text{мин}}$ , eÅ <sup>-3</sup>	0.29/-0.24	0.18/-0.26	0.23/-0.26	0.29/-0.23
CCDC	2178508	2178509	2178510	2178511

**1-(Адамантан-1-ил)-3-(хинолин-2-ил)мочевина (3h).** Синтезирована из 54 мг (0.25 ммоль) соединения **1b**. Выход 55 мг (68%), белый порошок, т.пл. 245–247°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.70–1.89 м (6H), 2.15–2.22 м (3H), 2.21–2.31 м (6H), 6.93 д (1H,  $J$  8.8 Гц), 7.40 т (1H,  $J$  7.5 Гц), 7.61–7.68 м (1H), 7.67–7.79 м (2H), 8.01 д (1H,  $J$  8.8 Гц), 8.53 с (1H), 10.23 с (1H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 29.64, 36.62, 42.12, 51.35, 113.53, 124.27, 124.34, 126.56, 127.54, 129.94, 138.19, 145.42, 152.53, 154.45. Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 322.1917  $[M + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$ .  $[M + \text{H}]^+$  322.1914.

**1-(Адамантан-2-ил)-3-(хинолин-2-ил)мочевина (3i).** Синтезирована из 54 мг (0.25 ммоль) соединения **1b**. Выход 77 мг (95%), белый порошок, т.пл. 251–252°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.77–1.88 м (4H), 1.9–2.01 м (5H), 2.02–2.08 м (1H), 2.09–2.16 м (2H), 2.24 д (2H,  $J$  13.1 Гц), 4.22–4.29 м (1H), 6.97 д (1H,  $J$  8.8 Гц), 7.42 т (1H,  $J$  7.5 Гц), 7.63–7.70 м (1H), 7.70–7.80 м (2H), 8.04 д (1H,  $J$  8.8 Гц), 8.73 с (1H), 10.74 д (1H,  $J$  8.4 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 27.33, 27.61, 32.51, 32.67, 37.23, 37.82, 54.19, 113.83, 124.30, 124.47, 126.47, 127.63, 130.04, 138.26, 145.49, 152.67, 155.44. Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 322.1917  $[M + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$ .  $[M + \text{H}]^+$  322.1914.

**1-[(Адамантан-1-ил)метил]-3-(хинолин-2-ил)мочевина (3j).** Синтезирована из 54 мг (0.25 ммоль) соединения **1b**. Выход 79 мг (95%), белый порошок, т.пл. 224–225°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.68–1.82 м (12H), 2.04–2.12 м (3H), 3.23 д (2H,  $J$  5.7 Гц), 7.00 д (1H,  $J$  8.8 Гц), 7.39–7.45 м (1H), 7.63–7.70 м (1H), 7.73 д (1H,  $J$  8.1 Гц), 7.78 д (1H,  $J$  8.4 Гц), 8.03 д (1H,  $J$  8.8 Гц), 8.98 с (1H), 10.28 т (1H,  $J$  5.9 Гц). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.56–1.67 м (9H), 1.67–1.75 м (3H), 1.96–2.02 м (3H), 3.01 д (2H,  $J$  5.7 Гц), 7.25 д (1H,  $J$  8.9 Гц), 7.42 д.д.д (1H,  $J$  8.1, 5.9, 2.2 Гц), 7.63–7.73 м (2H), 7.84 д ( $J$  7.9 Гц), 8.21 д (1H,  $J$  8.9 Гц), 9.65 уш.с (1H), 9.73 с (1H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 28.42, 33.75, 37.12, 40.55, 52.10, 113.96, 124.24, 124.49, 126.47, 127.62, 129.97, 138.16, 145.49, 152.75, 156.94. Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 336.2074  $[M + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$ .  $[M + \text{H}]^+$  336.2070.

**1-(3,5-Диметиладамантан-1-ил)-3-(хинолин-2-ил)мочевина (3k).** Синтезирована из 54 мг (0.25 ммоль) соединения **1b**. Выход 65 мг (74%),

белый порошок, т.пл. 210–211°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.95 с (6H), 1.19–1.32 м (2H), 1.35–1.53 м (4H), 1.83–1.95 м (4H), 2.04–2.11 м (2H), 2.25 п (1H,  $J$  3.2 Гц), 6.88 д (1H,  $J$  8.8 Гц), 7.37–7.44 м (1H), 7.62–7.68 м (1H), 7.68–7.76 м (2H), 8.00 д (1H,  $J$  8.8 Гц), 8.12 с (1H), 10.17 с (1H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 30.29, 30.33, 32.47, 40.64, 42.93, 48.08, 50.87, 52.97, 113.75, 124.22, 124.36, 126.53, 127.54, 129.87, 138.03, 145.42, 152.69, 154.90. Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 350.2235  $[M + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$ .  $[M + \text{H}]^+$  350.2227.

**1-[(Адамантан-1-ил)бутан-2-ил]-3-(хинолин-2-ил)мочевина (3l).** Синтезирована из 18 мг (0.084 ммоль) соединения **1b**. Выход 28 мг (89%), белый порошок, т.пл. 188–189°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.03 т (3H,  $J$  7.4 Гц), 1.39–1.52 м (2H), 1.62–1.73 м (14H), 1.90–2.00 м (3H), 4.08–4.19 м (1H), 7.00 д (1H,  $J$  8.8 Гц), 7.41 т (1H,  $J$  7.5 Гц), 7.63–7.69 м (1H), 7.72 д (1H,  $J$  8.0 Гц), 7.77 д (1H,  $J$  8.4 Гц), 8.00 д (1H,  $J$  8.8 Гц), 9.10 с (1H), 10.16 д (1H,  $J$  8.4 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 9.92, 28.73, 30.76, 32.54, 37.07, 42.91, 46.70, 50.06, 113.98, 124.16, 124.46, 126.57, 127.56, 129.86, 137.96, 145.55, 152.79, 155.77. Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 378.2528  $[M + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}$ .  $[M + \text{H}]^+$  378.2540.

**1-[(Адамантан-1-ил)этил]-3-(хинолин-2-ил)мочевина (3m).** Синтезирована из 30 мг (0.14 ммоль) соединения **1b**. Выход 46 мг (94%), белый порошок, т.пл. 231–232°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.26 д (3H,  $J$  6.8 Гц), 1.76 п (12H,  $J$  11.3 Гц), 2.03–2.12 м (3H), 3.80 д.к (1H,  $J$  9.1, 6.8 Гц), 7.00 д (1H,  $J$  8.8 Гц), 7.41 т (1H,  $J$  7.5 Гц), 7.63–7.69 м (1H), 7.72 д.д (1H,  $J$  8.1, 1.4 Гц), 7.78 д (1H,  $J$  8.3 Гц), 8.03 д (1H,  $J$  8.9 Гц), 8.99 с (1H), 10.27 д (1H,  $J$  9.0 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 15.02, 28.51, 36.03, 37.23, 38.77, 54.73, 113.81, 124.24, 124.45, 126.44, 127.62, 130.00, 138.19, 145.53, 152.70, 156.07. Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 350.2235  $[M + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$ .  $[M + \text{H}]^+$  350.2227.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реакцией 1,1-диметил-3-(гетарил)мочевин с гидрохлоридами аминов синтезирована серия 1,3-дизамещенных мочевины, содержащих пиридиновую (хинолиновую) и липофильную адамантановую структуры (13 соединений, выходы 53–94%). Установлено влияние структурных фак-

торов синтезированных 1,3-замещенных мочеви́н на температуру плавления и коэффициенты липофильности ( $\log P$ ).

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования ресурсных центров СПбГУ «Магнитно-резонансные методы исследования» и «Методы анализа состава вещества».

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-13-00008).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Байкова Светлана Олеговна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7943-7525>

Байков Сергей Валентинович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8912-5816>

Петров Александр Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5316-5122>

Бурмистров Владимир Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8547-9166>

Боярский Вадим Павлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6038-0872>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Korkmaz H. *SDÜ Tıp Fakültesi Derg.* **2021**, 28, 171–175. doi 10.17343/sdutfd.904540
- Schopman J.E., Simon A.C.R., Hoefnagel S.J.M., Hoekstra J.B.L., Scholten R.J.P.M., Holleman F. *Diabetes Metab. Res. Rev.* **2014**, 30, 11–22. doi 10.1002/dmrr.2470
- Brown J.R., North E.J., Hurdle J.G., Morisseau C., Scarborough J.S., Sun D., Korduláková J., Sherman M.S., Jones V., Grzegorzewicz A., Crew R.M., Jackson M., McNeil M.R., Lee R.E. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 5585–5595. doi 10.1016/j.bmc.2011.07.034
- Dorrance A.M., Rupp N., Pollock D.M., Newman J.W., Hammock B.D., Imig J.D. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **2005**, 46, 842–848. doi 10.1097/01.fjc.0000189600.74157.6d
- Hwang S.H., Weckler A.T., Zhang G., Morisseau C., Nguyen L.V., Fu S.H., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 3732–3737. doi 10.1016/j.bmcl.2013.05.011
- Hiesinger K., Wagner K.M., Hammock B.D., Proschak E., Hwang S.H. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* **2019**, 140, 31–39. doi 10.1016/j.prostaglandins.2018.12.003
- Imig J.D., Zhao X., Zaharis C.Z., Olearczyk J.J., Pollock D.M., Newman J.W., Kim I.-H., Watanabe T., Hammock B.D. *Hypertension.* **2005**, 46, 975–981. doi 10.1161/01.HYP.0000176237.74820.75
- Das Mahapatra A., Choubey R., Datta B. *Molecules.* **2020**, 25, 5488. doi 10.3390/molecules25235488
- Wagner K.M., McReynolds C.B., Schmidt W.K., Hammock B.D. *Pharmacol. Ther.* **2017**, 180, 62–76. doi 10.1016/j.pharmthera.2017.06.006
- Burmistrov V., Morisseau C., Harris T.R., Butov G., Hammock B.D. *Bioorg. Chem.* **2018**, 76, 510–527. doi 10.1016/j.bioorg.2017.12.024
- Morisseau C., Hammock B.D. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2013**, 53, 37–58. doi 10.1146/annurev-pharmtox-011112-140244
- Burmistrov V., Morisseau C., Karlov D., Pitushkin D., Vernigora A., Rasskazova E., Butov G. M., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, 30, 127430. doi 10.1016/j.bmcl.2020.127430
- Wanka L., Iqbal K., Schreiner P.R. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 3516–36142. doi 10.1021/cr100264t
- Rassadin V.A., Zimin D.P., Raskil'dina G.Z., Ivanov A.Y., Boyarskiy V.P., Zlotskii S.S., Kukushkin V.Y. *Green Chem.* **2016**, 18, 6630–6636. doi 10.1039/C6GC02556K
- Geyl K., Baykov S., Tarasenko M., Zelenkov L.E., Matveevskaya V., Boyarskiy V.P. *Tetrahedron Lett.* **2019**, 60, 151108. doi 10.1016/j.tetlet.2019.151108
- Kasatkina S.O., Geyl K.K., Baykov S.V., Boyarskaya I.A., Boyarskiy V.P. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 6059–6065. doi 10.1039/D1OB00783A
- Baykov S., Mikherdov A., Novikov A., Geyl K., Tarasenko M., Gureev M., Boyarskiy V. *Molecules.* **2021**, 26, 5672. doi 10.3390/molecules26185672
- Kasatkina S.O., Geyl K.K., Baykov S.V., Novikov M.S., Boyarskiy V.P. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, 364, 1295–1304. doi 10.1002/adsc.202101490
- Baykova S.O., Geyl K.K., Baykov S.V., Boyarskiy V.P. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, 24, 7633. doi 10.3390/ijms24087633
- Zhu X., Xu M., Sun J., Guo D., Zhang Y., Zhou S., Wang S. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 5213–5218. doi 10.1002/ejoc.202100932

21. North E.J., Scherman M.S., Bruhn D.F., Scarborough J.S., Maddox M.M., Jones V., Grzegorzewicz A., Yang L., Hess T., Morisseau C., Jackson M., McNeil M.R., Lee R.E. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 2587–2599. doi 10.1016/j.bmc.2013.02.028
22. Abraham R.J., Griffiths L., Perez M. *Magn. Reson. Chem.* **2014**, *52*, 395–408. doi 10.1002/mrc.4079
23. Molinspiration Chemoinformatic Software, URL: <https://www.molinspiration.com/>
24. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053273314026370
25. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
26. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726

## Synthesis and Properties of 1,3-Disubstituted Ureas Bearing Adamantyl and Pyridin(quinolin)yl Moieties

S. O. Baykova<sup>a</sup>, S. V. Baykov<sup>a</sup>, A. A. Petrov<sup>a, \*</sup>, V. V. Bumistrov<sup>b</sup>, and V. P. Boyarskiy<sup>a, \*\*</sup>

<sup>a</sup> St Petersburg State University, Institute of Chemistry, Universitetskaya nab. 7–9, St. Petersburg, 199034 Russia

<sup>b</sup> Volgograd State Technical University, prosp. Lenina, 28, Volgograd, 400005 Russia

\*e-mail: aap1947@yandex.ru

\*\*e-mail: v.boiarskii@spbu.ru

Received June 21, 2022; revised July 11, 2022; accepted July 12, 2022

A series of 1,3-disubstituted ureas containing pyridine (quinoline) and lipophilic adamantane moieties was synthesized by the reaction of 1,1-dimethyl-3-(hetaryl)ureas with amine hydrochlorides (13 compounds, 53–94% yields). The synthesized compounds differ from each other in the substitution position of the adamantane fragment, the structure of the alkyl linker between the adamantane fragment and the amide group, and the type of heterocyclic substituent. They are potentially targeted inhibitors of human soluble epoxide hydrolase (sEH).

**Keywords:** adamantane, *N*-hetarylureas, masked isocyanates, soluble epoxide hydrolase

# МНОГОКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ ЦИКЛОАЛКА[*b*]ПИРИДИНОВ И ПИРАНОВ

© 2023 г. И. В. Дяченко<sup>a</sup>, В. Д. Дяченко<sup>a</sup>, П. В. Дороватовский<sup>b</sup>,  
В. Н. Хрусталева<sup>c, d</sup>, В. Г. Ненайденко<sup>e, \*</sup>

<sup>a</sup> Луганский государственный педагогический университет, Украина, 91011 Луганск, ул. Оборонная, 2

<sup>b</sup> Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»,  
Россия, 123182 Москва, ул. Академика Курчатова, 1

<sup>c</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

<sup>d</sup> ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского, Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 47

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

\*e-mail: nenajdenko@gmail.com

Поступила в редакцию 13.08.2022 г.

После доработки 27.08.2022 г.

Принята к публикации 28.08.2022 г.

С помощью многокомпонентной конденсации синтезированы новые производные циклоалка[*b*]пиридинов и пиранов. Строение ряда соединений изучено с помощью рентгеноструктурного анализа.

**Ключевые слова:** пиридин, пиран, многокомпонентная конденсация, реакция Михаэля, конденсация Кнёвенагеля, переаминирование, рентгеноструктурный анализ

**DOI:** 10.31857/S0514749223070066, **EDN:** HSTBUD

## ВВЕДЕНИЕ

Среди производных циклоалка[*b*]пиридинов обнаружены селективные ингибиторы киназ [1, 2], препараты с противоопухолевым [3], противовоспалительным и анальгезирующим [4] действием. Они пригодны для лечения атеросклероза, липопротеинемии и гиперпротеинемии [5]. Ингибиторы SARS-Cov-2 [6], противораковые препараты [7] и селективные ингибиторы ферментов [8] найдены среди циклоалка[*b*]пиранов. Приведенные выше данные указывают на высокий фармакологический потенциал гетероциклов этого типа.

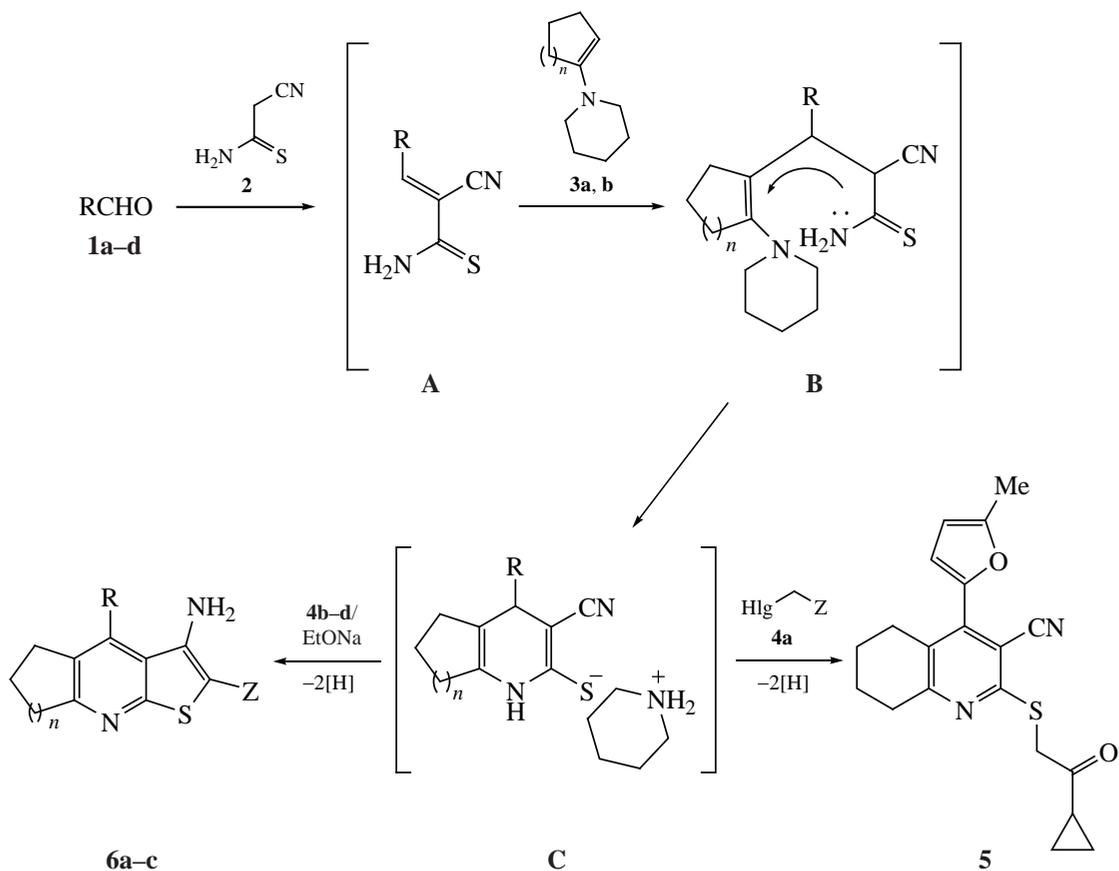
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В продолжение исследований циклоалка[*b*]пиридинов [9–13] и пиранов [14, 15] нами изучены новые варианты многокомпонентных конденсаций, приводящие к данным гетероциклическим системам. Установлено, что взаимодействие 5-метилфурфурола **1a** с цианотиоацетамидом **2**,

1-(циклогекс-1-ен-1-ил)пиперидином **3b** и  $\alpha$ -бромметилциклопропилкетонем **4a**, протекающее в абсолютном этаноле при 20°C в присутствии пиперидина, приводит к образованию 5,6,7,8-тетрагидрохиолин-3-карбонитрила **5**. Ароматизация дигидропиридинового цикла осуществляется, по-видимому, под действием кислорода воздуха. Применение в данной конденсации ароматических альдегидов **1b–d**, енаминов **3a, b**, алкилирующих реагентов **4b–d** и этилата натрия при прочих равных условиях заканчивается образованием циклоалка[*b*]замещенных 3-амино-4-арил-2-*Z*-тиено[2,3-*b*]пиридинов **6a–c** (схема 1).

Вероятный механизм превращения включает образование замещенных акрилонитрилов **A** по Кнёвенагелю. Затем следует алкилирование енаминов **3a, b** алкенами **A** [16]. Образующиеся аддукты **B** претерпевают внутримолекулярное переаминирование, что приводит к формированию 1,4-дигидропиридиновых циклов, стабилизирую-

Схема 1



- 1**, R = 5-Метилфуран-2-ил (**a**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**), 4-CH(Me)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**); **3**, *n* = 1 (**a**), 2 (**b**);  
**4**, Hlg = Br, Z = циклопропилкарбонил (**a**); Cl, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHCO (**b**); Cl, CONH<sub>2</sub> (**c**); Cl, COOEt (**d**);  
**6**, R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *n* = 2, Z = 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHCO (**a**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 1, CONH<sub>2</sub> (**b**); 4-CH(Me)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 1, COOEt (**c**).

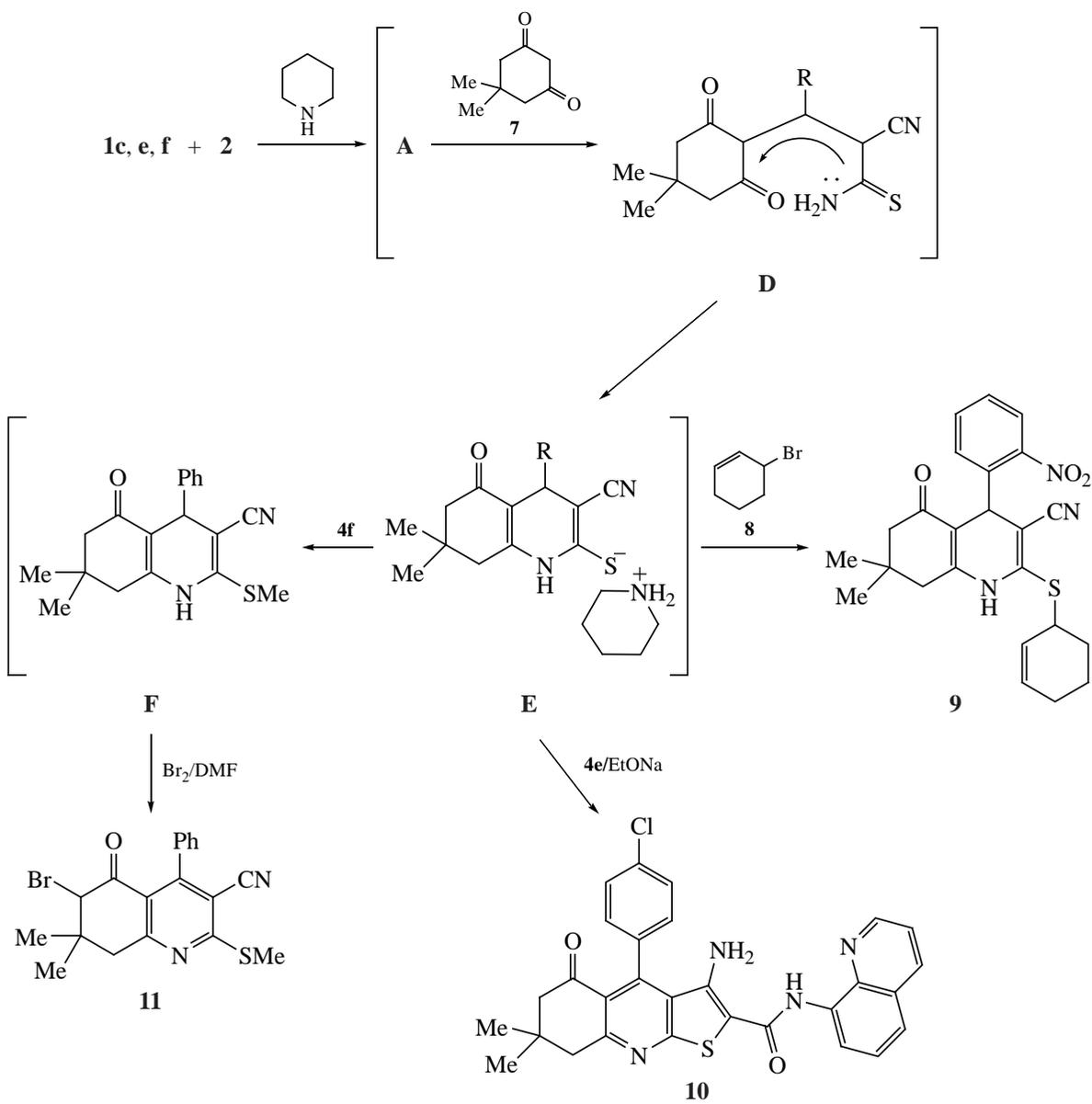
щихся в виде солей **C**. Их алкилирование соединениями **4a-d** протекает региоселективно по атому серы с образованием тиоэфиров типа **5**. Однако, повышение основности реакционной среды путем прибавления EtONa способствует внутримолекулярному замыканию тиофенового кольца, что и приводит к образованию конечных структур **6a-c**. Многокомпонентная конденсация, состоящая из 2-нитробензальдегида **4f**, цианотиоацетамида **2**, димедона **7** и 3-бромциклогекс-1-ена **8**, протекающая в этаноле при 20°C в присутствии пиперидина, заканчивается образованием нитрила **9** (схема 2).

Введение в конденсацию с 4-хлорбензальдегидом **1c** цианотиоацетамида **2**, димедона **7** и *N*-(4-бромфенил)-2-хлорацетамида **4f** при катализе процесса пиперидином и EtONa позволило синтезировать амид **10**, полученный нами ранее исходя из 4-хлорбензилиденцианотиоацетамида

[13]. Вовлечение в рассматриваемую конденсацию бензальдегида **10**, цианотиоацетамида **2**, димедона **7**, метилиодида **4e** и брома привело к образованию нитрила **11**. Логично предположить участие интермедиатов **A**, **D**, **E** и **F** в ходе данного взаимодействия (схема 2).

Замена цианотиоацетамида **2** на малонитрил **11** принципиально не меняет схему конденсации: β-фенилпропаналь **1g** взаимодействует с малонитрилом **11** с образованием соответствующего алкена **G**, затем следует присоединение к нему димедона **7** с последующей циклизацией аддукта Михаэля в пиран **H**. Алкилирование последнего *N*-(4-бромфенил)-2-хлорацетамидом **4f** в присутствии водного раствора KOH протекает региоселективно по атому C<sup>6</sup> хромоновой системы с образованием **13** (схема 3). Многокомпонентная конденсация 3-циклогексен-1-карбоксальдегида **1h**, малонитрила **12**, циклогексан-1,3-диона **14** и

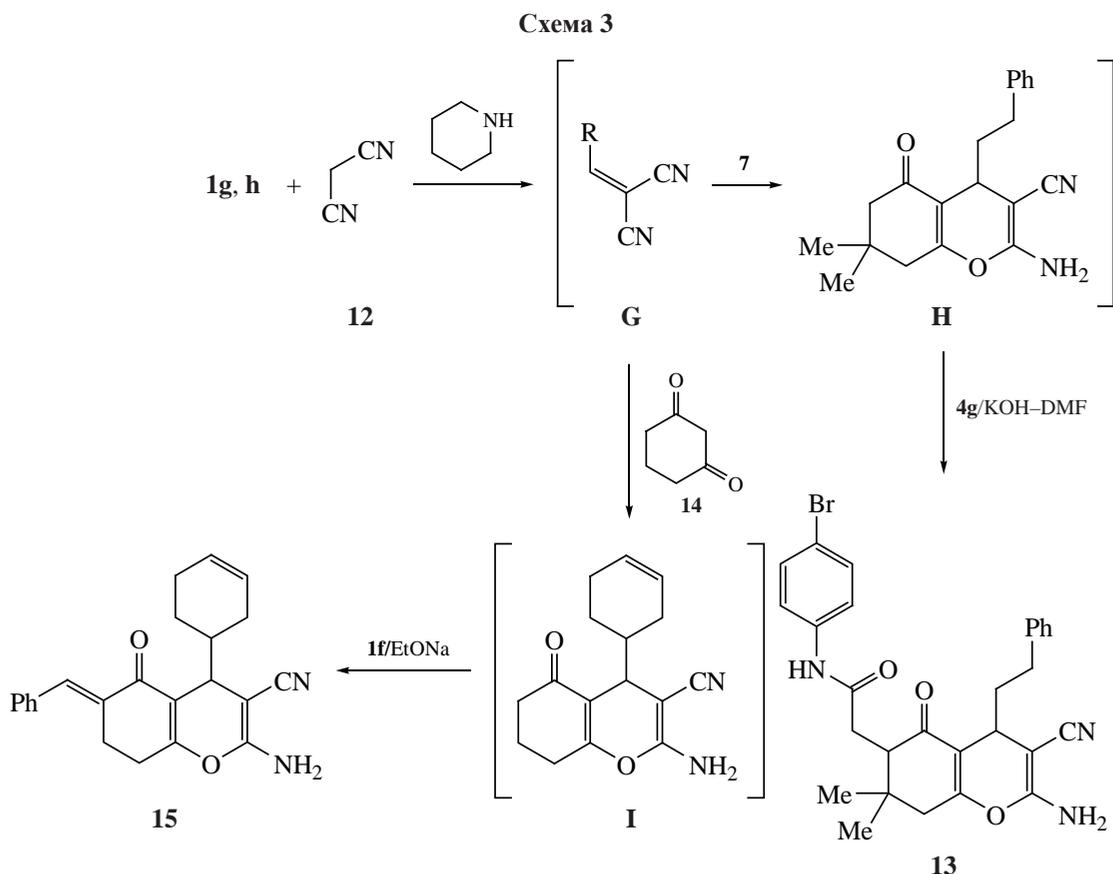
Схема 2



**1**, R = 2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**e**), Ph (**f**); **4**, Hlg = Cl, Z = хинолин-8-илкарбамоил (**e**), I, H (**f**).

бензальдегида **1e** эффективно протекает в этаноле при 20°C в присутствии EtONa. Ее продуктом является нитрил **15**. Образование соединения **15** стало возможным в результате протекания следующих процессов: на первой стадии реализуется реакция Кнёвенагеля, приводящая к бензальмалононитрилу **G**. К последнему присоединяется СН-кислота **14** по Михаэлю, образуя соответствующий аддукт, внутримолекулярно циклизующийся в бензопиран **I**. На следующем этапе реакции осуществляется вторая конденсация Кнёвенагеля, что и приводит к конечному продукту **15** (схема 3).

Трехкомпонентная конденсация изопропилиденмалононитрила **16**, димедона **7** и 4-этоксibenзилиденцианоксусного эфира **17**, протекающая в ДМФА при 20°C в присутствии Et<sub>3</sub>N и водного раствора КОН, приводит к образованию 4*H*-хромен-3-карбонитрила **18** (схема 4). Вероятный механизм данного взаимодействия состоит из следующих стадий: к алкenu **16** по Михаэлю присоединяется СН-кислота **7**, что приводит в конечном итоге к конденсированному пирану **K**. Затем следует присоединение по Михаэлю кетона **K** к активированному алкenu **17**. Образовавшийся аддукт **L** эли-



**1**, R = Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (**g**), циклогекс-3-ен-1-ил (**h**); **4**, Hlg = Cl, Z = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHCO (**g**).

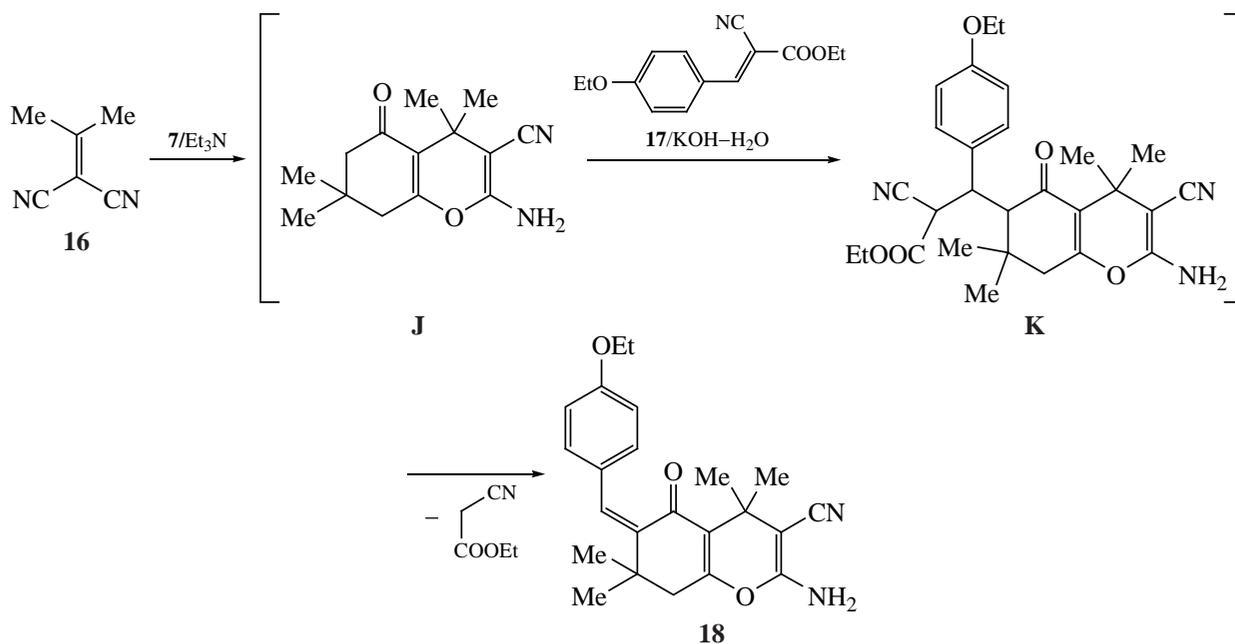
минирует цианоуксусный эфир и стабилизируется в виде соединения **18**. Таким образом, на последней стадии конденсации реализовалась реакция Михаэля, протекающая по типу обмена метиленовыми компонентами [17] (схема 4). Отметим, что ранее нами обнаружен такой вариант ее протекания с малонитрилом [18], цианотиоацетамидом [19] и цианотио(селено)ацетамидами [20].

Спектральные характеристики подтверждают строение синтезированных соединений (см. эксперим. часть). В ИК спектрах наблюдаются характеристические полосы поглощения сопряженной цианогруппы, карбонильной группы, а также полосы поглощения валентных и деформационных колебаний аминогруппы. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H присутствуют сигналы всех протонов молекул синтезированных соединений в соответствующих областях δ с характерным расщеплением. В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C наблюдаются сигналы всех атомов углерода всех полученных веществ. С выяснения механизма изучаемых реакций и однозначного установления их продуктов соединения **5**, **6b**, **c** и **10** изучены

методом РСА. Строение молекулы соединения **5** и соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 1.

Циклогексеновый цикл основного бициклического тетрагидрохиолинового фрагмента в молекуле **5** принимает конформацию несимметричного кресла с отклонением атомов углерода C<sup>6</sup> и C<sup>7</sup> от базальной плоскости, проходящей через остальные атомы цикла, на -0.461(5) и 0.323(5)°, соответственно. Скелетная цепочка S<sup>1</sup>-C<sup>9</sup>-C<sup>10</sup>-C<sup>11</sup> оксоциклопропилэтилтиолятного заместителя имеет наиболее стерически предпочтительную *транс*-конформацию [торсионный угол равен -178.11(18)°] и располагается практически в плоскости пиридинового цикла [угол скручивания равен 15.96(12)°]. Фурановый заместитель развернут относительно плоскости пиридинового цикла на угол 29.44(6)°. Молекула соединения **5** содержит асимметрический центр при атоме углерода C<sup>11</sup>. Кристалл соединения **5** представляет рацемат. В кристалле, молекулы соединения **5** образуют стопки вдоль кристаллографической оси *b* и рас-

Схема 4



полагаются на ван-дер-ваальсовых расстояниях (рис. 2).

Строение молекул соединений **6b** и **с** соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 3 и 4.

Циклопентеновый цикл основного трициклического 6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]тиено[3,2-*e*]пиридинового фрагмента в молекулах **6b** и **с** принимает типичную конформацию *конверт* с отклонением атома углерода C<sup>6</sup> от базальной плоскости, проходящей через остальные атомы цикла, на 0.418(4) и 0.358(6)°, соответственно. Исключая атомы водорода, карбоксимидный заместитель в **6b** и карбоксилатный заместитель в **6с** практически копланарны тиено[3,2-*e*]пиридиновому фрагменту (среднеквадратичное отклонение атомов равно 0.019 и 0.045°, соответственно). Угол разворота фенильного заместителя относительно базальной плоскости трициклического фрагмента равен 61.89(3)° в **6b** и 68.24(7)° в **6с**. Подобное строение молекул **6b** и **с** стабилизируется внутримолекулярными водородными связями N–H...O (табл. 1) и N–H...π(C=C) [в **6b**: H<sup>3B</sup>...C<sup>9</sup> 2.48(2)°, N<sup>3</sup>...C<sup>9</sup> 3.090(2)°, угол N<sup>3</sup>–H<sup>3B</sup>...C<sup>9</sup> 124(2)°; H<sup>3B</sup>...C<sup>14</sup> 2.58(2)°, N<sup>3</sup>...C<sup>14</sup> 3.063(2)°, угол N<sup>3</sup>–H<sup>3B</sup>...C<sup>14</sup> 114(2)°; в **6с**: H<sup>1B</sup>...C<sup>11</sup> 2.42(4)°, N<sup>1</sup>...C<sup>11</sup> 3.080(4)°, угол N<sup>1</sup>–H<sup>1B</sup>...C<sup>11</sup> 133(4)°; H<sup>1B</sup>...C<sup>16</sup> 2.54(4)°,

N<sup>1</sup>...C<sup>16</sup> 3.172(5)°, угол N<sup>1</sup>–H<sup>1B</sup>...C<sup>16</sup> 130(3)°] (рис. 3 и 4).

Атомы азота amino-групп N<sup>1</sup> и N<sup>3</sup> в **6b** имеют планарную и пирамидальную конфигурацию, соответственно [суммы валентных углов равны 360(6) и 348(5)°]; в **6с** атом азота amino-группы имеет планарную конфигурацию [сумма валентных углов равна 358(10)°]. В кристалле соединений **6b** и **с** молекулы образуют centrosymmetричные димеры за счет межмолекулярных водородных связей N–H...O (табл. 1, рис. 5 и 6). Димеры упакованы в стопки вдоль кристаллографических осей *b* и *a*, соответственно, и располагаются на ван-дер-ваальсовых расстояниях (рис. 7 и 8).

Строение молекулы соединения **10** и соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 9.

Циклогексеноновый цикл основного трициклического 4,5,6,7,8,9-гексагидротиено[2,3-*b*]хинолинового фрагмента в молекуле **10** принимает конформацию несимметричного *полукресла* с отклонением атомов углерода C<sup>6</sup> и C<sup>7</sup> от базальной плоскости, проходящей через остальные атомы цикла, на –0.144(7) и 0.545(7)°, соответственно. Карбоксимидный заместитель практически копланарен центральному тиено[2,3-*b*]хинолиновому фрагменту [угол скручивания равен 14.6(6)°], в то

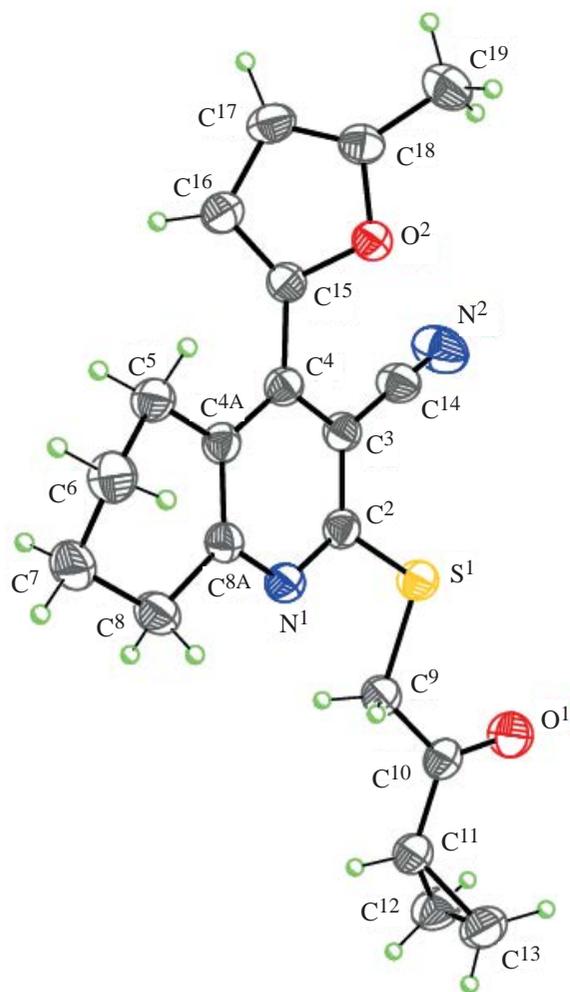


Рис. 2. Кристаллическая структура соединения **5** вдоль кристаллографической оси *b*

время как хинолиновый заместитель скручен на угол  $47.01(8)^\circ$  по отношению к этому фрагменту. Фенильный заместитель развернут относительно базальной плоскости тиено[2,3-*b*]хинолинового цикла на угол  $76.26(8)^\circ$ . Такое строение молекулы **10** определяется наличием внутримолекулярных водородных связей N–H $\cdots$ O, N–H $\cdots$ S, N–H $\cdots$ N (табл. 1) и N–H $\cdots$  $\pi$ (C=C) [H $^{3B}$  $\cdots$ C $^{17}$   $2.50(5)^\circ$ , N $^3$  $\cdots$ C $^{17}$   $3.011(5)^\circ$ , угол N $^3$ –H $^{3B}$  $\cdots$ C $^{17}$   $116(3)^\circ$ ; H $^{3B}$  $\cdots$ C $^{22}$   $2.71(5)^\circ$ , N $^3$  $\cdots$ C $^{22}$   $3.490(5)^\circ$ , угол N $^3$ –H $^{3B}$  $\cdots$ C $^{22}$   $145(4)^\circ$ ] (рис. 9). В кристалле соединения **10** молекулы связаны в цепочки вдоль кристаллографической оси *b* за счет межмолекулярных невалентных взаимодействий Cl $^1$  $\cdots$ N $^9$  [*x*, *y*–1, *z*]  $3.178(3)^\circ$  (рис. 10). Цепочки образуют стопки вдоль кристаллографической оси *a* и расположены на ван-дер-ваальсовых расстояниях (рис. 10).

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 59 № 7 2023

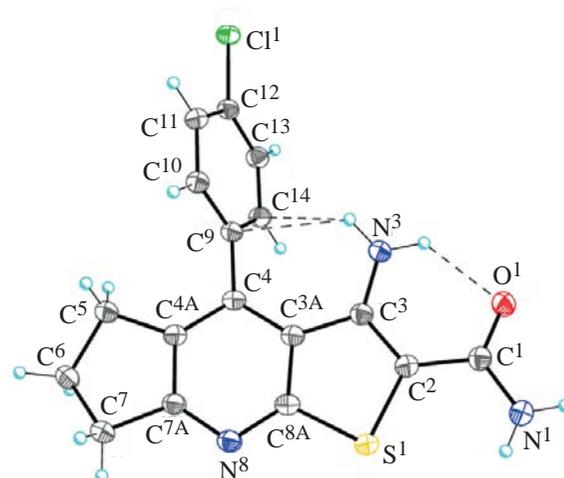


Рис. 3. Молекулярная структура соединения **6b** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью. Штриховыми линиями показаны внутримолекулярные водородные связи

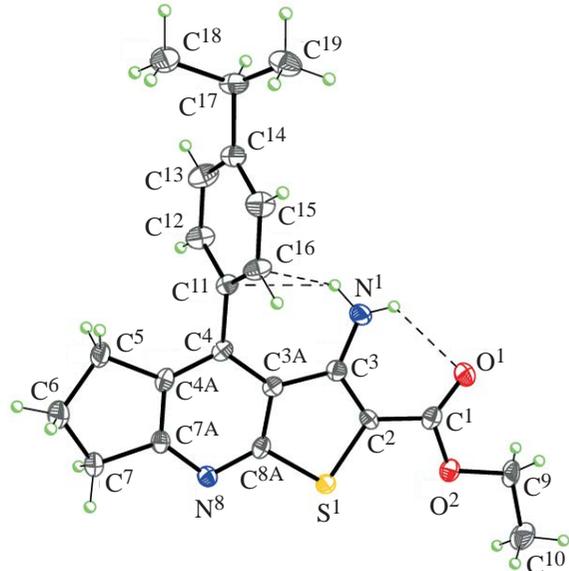


Рис. 4. Молекулярная структура соединения **6c** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью. Штриховыми линиями показаны внутримолекулярные водородные связи

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Параметры элементарных ячеек и интенсивности отражений для кристаллов соединений **5** и **6c** измерены на дифрактометре Bruker APEX-II CCD (графитовый монохроматор,  $\varphi$ - и  $\omega$ -сканирование). Обработка экспериментальных данных проведена с помощью программы SAINT [21]. Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по программе SADABS [22]. Параметры элементарных ячеек и интен-

**Таблица 1.** Водородные связи в структурах **6b**, **6c** и **10** (Å и град)

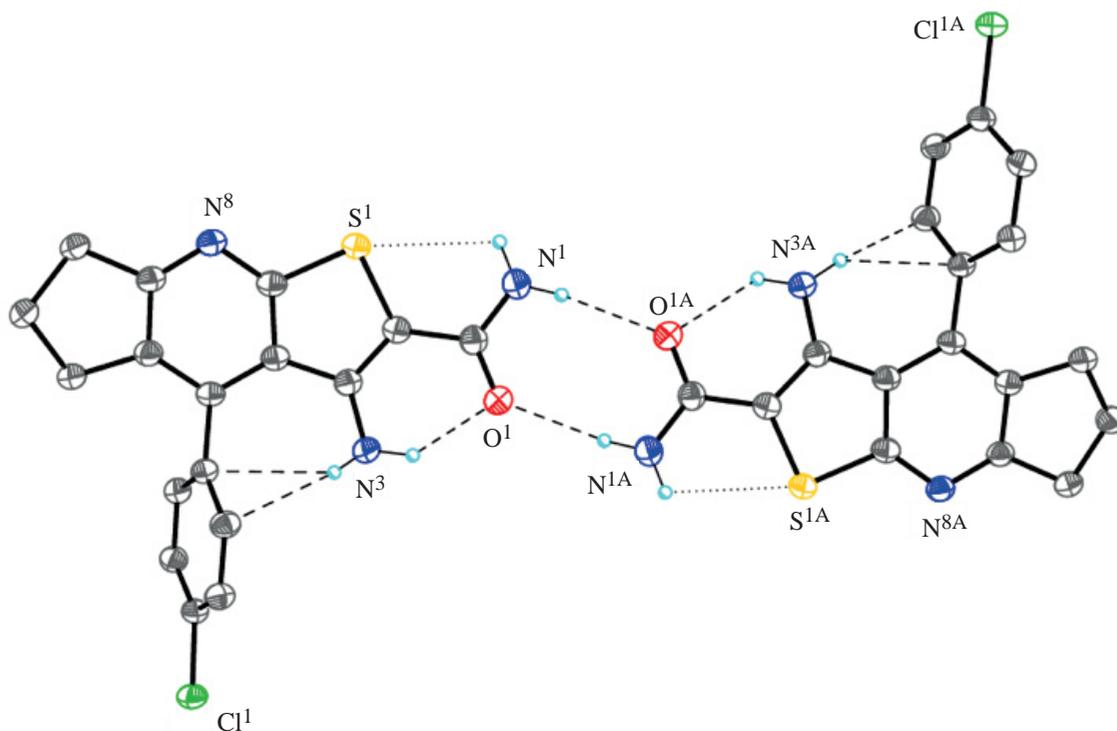
D–H...A	d(D–H)	d(H...A)	d(D...A)	Угол (DHA)
<b>Соединение 6b</b>				
N <sup>1</sup> –H <sup>1A</sup> ...O <sup>1a</sup>	0.88(3)	2.17(3)	3.039(2)	172(2)
N <sup>1</sup> –H <sup>1B</sup> ...S <sup>1</sup>	0.86(3)	2.69(2)	3.093(2)	110(2)
N <sup>3</sup> –H <sup>3A</sup> ...O <sup>1</sup>	0.91(2)	2.02(2)	2.711(2)	132(2)
<b>Соединение 6c</b>				
N <sup>1</sup> –H <sup>1A</sup> ...O <sup>1</sup>	0.78(5)	2.30(4)	2.832(4)	126(4)
N <sup>1</sup> –H <sup>1A</sup> ...O <sup>1b</sup>	0.78(5)	2.26(5)	2.946(4)	146(4)
<b>Соединение 10</b>				
N <sup>1</sup> –H <sup>1</sup> ...S <sup>1</sup>	0.84(5)	2.60(4)	3.002(3)	110(4)
N <sup>1</sup> –H <sup>1</sup> ...N <sup>2</sup>	0.84(5)	2.25(5)	2.657(5)	110(4)
N <sup>3</sup> –H <sup>3A</sup> ...O <sup>1</sup>	0.90(5)	2.17(5)	2.832(4)	130(4)

<sup>a</sup> Кристаллографические операции для генерации симметрически эквивалентных атомов:  $-x+1, -y, -z+1$

<sup>b</sup> Кристаллографические операции для генерации симметрически эквивалентных атомов:  $-x, -y+1, -z+1$

сивности отражений для кристаллов соединений **6b** и **10** измерены на синхротронной станции «РСА» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», используя двухкоординатный детектор Rayonix SX-165 CCD (φ-ска-

нирование с шагом 1.0°). Обработка экспериментальных данных проведена с помощью программы iMOSFLM, входящей в комплекс программ CCP4 [23]. Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по програм-



**Рис. 5.** Центросимметричные димеры в кристалле соединения **6b**. Штриховыми и пунктирными линиями показаны внутри- и межмолекулярные водородные связи

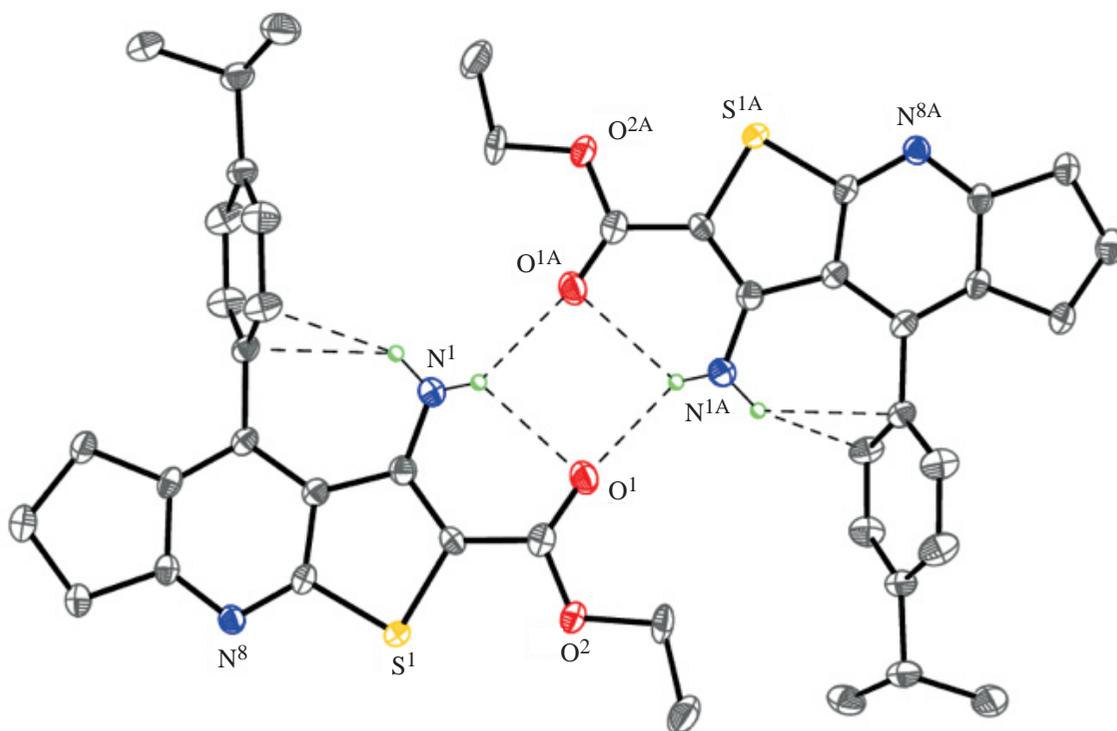


Рис. 6. Центросимметричные димеры в кристалле соединения **6c**. Штриховыми линиями показаны внутри- и межмолекулярные водородные связи

ме Scala [24]. Основные кристаллоструктурные данные и параметры уточнения представлены в табл. 2. Структуры определены прямыми методами и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по  $F^2$  в анизотропном прибли-

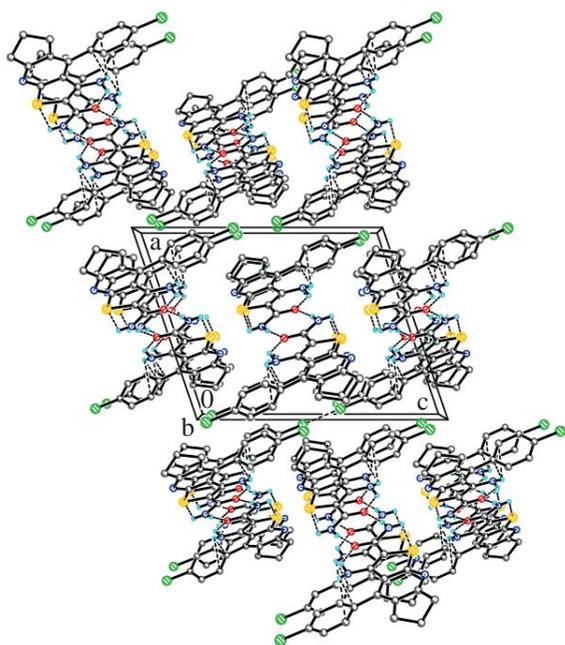


Рис. 7. Кристаллическая структура соединения **6b** вдоль кристаллографической оси *b*

жении для неводородных атомов. Атомы водорода amino-групп в соединениях **6b**, **c** и **10** выявлены объективно в разностных Фурье-синтезах и уточнены изотропно с фиксированными параметрами смещения [ $U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{эКВ}}(\text{N})$ ]. Положения остальных атомов водорода во всех соединениях рассчитаны геометрически и включены в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель наездника) и изотропными параметрами смещения [ $U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{эКВ}}(\text{C})$  для  $\text{CH}_3$ -групп

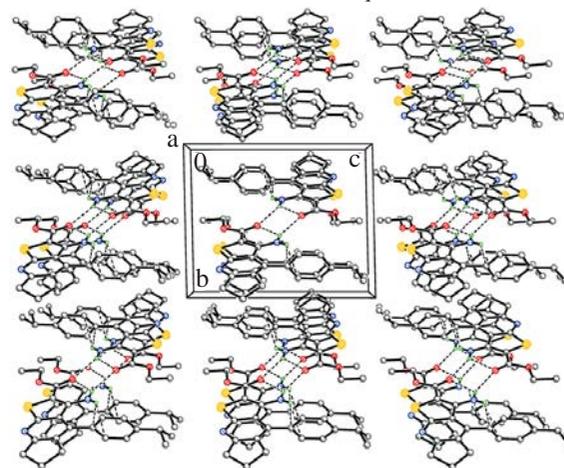


Рис. 8. Кристаллическая структура соединения **6b** вдоль кристаллографической оси *a*

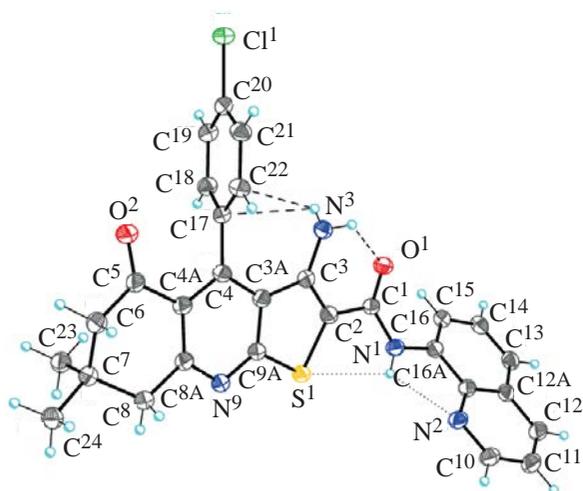


Рис. 9. Молекулярная структура соединения **10** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью. Штриховыми и пунктирными линиями показаны внутримолекулярные водородные связи

и  $1.2U_{eq}(C)$  для остальных групп]. Все расчеты проведены с использованием комплекса программ SHELXTL [25]. Таблицы координат атомов, длин связей, валентных и торсионных углов и анизотропных параметров смещения для соединений **5**, **6b**, **c** и **10** депонированы в Кембриджском Банке Структурных Данных, номера депонирования – CCDC 2190286 (**5**), CCDC 2190287 (**6b**), CCDC 2190288 (**6c**) и CCDC 2190289 (**10**).

ИК спектры получали на приборе Varian Vertex 70 в таблетках KBr. Спектры ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  регистрировали на спектрофотометре Varian VXR-400 (399.97 и 100 МГц соответственно) в растворах  $DMSO-d_6$ , внутренний стандарт – ТМС. Для соединений **6a**, **b** и **18** – в растворах  $CDCl_3$ . Масс-спектры снимали на спектрометре Agilent 1100 Series с селективным детектором Agilent LS/MSDLS (образцы вводили в матрице  $CH_3COOH$ , ионизация ЭУ, 70 эВ) (соединения **11** и **13**). Для остальных соединений масс-спектры получали на масс-спектрометре высокого разрешения Orbitrap Elite. Образец для HRMS растворяли в 1 мл ДМСО, разбавляли в 100 раз 1%-ной  $HCOOH$  в  $CH_3CN$ , вводили шприцевым насосом со скоростью 40 мкл/мин в источник ионизации электрораспылением. Потоки газов источника были отключены, напряжение на игле составляло 3.5 кВ, температура капилляра  $275^\circ C$ . Масс-спектр регистрировали в режимах положительных и отрицательных ионов в орбитальной

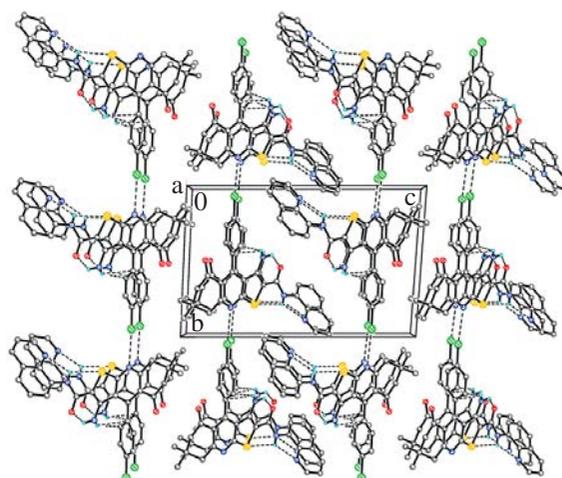


Рис. 10. Кристаллическая структура соединения **10** вдоль кристаллографической оси *a*

ловушке с разрешением 480000. Внутренние калибранты – ион  $2DMCO + H^+$  ( $m/z$  157.03515) в положительных ионах и додецилсульфат-анион ( $m/z$  265.14789) в отрицательных ионах. Температуры плавления определяли на блоке Кофлера. Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон-гексан (3:5), проявление парами йода и УФ-облучением.

**4-(5-Метилфуран-2-ил)-2-(2-оксо-2-циклопропилэтилтио)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрил (5)**. К перемешиваемой смеси 1.0 мл (10 ммоль) 5-метилфурфура **1a** и 1.0 г (10 ммоль) цианотиоацетамида **2** в 25 мл абсолютного этанола при  $20^\circ C$  прибавляли 1 каплю пиперидина, перемешивали 30 мин до начала кристаллизации 5-фурфуриденцианотиоацетамида **A** и прибавляли 1.7 г (10 ммоль) енамина **3b**, после чего перемешивали 1 ч и оставляли. Через 24 ч при перемешивании прибавляли 1.63 г (10 ммоль) бромцетциклопропилкетона **4a**, перемешивали 4 ч и разбавляли равным объемом воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали и последовательно промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 2.6 г (75%), желтые иглообразные кристаллы, т.пл.  $128-130^\circ C$  (*n*-BuOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2219 ( $C\equiv N$ ), 1703 ( $C=O$ ). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.75–0.81 м (2H,  $H^2_{циклопропил}$ ), 0.83–0.97 м (2H,  $H^3_{циклопропил}$ ), 1.59–1.72 м (2H,  $CH_2$ ), 1.74–1.81 м (2H,  $CH_2$ ), 2.20–2.28 м (1H,  $H^1_{циклопропил}$ ), 2.34 с (3H, Me), 2.65 т (2H,  $CH_2$ ,  $J$  6.1 Гц), 2.81 т (2H,  $CH_2$ ,  $J$  6.5 Гц), 4.25 с (2H,  $SCH_2$ ), 6.36 д (1H,  $H^4_{фурил}$ ,  $J$  1.8 Гц), 6.94 д

Таблица 2. Кристаллоструктурные данные для соединений **5**, **6b**, **с** и **10**.

Соединение	<b>5</b>	<b>6b</b>	<b>6с</b>	<b>10</b>
Элементный состав	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>3</sub> OSCl	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	C <sub>29</sub> H <sub>23</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> SCl
Молекулярная масса	352.44	343.82	380.49	527.02
$\lambda$ , Å	0.71073	0.79313	0.71073	0.79475
<i>T</i> , К	296(2)	100(2)	150(2)	100(2)
Размеры монокристалла, мм	0.12×0.20×0.30	0.10×0.11×0.15	0.20×0.30×0.30	0.02×0.05×0.10
Сингония	Моноклиная	Моноклиная	Триклиная	Триклиная
Пространственная группа	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1
<i>a</i> , Å	10.9178(3)	12.819(3)	7.5568(9)	5.5880(11)
<i>b</i> , Å	7.6136(2)	7.9099(16)	10.3852(12)	12.011(2)
<i>c</i> , Å	21.5532(5)	15.903(3)	12.7972(15)	18.631(4)
$\alpha$ , град	90	90	88.703(4)	93.26(3)
$\beta$ , град	101.9900(10)	108.862(10)	89.288(3)	90.10(3)
$\gamma$	90	90	89.646(3)	100.57(3)
<i>V</i> , Å <sup>3</sup>	1752.50(8)	1525.9(5)	1004.0(2)	1227.2(4)
<i>Z</i>	4	4	2	2
<i>d</i> <sub>расч.</sub> , г·см <sup>-3</sup>	1.336	1.497	1.259	1.426
<i>F</i> (000)	744	712	404	548
$\mu$ , мм <sup>-1</sup>	0.201	0.527	0.180	0.370
$2\theta$ <sub>макс.</sub> , град	2.84–30.27	1.87–31.01	2.50–30.54	1.22–31.00
Измеренных отражений	32782	12086	10427	18062
Независимых отражений, <i>R</i> <sub>int</sub>	5159, 0.057	3374, 0.035	5819, 0.043	5404, 0.057
Наблюдаемых отражений [ <i>c</i> <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	3518	2896	3937	4228
Уточняемых параметров	227	221	253	347
<i>R</i> <sub>1</sub> [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	0.071	0.042	0.098	0.067
w <i>R</i> <sub>2</sub> (все данные)	0.183	0.115	0.225	0.186
GOF по <i>F</i> <sup>2</sup>	1.044	1.039	1.008	1.011
<i>T</i> <sub>мин.</sub> ; <i>T</i> <sub>макс.</sub>	0.936; 0.966	0.888; 0.919	0.940; 0.960	0.950; 0.990
Коэффициент экстинкции	–	0.024(2)	–	0.032(3)
$\Delta\rho$ <sub>макс.</sub> ; $\Delta\rho$ <sub>мин.</sub> , еÅ <sup>-3</sup>	0.662; –0.267	0.341; –0.493	0.995; –0.363	0.561; –0.364

(1H, N<sup>3</sup><sub>фурил</sub>, *J* 1.8 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 11.2 (2C), 13.8, 20.3, 21.9, 22.4, 27.0, 33.4, 100.9, 109.0, 116.2, 117.3, 125.9, 140.9, 144.8, 155.1, 158.3, 161.9, 204.1. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 353.1327 [*M* + H]<sup>+</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. [*M* + H]<sup>+</sup> 353.1245.

Циклоалка[*b*]замещенные 3-амино-4-арил-2-*Z*-тиено[2,3-*b*]пиридины **6a–c** (общая методика). К перемешиваемой смеси 10 ммоль соответствующего ароматического альдегида **1b–d** и 1.0 (10 ммоль) цианотиоацетамида **2** в 20 мл аб-

солотного этанола при 20°C прибавляли 1 каплю пиперидина, перемешивали 30 мин и прибавляли 10 ммоль енамина **3a, b**, после чего перемешивали 4 ч и оставляли. Через 24 ч при перемешивании прибавляли 10 ммоль алкилирующего реагента **4b–d**, перемешивали 1 ч и прибавляли раствор, приготовленный из 0.23 г Na и 20 мл абсолютного этанола. Затем реакционную смесь перемешивали 2 ч и оставляли на 24 ч, после чего разбавляли равным объемом воды, отфильтровывали образовавшийся осадок и промывали водой, этанолом и гексаном.

**3-Амино-4-(4-метоксифенил)-N-(*o*-толил)-5,6,7,8-тетрагидропиено[2,3-*b*]хинолин-2-карбоксамид (6a).** Выход 3.7 г (83%), желтые кристаллы, т.пл. 268–270°C (AcOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3412, 3332, 3238 (NH, NH<sub>2</sub>), 1668 (CONH), 1645 ( $\delta\text{NH}_2$ ). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.55–1.72 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.76–1.82 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.19 с (3H, Me), 2.28–2.33 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.81–3.02 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.83 с (3H, MeO), 5.65 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.01–7.23 м (4H<sub>аром</sub>), 7.22 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 7.2 Гц), 7.26 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 7.2 Гц), 9.07 уш.с (1H, NHCO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 16.1, 22.6, 22.8, 26.6, 33.5, 55.1, 90.5, 94.4, 97.3, 100.2, 101.6, 104.9, 103.3, 107.5, 110.2, 111.1, 115.0 (2C), 119.4, 120.2, 127.2 (2C), 128.6, 130.0 (2C), 132.2. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 444.1742 [*M* + H]<sup>+</sup>. C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. [*M* + H]<sup>+</sup> 444.1667.

**3-Амино-4-(4-хлорфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоксамид (6b).** Выход 2.3 г (67%), желтый порошок, т.пл. 288–290°C (BuOH), при 200°C сублимируется. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3288–3445 (NH<sub>2</sub>), 1666 (CONH), 1639 ( $\delta\text{NH}_2$ ). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 2.11–2.24 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.72 т (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 7.5 Гц), 3.18 т (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 7.7 Гц), 5.34 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>), 5.76 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.32 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.3 Гц), 7.53 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.3 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 23.2, 29.2, 34.4, 97.9, 120.6, 129.3 (2C), 130.6 (2C), 133.2, 134.1, 134.3, 141.0, 146.1, 158.4, 167.0, 167.4. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 344.0634 [*M* + H]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>OS. [*M* + H]<sup>+</sup> 344.0546.

**Этил-3-амино-4-(4-изопропилфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоксилат (6c).** Выход 2.9 г (75%), желтый порошок, при УФ-облучении флуоресцирует, т.пл. 164–166°C (EtOH). ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ :

3483, 3355, 2959 (NH<sub>2</sub>), 1671 (C=O), 1605 ( $\delta\text{NH}_2$ ). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.22–1.27 м (9H, 2Me + MeCH<sub>2</sub>), 1.98–2.22 м (2H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 2.59 т (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 7.3 Гц), 2.84–3.02 м (3H, CHMe<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>), 4.18 к (2H, OCH<sub>2</sub>, *J* 7.1 Гц), 5.60 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.28 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.2 Гц), 7.42 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.2 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 14.9, 23.1, 24.1 (2C), 29.3, 33.7, 34.5, 60.4, 94.3, 120.1, 127.4 (2C), 128.5 (2C), 132.6, 133.4, 142.8, 148.2, 149.6, 159.9, 164.9, 168.1. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 381.1643 [*M* + H]<sup>+</sup>. C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. [*M* + H]<sup>+</sup> 381.1558.

**7,7-Диметил-4-(2-нитрофенил)-5-оксо-2-(циклогекс-2-ен-1-илтио)-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбонитрил (9).** К раствору 1.51 г (10 ммоль) *o*-нитробензальдегида **1f** в 20 мл этанола при 20°C при перемешивании прибавляли 1.0 г (10 ммоль) цианотиоацетамида **2** и 1 каплю пиперидина, перемешивали 30 мин и последовательно прибавляли 1.4 г (10 ммоль) димедона **7** и 1.0 мл (10 ммоль) пиперидина. Затем реакционную смесь перемешивали 4 ч и прибавляли 1.2 мл (10 ммоль) 3-бромциклогекс-1-ена **4f**, после чего оставляли на 24 ч, после чего при перемешивании разбавляли равным объемом воды и отфильтровывали образовавшийся осадок. Промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 3.4 г (79%), желтый порошок, т.пл. 190–192°C (*i*-BuOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3310 (NH), 2205 (C≡N), 1698 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 0.51 с (3H, Me), 0.75 с (3H, Me), 1.52–2.20 м [8H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>], 2.26 д (1H, CH<sub>2</sub>CO, <sup>2</sup>*J* 16.4 Гц), 2.29 д (1H, CH<sub>2</sub>CO, <sup>2</sup>*J* 16.4 Гц), 4.17–4.23 м (1H, SCH), 5.24 с (1H<sup>4</sup><sub>хинолина</sub>), 5.53–5.72 м (1H, CH=), 5.77–5.89 м (1H, =CH), 7.28–7.46 м (2H<sub>аром</sub>), 7.65 т (1H<sub>аром</sub>, *J* 7.4 Гц), 7.78 д (1H<sub>аром</sub>, *J* 9.2 Гц), 9.89 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 18.3, 19.1, 26.2, 26.7, 29.3, 35.5 (2C), 34.6, 44.0, 50.0, 93.4, 108.6, 118.6, 124.0, 125.0, 128.6, 131.0, 133.2, 134.1, 139.7, 144.1, 148.3, 150.7, 194.8. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 434.1542 [*M* – H]<sup>+</sup>. C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. [*M* – H]<sup>+</sup> 434.1617.

**3-Амино-7,7-диметил-5-оксо-N-(хинолин-8-ил)-4-(4-хлорфенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидропиено[2,3-*b*]хинолин-2-карбоксамид (10).** К перемешиваемой смеси 1.4 г (10 ммоль) *n*-хлорбензальдегида **1c** и 1.0 (10 ммоль) цианотиоацетамида **2** в 20 мл абсолютного этанола при 20°C прибавляли 1 каплю пиперидина, перемешивали 30 мин

и последовательно прибавляли 1.4 г (10 ммоль) димедона **7** и 1.0 мл (10 ммоль) пиперидина. Затем реакционную смесь продолжали перемешивать 2 ч, после чего прибавляли 2.21 г (10 ммоль)  $\alpha$ -хлор-*N*-(хинолин-8-ил)ацетамида **4f**, перемешивали 2 ч и прибавляли раствор, приготовленный из 0.23 г Na и 20 мл абсолютного этанола, перемешивали 1 ч и оставляли. Через 24 ч реакционную смесь при перемешивании разбавляли равным объемом воды и отфильтровывали образовавшийся осадок. Промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 4.1 г (80%), желтые кристаллы, т.пл. 285–287°C (BuOH), [13] – 285–287°C.

**6-Бром-7,7-диметил-2-метилтио-5-оксо-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрил (11).** К раствору 1 мл (10 ммоль) бензальдегида **1e** в 20 мл этанола при 20°C при перемешивании прибавляли 1.0 (10 ммоль) цианотиоацетамида **2** 1 каплю пиперидина, перемешивали 30 мин, прибавляли 1.4 г (10 ммоль) димедона **7** и 1.0 мл (10 ммоль) пиперидина, перемешивали 2 ч и прибавляли 0.62 мл (10 ммоль) метилиодида **4e**. Затем реакционную смесь перемешивали 1 ч и оставляли. Через 24 ч разбавляли равным объемом воды и отфильтровывали образовавшийся осадок, промывали водой, этанолом и гексаном. Полученный продукт растворяли в 20 мл ДМФА и при облучении реакционной смеси лампой на 500 Вт прикапывали при перемешивании 0.51 мл (10 ммоль) брома со скоростью обесцвечивания раствора, на что понадобилось 15 мин. Затем смесь перемешивали 1 ч, разбавляли равным объемом воды и отфильтровывали образовавшийся осадок. Выход 3.2 г (79%), желтый порошок, т.пл. 100–102°C (AcOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2225 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1698 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.15 с (3H, Me), 1.16 с (3H, Me), 2.67 с (3H, SMe), 3.15 д (1H,  $\text{H}^8$ ,  $^2J$  18.5 Гц), 3.23 д (1H,  $\text{H}^8$ ,  $^2J$  18.5 Гц), 4.70 с (1H,  $\text{H}^6$ ), 7.15 д (1H<sub>аром</sub>,  $J$  7.0 Гц), 7.40 т (1H<sub>аром</sub>,  $J$  7.0 Гц), 7.42–7.51 м (3H<sub>аром</sub>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 402.1 (100) [ $M + 1$ ]<sup>+</sup>.  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{OS}$ .  $M$  401.3.

**2-(2-Амино-7,7-диметил-5-оксо-4-фенил-3-циано-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-6-ил)-*N*-(4-бромфенил)ацетамид (13).** К перемешиваемой смеси 1.4 мл (10 ммоль) гидроциннамальдегида **1g** и 0.66 г (10 ммоль) малонитрила в 25 мл этанола при 20°C прибавляли 1 каплю пиперидина, пере-

мешивали 1 ч и прибавляли 1.4 г (10 ммоль) димедона **7**, после чего продолжали перемешивание в течение 2 ч. Затем к перемешиваемой реакционной смеси последовательно прибавляли 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного раствора KOH, 10 мл ДМФА и 2.21 г (10 ммоль) алкилирующего реагента **4f**, перемешивали 2 ч и оставляли. Через 24 ч смесь разбавляли равным объемом воды и отфильтровывали образовавшийся осадок. Промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 3.8 г (72%), желтые кристаллы, т.пл. 155–157°C (BuOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3425, 3307, 3264, 3187 ( $\text{NH}$ ,  $\text{NH}_2$ ), 2182 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1656 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1605 ( $\text{CONH}$ ), 1550 ( $\delta\text{NH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.01 с (6H, 2Me), 1.55–1.82 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.12 д (1H,  $\text{H}^8$ ,  $^2J$  11.9 Гц), 2.24 д (1H $^8$ ,  $^2J$  11.9 Гц), 2.26–2.49 м [5H, 1H $^6$  + ( $\text{CH}_2$ ) $_2$ ], 3.27 уш.с (1H,  $\text{H}^4_{\text{пирана}}$ ), 4.25 с (2H,  $\text{COCH}_2$ ), 6.96 уш.с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.09–7.28 м (5H, Ph), 7.40 д (2H<sub>аром</sub>,  $J$  6.6 Гц), 7.56 д (2H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  6.6 Гц), 10.41 уш.с (1H,  $\text{NHCO}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 27.5, 28.7, 29.8, 31.6, 32.1, 36.6, 44.0, 50.6, 55.7, 112.8, 116.0, 120.6, 121.8 (2C), 126.1 (2C), 128.5 (2C), 128.8 (2C), 132.1 (2C), 138.3, 142.2, 160.5, 163.7, 165.3, 196.8. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 535.1 (100) [ $M + 1$ ]<sup>+</sup>.  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{BrN}_3\text{O}_3$ .  $M$  534.4.

**2-Амино-6-бензилиден-5-оксо-4-(циклогексен-3-ен-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрил (15).** К перемешиваемой смеси 1.2 мл (10 ммоль) 3-циклогексен-1-карбоксальдегида **1h** и 0.66 г (10 ммоль) малонитрила **12** в 20 мл этанола при 20°C прибавляли 1 каплю пиперидина, перемешивали 1 ч, после чего прибавляли 1.12 г (10 ммоль) циклогексан-1,3-диона **14** и перемешивали 2 ч. Затем к реакционной смеси последовательно прибавляли раствор, приготовленный из 0.23 г Na и 20 мл абсолютного этанола и 1.0 мг (10 ммоль) бензальдегида **1e**, перемешивали 1 ч и оставляли. Через 24 ч смесь разбавляли равным объемом воды и отфильтровывали образовавшийся осадок. Промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 2.9 г (80%), бесцветные кристаллы, т.пл. 224–226°C (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3404, 3315, 3210 ( $\text{NH}_2$ ), 2198 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1687 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1635 ( $\delta\text{NH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.82–1.11 м (1H<sub>алиф</sub>), 1.33–1.42 м (1H<sub>алиф</sub>), 1.46–1.71 (3H<sub>алиф</sub>), 1.76–2.02 м (3H<sub>алиф</sub>), 2.19–2.32 м (2H<sub>алиф</sub>), 2.54–2.61 м (1H<sub>алиф</sub>), 3.14 д (1H,  $\text{H}^4_{\text{пирана}}$ ,  $J$  13.4 Гц), 4.17 с (1H,  $\text{PhCH=}$ ), 5.58 уш.с (2H,  $\text{CH=CH}$ ), 6.97 уш.с (3H,

$1H_{\text{аром}} + NH_2$ ), 7.13–7.22 м ( $2H_{\text{аром}}$ ), 7.24 т ( $2H_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.3 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 19.8, 22.3, 26.4, 27.1, 33.2, 35.7, 36.9, 52.7, 58.2, 113.8, 119.9, 122.4, 126.2, 126.7 (2C), 128.4 (2C), 144.8, 158.5, 161.2, 164.5, 165.8, 196.4. Масс-спектр (HRMS, ESI),  $m/z$ : 357.1721  $[M - H]^+$ .  $C_{23}H_{22}N_2O_2$ .  $[M - H]^+$  357.1681.

**2-Амино-4,4,7,7-тетраметил-5-оксо-6-(4-этоксипбензилиден)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрил (18)**. К перемешиваемой смеси 1.53 г (10 ммоль) изопропилиденмалонитрила **16** и 1.4 г (10 ммоль) димедона **7** в 15 мл ДМФА прибавляли 1 каплю  $Et_3N$ , перемешивали 2 ч и прибавляли 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного раствора КОН и 1 мл (10 ммоль) бензальдегида **1e**, перемешивали 1 ч и оставляли. Через 24 ч смесь разбавляли равным объемом воды и отфильтровывали образовавшийся осадок, промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 2.7 г (70%), бесцветные кристаллы, т.пл. 215–217°C (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3387, 3319, 3210 ( $NH_2$ ), 2192 ( $C\equiv N$ ), 1687 ( $C=O$ ), 1657 ( $\delta NH_2$ ). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.93 с (3H, Me), 1.02 с (3H, Me), 1.28 т (3H, MeCH<sub>2</sub>,  $J$  7.0 Гц), 2.06 д (1H, H<sup>8</sup>,  $^2J$  16.1 Гц), 2.22 д (1H, H<sup>8</sup>,  $^2J$  16.1 Гц), 3.95 к (2H, CH<sub>2</sub>O,  $J$  7.0 Гц), 4.09 с (1H, CH=), 6.80 д ( $2H_{\text{аром}}$ ,  $J$  6.8 Гц), 6.95 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.01 д ( $2H_{\text{аром}}$ ,  $J$  6.8 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 14.8 (2C), 26.8, 28.4, 31.8, 34.8, 50.0, 58.6, 62.9, 113.0, 114.1 (2C), 120.0, 128.2 (2C), 136.7, 151.9, 157.2, 158.5, 159.2, 162.2, 174.3, 195.8. Масс-спектр (HRMS, ESI),  $m/z$ : 377.2591  $[M - H]^+$ .  $C_{23}H_{26}N_2O_3$ .  $[M - H]^+$  377.1943.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многокомпонентная конденсация альдегидов, СН-кислот, енаминов и алкилирующих реагентов протекает в мягких условиях и позволяет синтезировать перспективные циклоалка[*b*]пиридины и пираны.

4-Этоксипбензилиденцианоуксусный эфир взаимодействует в условиях реакции Михаэля по типу обмена метиленовыми компонентами.

Замещенные 5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромены бромруются и алкилируются и конденсируются по положению б.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования

Российской Федерации [проект № 075-03-2020-223 (FSSF-2020-0017)].

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дяченко Иван Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7255-3446>

Дяченко Владимир Данилович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0993-4091>

Хрусталева Виктор Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8806-2975>

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

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Старосила С.А., Протопопов М.В., Дяченко И.В., Баландя А.О., Дяченко В.Д., Ярмолук С.М. *Ukr. Bioorg. Acta.* **2013**, 32–37.
2. Fugel W., Oberholser A.E., Gschloessl B., Dzikowski R., Presaburger N., Preu L., Pearl L.H., Baratte B., Ratin M., Okun I., Doerig Ch., Kruggel S., Lemcke T., Meijer L., Kunick C. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 264–275. doi 10.1021/jm301575n
3. Eurtivong C., Semenov V., Semenova M., Konyushkin L., Atamanenko O., Reynisson J., Kiselyov A. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 658–664. doi 10.1016/j.bmc.2016.11.041
4. Смирнова Т.А., Гаврилов М.Ю., Василюк М.В., Закс А.С., Конышин М.Е. Пат. 2154061 (1999). РФ. *РЖХим.* **2000**, 00.22-190.63П.
5. Stoltefub J., Löger S.M., Schmidt G., Brandes A., Schmeck C., Bremm K.-D., Bischoff H., Schmidt D. Заявка 19741051A1 (1999). Германия. *РЖХим.* **2000**, 00.22-040.73П.
6. Nesaragi A.R., Kamble R.R., Hoolageri S.R., Mavazan A., Madar S.F., Anand A., Joshi S.D. *Appl. Organomet. Chem.* **2021**, 10, 1–21. doi 10.1002/aoc.6469
7. Nakhi A., Rahman M.S., Archana S., Kishore R., Seerapu G.P.K., Kumar K.L., Halofar D., Pal M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 4195–4205. doi 10.1016/j.bmcl.2013.05.014
8. Erichsen M.N., Huynh T.H., Abrahamsen B., Bastlund J.F., Bundgaard C., Monrad O., Bekker-Jensen A., Nielsen C.W., Frydenvang K., Jensen A.A., Bunch L. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 7180–7191. doi 10.1021/jm1009154

9. Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталеv В.Н., Ненайденко В.Г. *ХГС*. **2019**, *55*, 839–843. [Dyachenko I.V., Dyachenko V.D., Dorovatovskii P.V., Khrustalev V.N., Nenajdenko V.G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 839–843.] doi 10.1007/s10593-019-02546-x
10. Дяченко В.Д. *Укр. хим. ж.* **2006**, *72*, 116–120.
11. Дяченко В.Д., Чернега А.Н. *ХГС*. 2005, *41*, 1053–1059. [Dyachenko V.D., Chernega A.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, *41*, 890–895.] doi 10.1007/s10593-005-0244-y
12. Дяченко В.Д., Дяченко А.Д. *ЖОрХ*. **2007**, *43*, 286–291. [Dyachenko V.D., Dyachenko A.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 280–285.] doi 10.1134/S1070428007020212
13. Дяченко И.В., Калашник И.Н., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталеv В.Н., Ненайденко В.Г. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 1273–1286. [Dyachenko I.V., Kalashnik I.N.; Dyachenko V.D., Dorovatovskii P.V., Khrustalev V.N., Nenajdenko V.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1177–1188.] doi 10.1134/S1070428019080177
14. Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталеv В.Н., Ненайденко В.Г. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 266–278. [Dyachenko I.V., Dyachenko V.D., Dorovatovskii P.V., Khrustalev V.N., Nenajdenko V.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 215–226.] doi 10.1134/S1070428019020131
15. Дяченко В.Д. *ЖОХ*. **2006**, *76*, 299–308. [Dyachenko V.D. *Russ. J. Gen. Chem.* **2006**, *76*, 282–291.] doi 10.1134/S1070363206020216
16. Stork G., Brizzolara A., Landesman H., Szmuszko-vicz J., Terrell R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207–222. doi 10.1021/ja00885a021
17. Rappoport Z., Ladkani D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*. **1974**, *22*, 2595–2601. doi 10.1039/P19740002595
18. Дяченко В.Д., Дяченко А.Д., Чернега А.Н. *ЖОрХ*. **2004**, *40*, 424–433. [Dyachenko V.D., Dyachenko A.D., Chernega A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 397–406.] doi 10.1023/B:RUJO.0000034978.81993.bd
19. Dyachenko V.D., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. *Mendeleev. Commun.* **1998**, *1*, 23–24.
20. Дяченко И.В., Рамазанова Е.Ю., Дяченко В.Д. *ЖОрХ*. **2014**, *50*, 1839–1843. [Dyachenko I.V., Ramazanova E.Yu., Dyachenko V.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1821–1825.] doi 10.1134/S1070428014120185
21. Bruker, *SAINT*, Bruker AXS Inc., Madison, WI, **2013**.
22. *SADABS* 2016/2: Krause, L., Herbst-Irmer, R., Sheldrick G.M., Stalke D. *J. Appl. Crystallogr.* **2015**, *48*, 3–10.
23. Battyе T.G.G., Kontogiannis L., Johnson O., Powell H.R., Leslie A.G.W. *Acta Crystallogr., Sect. D*. **2011**, *67*, 271–281. doi 10.1107/s0907444910048675
24. Evans P. *Acta Crystallogr., Sect. D*. **2006**, *62*, 72–82. doi 10.1107/s0907444905036693
25. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C*. **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218

# Multicomponent Synthesis of Cycloalca[*b*]pyridines and Pyrans

I. V. Dyachenko<sup>a</sup>, V. D. Dyachenko<sup>a</sup>, P. V. Dorovatovskii<sup>b</sup>,  
V. N. Khrustalev<sup>c, d</sup>, and V. G. Nenajdenko<sup>e, \*</sup>

<sup>a</sup> Lugansk State Pedagogical University, ul. Oboronnaya, 2, Lugansk, 91011 Ukraine

<sup>b</sup> National Research Center "Kurchatov Institute", pl. Acad. Kurchatova, 1, Moscow, 123182 Russia

<sup>c</sup> Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), ul. Miklukho-Maklaya, 6, Moscow, 117198 Russia

<sup>d</sup> Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Leninsky prosp., 47, Moscow, 119991 Russia

<sup>e</sup> Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 1, Moscow, 119991 Russia

\*e-mail: nenajdenko@gmail.com

Received August 13, 2022; revised August 27, 2022; accepted August 28, 2022

New condensed pyridines and pyrans were synthesized using multicomponent condensation. A number of compounds was studied by X-ray structural analysis.

**Keywords:** pyridine, pyran, multicomponent condensation, Michael reaction, Knoevenagel, transamination, alkylation, X-ray

# СИНТЕЗ 4,6-ДИАРИЛЗАМЕЩЕННЫХ БИЦИКЛО[3.3.1]НОНА-3,6-ДИЕН-2-ОНОВ

© 2023 г. С. Г. Михалёнок, В. С. Безбородов, Н. М. Кузьменок,  
А. И. Савельев, А. С. Орёл\*

УО «Белорусский государственный технологический университет»,  
Беларусь, 220006 Минск, ул. Свердлова, 13а  
\*e-mail: oleg993@gmail.com

Поступила в редакцию 12.08.2022 г.  
После доработки 24.08.2022 г.  
Принята к публикации 25.08.2022 г.

Бицикло[3.3.1]нонановая система является важным структурным мотивом множества природных соединений. В данной работе представлен краткий синтетический путь, позволяющий сконструировать бицикло[3.3.1]нонановую систему, используя альдольно-кетоновую конденсацию. Наша стратегия основана на использовании циклогекс-2-енонов, содержащих еще одну карбонильную группу в боковой цепи, в качестве ключевого структурного предшественника. Реакция демонстрирует хорошие результаты для соединений, содержащих электронодонорные группы в ароматических заместителях. Очевидным преимуществом описанного синтеза бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-онов является двухстадийная схема, требующая только два строительных блока (таких как основание Манниха и ацетоуксусный эфир), открывающая доступ к целевой бициклической системе.

**Ключевые слова:** основание Манниха, циклогекс-2-енон, присоединение по Михаэлю, альдольно-кетоновая конденсация, бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-он

**DOI:** 10.31857/S0514749223070078, **EDN:** HTAMSF

## ВВЕДЕНИЕ

Производные бицикло[3.3.1]нонана широко встречаются в природных источниках и представляют значительный интерес для медицинской химии [1–4]. К настоящему времени органиками-синтетиками разработано множество методов синтеза функционализированных производных бицикло[3.3.1]нонана и исследования в этой области активно продолжаются [5–8]. Среди всего многообразия синтетических методов стоит выделить те методы, которые задействуют реакции кислотно-катализируемой альдольно-кетоновой конденсации [9–14], в связи с простотой их осуществления и возможностью сконструировать сложный углеродный скелет за минимальное число стадий.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наша исследовательская группа в течение ряда лет работает в области химии циклогекс-2-енонов

и, после краткого обзора литературы, приведенного выше, мы пришли к заключению, что замещенные циклогекс-2-еноны общей структурной формулы **1** (рис. 1) могут служить удобной платформой для создания бицикло[3.3.1]нонановой системы.

На первый взгляд синтез циклогекс-2-енонов **1** не должен вызывать затруднений, в литературе имеется ряд примеров их получения на основе солей Манниха и ацетоуксусного эфира [15–17]. При попытке провести конденсацию соли Манниха **2**

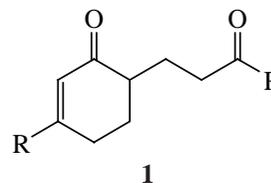
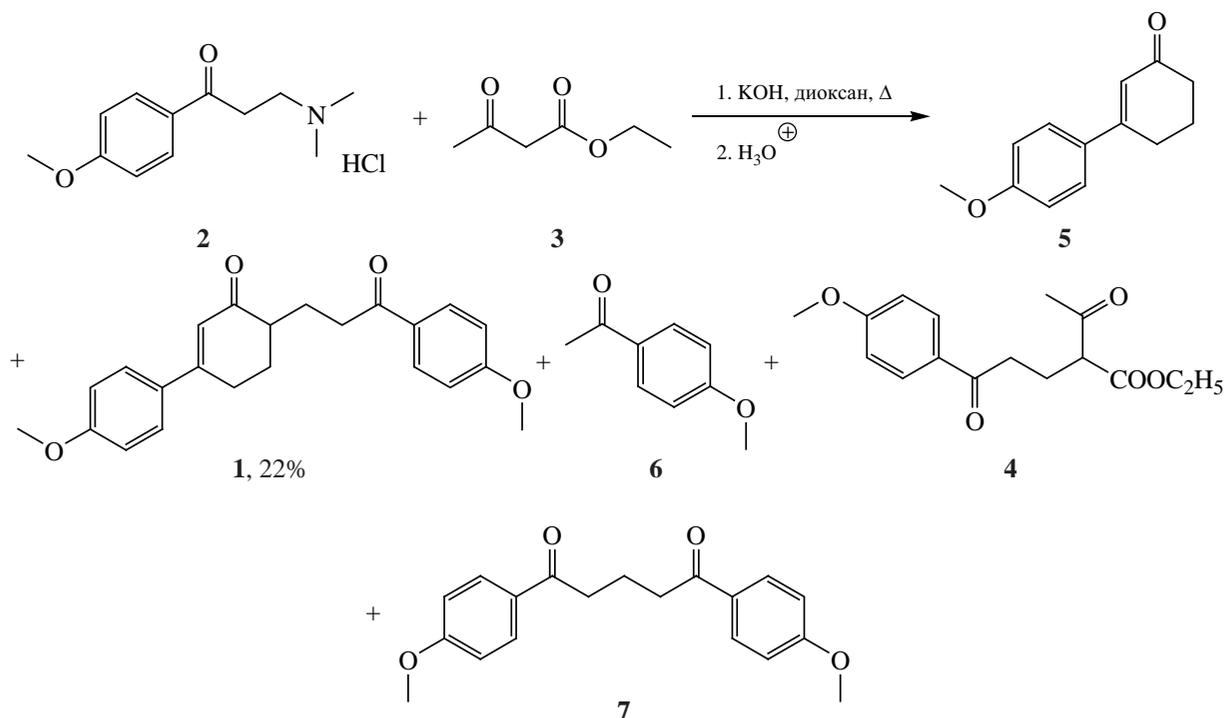


Рис. 1. Общая структурная формула **1**

Схема 1



с ацетоуксусным эфиром **3** была получена сложная смесь продуктов **4–7**, в то время как целевой енон **1** был выделен с выходом 22% (схема 1).

Для анализа причин образования смеси продуктов следует рассмотреть протекающие превращения (схема 2). На первом этапе из соли Манниха **2** под действием щелочи образуется винилкетон **8**. Далее этот кетон может вступать в реакцию присоединения по Михаэлю с образованием продукта **4**, а тот в свою очередь может претерпевать внутримолекулярную альдольно-кетоновую конденсацию, гидролиз сложноэфирной группы и последующее декарбоксилирование при подкислении, что, в конечном итоге, приводит к продукту **5**. Повторение аналогичной последовательности превращений с участием продукта **4** и винилкетона **8** приводит к желаемому дикетону **1a**. Наличие в реакционной среде воды (образующейся при реакции соли Манниха с гидроксидом калия, а также содержащейся в самой щелочи) приводит к ретро-распаду винилкетона **8** до *n*-метоксиацетофенона **6** и формальдегида. Дальнейшее присоединение по Михаэлю *n*-метоксиацетофенона **6** к винилкетону **8** дает симметричный дикетон **7**. Таким образом становится очевидным, что присутствие

воды в реакционной системе крайне нежелательно из чего в свою очередь можно заключить, что вместо соли Манниха следует вводить в реакцию основание Манниха. Также следует использовать некоторый избыток основания Манниха по отношению к стехиометрическому, так как полностью подавить побочные реакции вряд ли представляется возможным.

Проведение серии экспериментов по оптимизации реакции конденсации показало, что для успешного осуществления синтеза циклогекс-2-енонов **1** следует использовать основание Манниха (не соль как в предварительном эксперименте) при соотношении реагентов **9–3–KOH** равном 2.3:1:1.7. Было показано, что использование большего количества щелочи или проведение реакции в присутствии катализатора межфазного переноса (18-краун-6), существенно не влияет на выход целевого продукта **1**, а в присутствии пятикратного избытка щелочи выход **1** значительно снижается. Также следует избегать проведения реакции в концентрированных растворах, в связи с образованием побочных продуктов тримеризации винилкетонов [17, 18]. В наших экспериментах наилучшие результаты были достигнуты при начальной концентрации основа-

Схема 2

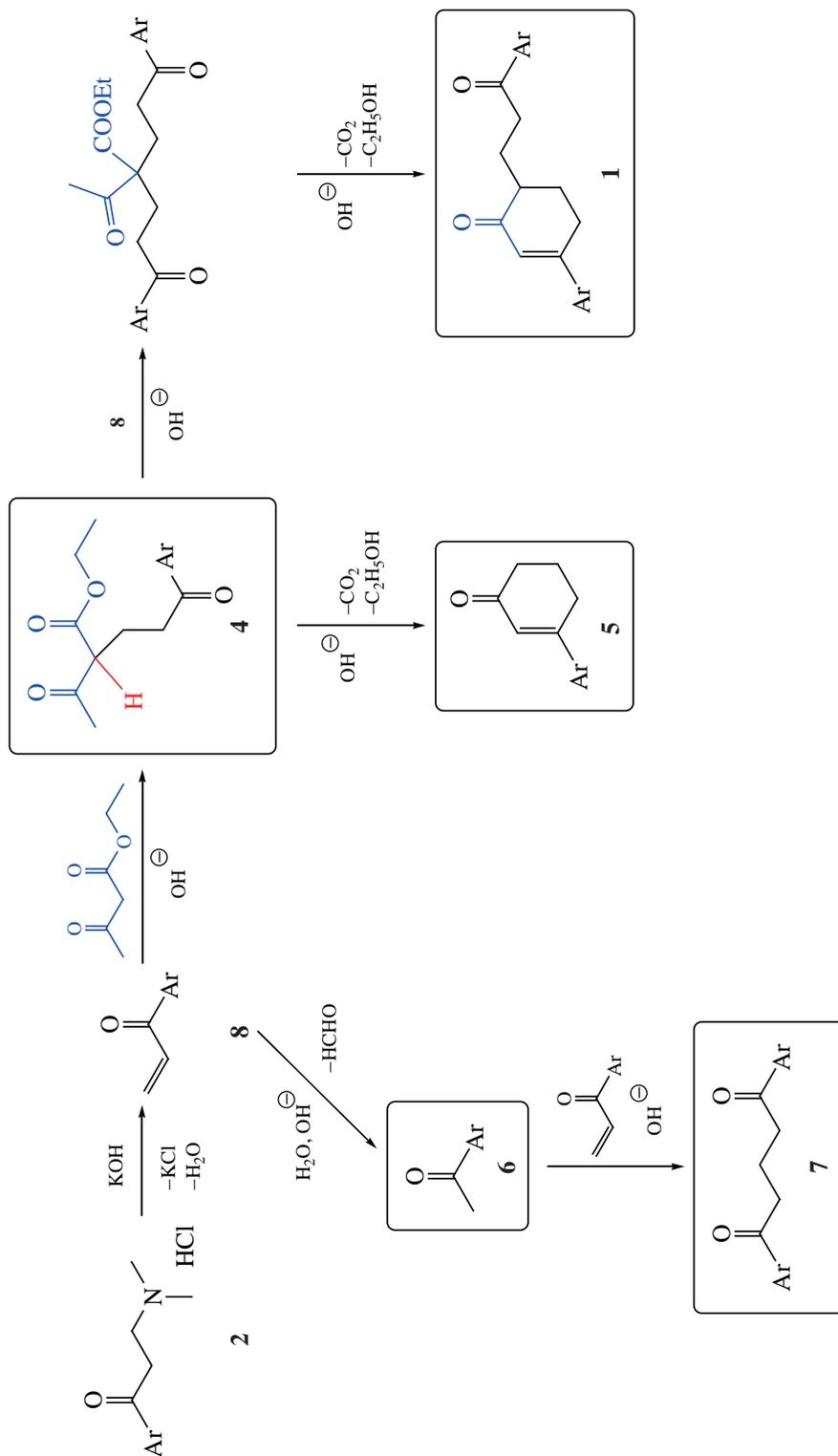
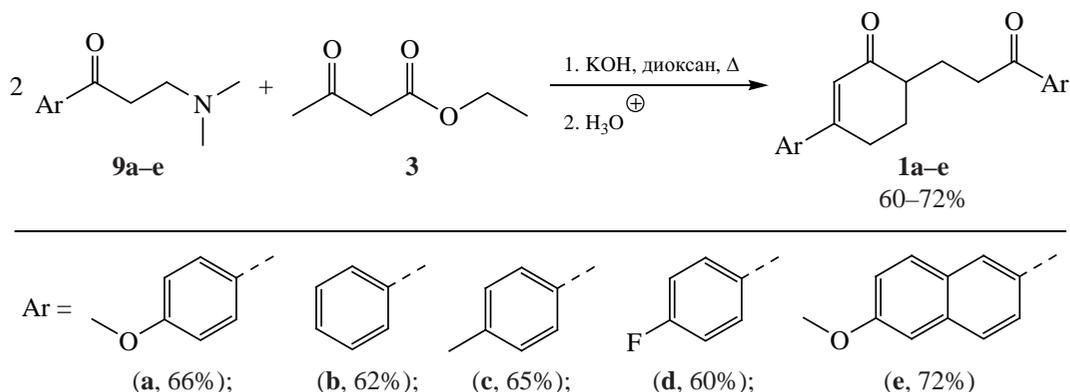


Схема 3



ния Манниха около 0.5 моль/л. С использованием оптимизированной методики нами был осуществлен синтез циклогекс-2-енонов **1a–e** (схема 3).

Для осуществления реакций конденсации хорошо зарекомендовали себя не только обычные кислоты, как было указано выше, но и элементарный иод [20, 21]. В качестве модельного соединения был использован дион **1a**. Кипячение указанного кетона с иодом (20 мол %) в изопропиловом спирте привело к образованию смеси целевого бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-она **10a** и продукта ароматизации **11a** в практически равных количествах (схема 4). Варьирование количества применяемого иода и условий проведения реакции не позволило коренным образом изменить ситуацию.

С целью поиска оптимальных условий синтеза бициклического продукта **9** нами была проделана серия экспериментов, в ходе которой были опробованы различные растворители и осуществлено варьирование количества применяемого иода. Замена растворителя на толуол позволила исклю-

чить образование продукта ароматизации **11a**, однако побочно протекала реакция гетероциклизации с образованием незначительных количеств продукта **12** (схема 5). Образование указанного гетероциклического продукта известно из литературы [13, 22, 23], где показано, что данный процесс может быть доминирующим. Наилучший результат был достигнут при использовании 50 мол % иода при проведении реакции в толуоле с одновременной отгонкой воды. При этом полная конверсия исходного енона **1a** достигалась за 30 мин, а выход **10a** составил 82%.

Также нами был опробован классический вариант кислотного катализа [9–14]. В серии экспериментов было показано, что использование в качестве катализатора 20 мол% хлорной или серной кислот в ацетонитриле позволяет получить желаемый бициклический продукт с сопоставимыми выходами. Другие протестированные неорганические ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ ) и органические кислоты ( $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{BF}_3$ ,  $\text{CF}_3\text{COOH}$ , TsOH) показали плохие результаты или

Схема 4

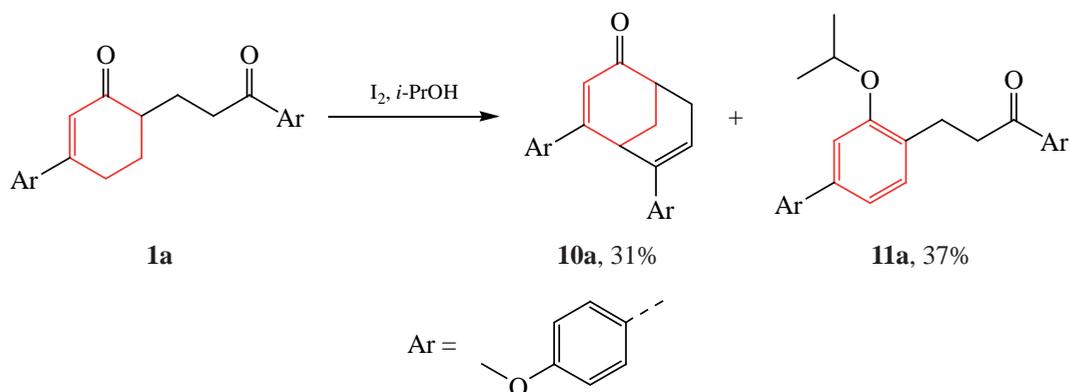
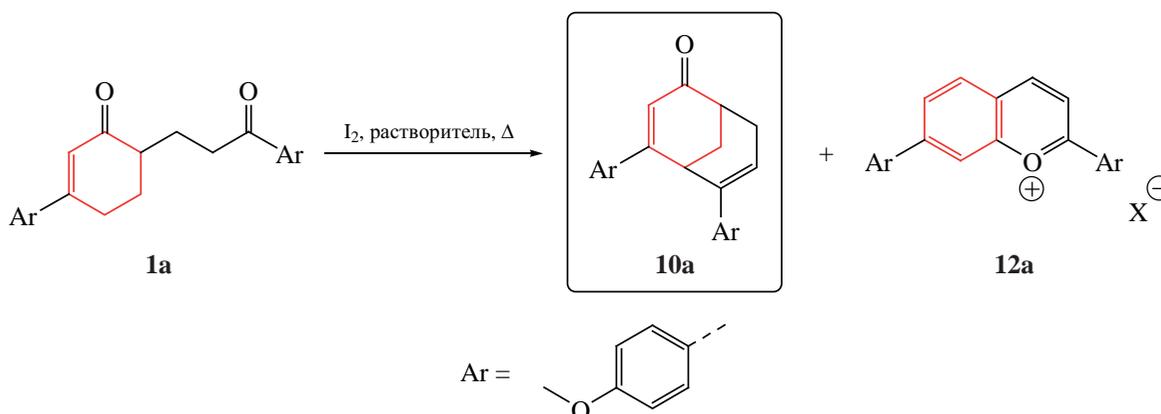


Схема 5



были вовсе неактивны в отношении обсуждаемой трансформации.

С использованием вышеописанных методик был осуществлен синтез серии бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-онов **10a–e** (схема 6).

Варьирование заместителя в ароматическом ядре показало четкую зависимость: наличие донорного заместителя (метокси группы) в соединении **1a** позволяет быстро и с хорошим выходом синтезировать целевой бицикл **10a**; проведение реакции с соединениями **1b** и **с** требует более продолжительного кипячения, для соединения **1e** требуется продолжительное кипячение, при этом выход продуктов заметно снижается (в том числе из-за побочных процессов, протекающих в кислой среде), а бициклический продукт **10d** образуется в следовых количествах. Продолжительное кипячение дикетона **1d** с иодом или кислотой приводит к образованию смеси продуктов, в которой

при помощи  $^1H$  ЯМР был зафиксирован желаемый бицикл **10d**, однако основным выделенным веществом оказался хроман **13** (схема 7). По-видимому, в данном случае накопление продукта обратимой реакции конденсации **10d** происходит очень медленно, в то время как продукт необратимой реакции гетероциклизации-ароматизации **13** становится основным.

Для описанного превращения может быть предложен классический механизм альдольно-кратоновой конденсации в кислой среде, представленный на схеме 8.

Рассмотрение предложенного механизма позволяет заключить, что значительное влияние на стабилизацию промежуточно образующихся бензильных карбокатионов оказывают электронодонорные заместители в ароматическом ядре, что и было зафиксировано экспериментально.

Схема 6

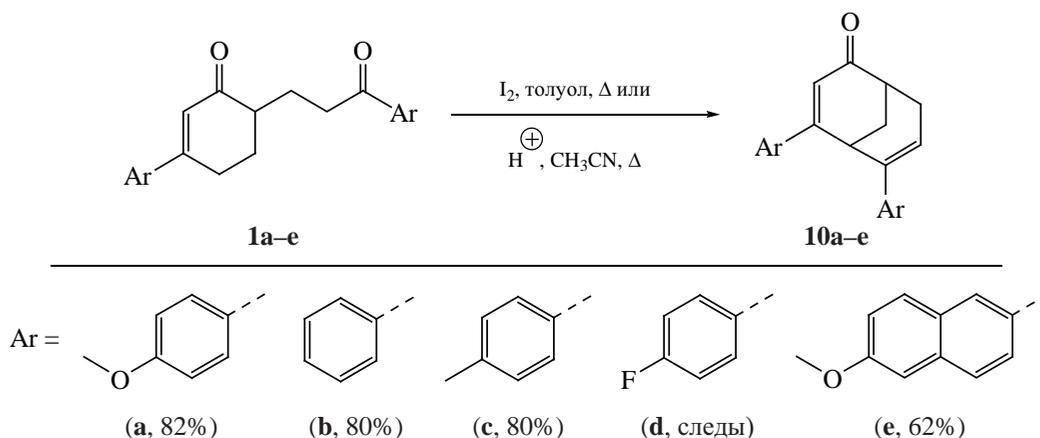
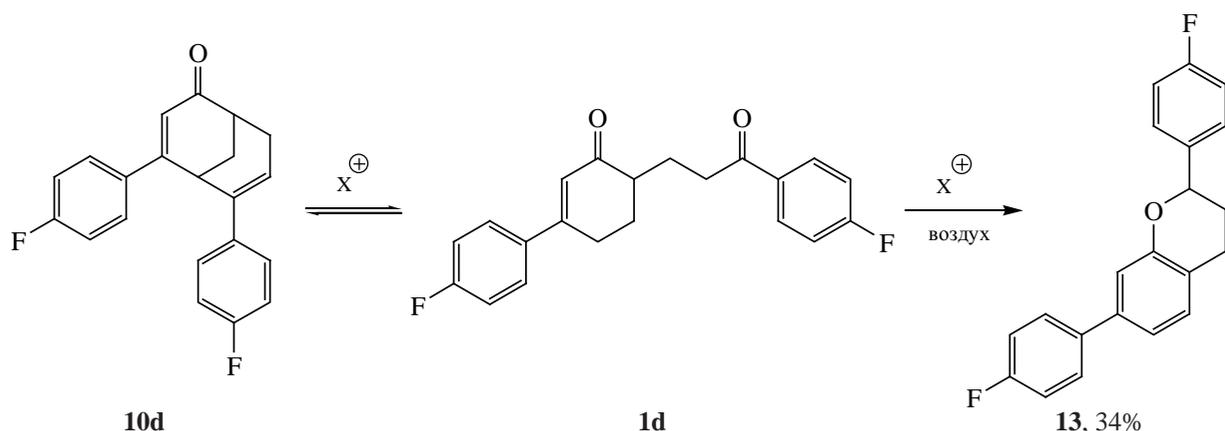


Схема 7



Строение всех синтезированных соединений подтверждено спектральными методами. Для соединения **10a** выполнены эксперименты COSY, HSQC, HMBC, результаты которых представлены на рис. 2 и 3. В спектрах COSY присутствуют не только кросс-пики, отвечающие взаимодействию через две и три связи, но и кросс-пики дальних спин-спиновых взаимодействий между протонами  $\text{H}^1$  и  $\text{H}^5$  (W-эффект), а также  $\text{H}^5$  и  $\text{H}^{8b}$  (гомоаллильное взаимодействие).

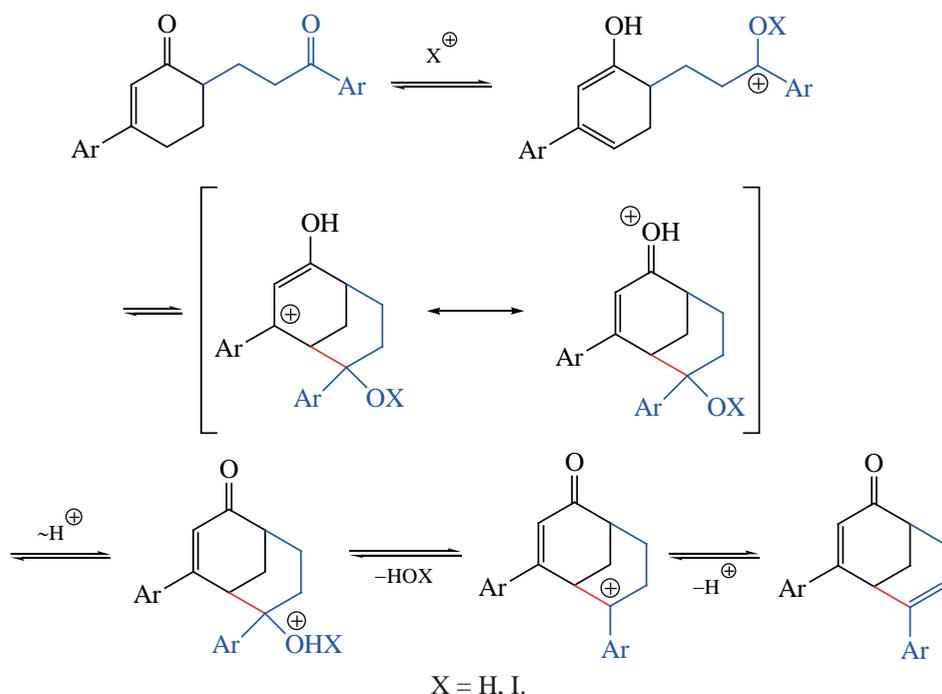
Суммарно данные  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР, DEPT 135, COSY, HSQC, HMBC спектров подтверждают

предложенную бициклическую структуру соединений **10**.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все коммерчески доступные реагенты и растворители использовались без дополнительной очистки, если не указано иное. Контроль протекания реакций и чистоты всех полученных соединений проводили методом ТСХ на пластинках TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub> (Merck). Для хроматографии использовали силикагель Silica gel 60 0.063–0.2 мм (Merck). Температуры плавления полученных соединений измерены на приборе ВÜСНІ В-540. ИК спектры

Схема 8



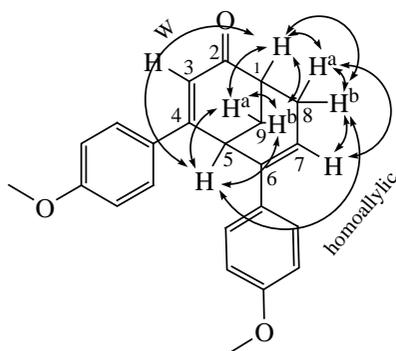


Рис. 2. Основные COSY корреляции **10a**

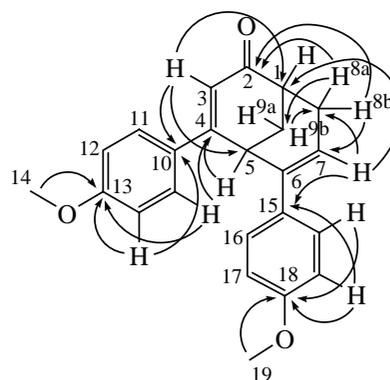


Рис. 3. Основные HMBC корреляции **10a**

сняты на приборе Jasco FT/IR-4100 в таблетках KBr. Спектры ЯМР записаны на спектрометре Bruker Avance-500 (500 МГц для  $^1\text{H}$ , 126 МГц для  $^{13}\text{C}$  и 470 МГц для  $^{19}\text{F}$ ). В качестве внутреннего стандарта при регистрации ЯМР спектров использованы тетраметилсилан или остаточные сигналы растворителя ( $\text{CDCl}_3$ : 7.26 м.д. для ядер  $^1\text{H}$ , 77.0 м.д. для ядер  $^{13}\text{C}$ ).

**Общая методика получения циклогекс-2-енонов 1a–e.** К раствору 0.025 моль соли Манниха **2a–e** в 10 мл воды при интенсивном перемешивании добавляли раствор 1.2 г (0.03 моль) NaOH в 5 мл воды, затем 5 г NaCl и экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Экстракт высушивали  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток использовали без дополнительной очистки. Смесь 0.023 моль основания Манниха, полученного на предыдущей стадии, 1.3 г (0.01 моль) ацетоуксусного эфира, 1.12 г (0.017 моль) гидроксида калия и 45 мл диоксана кипятили при интенсивном перемешивании 1–2 ч. После этого реакционную смесь охлаждали, растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток обрабатывали 50 мл 10% серной кислоты. Органический продукт экстрагировали хлороформом (3×30 мл), высушивали  $\text{MgSO}_4$ , растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток кристаллизовали из изопропилового спирта. Маточный раствор после удаления изопропилового спирта может быть подвергнут колоночной хроматографии (элюент петролейный эфир–этилацетат, 3:1), что позволяет получить еще 10–15% продукта.

**3-(4-Метоксифенил)-6-[3-(4-метоксифенил)-3-оксипропил]циклогекс-2-ен-1-он (1a).** Выход 2.4 г (66%), белые кристаллы, т.пл. 120.9–122.5°C.

ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2955, 2925, 2839, 1676, 1645, 1604, 1575, 1508, 1458, 1416, 1371, 1313, 1283, 1249, 1215, 1184, 1171, 1118, 1032, 998, 879, 842, 805, 789. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.89–2.00 м (2H), 2.13–2.21 м (1H), 2.22–2.30 м (1H), 2.41–2.49 м (1H), 2.71 д.д.д (1H,  $\text{H}_{\text{enone}}^b$ -4,  $J$  18.1, 9.2, 4.8, 1.9 Гц), 2.86 д.т (1H,  $\text{H}_{\text{enone}}^a$ -4,  $J$  17.9, 5.0 Гц), 3.10 т (2H,  $\text{CH}_2\text{COAr}$ ,  $J$  7.5 Гц), 3.83 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.86 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.36 д (1H,  $\text{H}_{\text{enone}}$ -2,  $J$  1.3 Гц), 6.92 д (2H, ArH,  $J$  8.9 Гц), 6.93 д (2H, ArH,  $J$  8.9 Гц), 7.51 д (2H, ArH,  $J$  8.9 Гц), 7.99 д (2H, ArH,  $J$  8.9 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 24.9, 27.1, 28.7, 35.5, 44.9, 55.3, 55.4, 113.6 (2C), 114.2 (2C), 123.1, 127.6 (2C), 129.9, 130.4, 130.5 (2C), 158.0, 161.2, 163.4, 198.9, 201.8. Найдено, %: C 75.71; H 6.57.  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 75.80; H 6.64.

**3-Фенил-6-(3-фенил-3-оксипропил)циклогекс-2-ен-1-он (1b).** Выход 1.9 г (62%), белые кристаллы, т.пл. 82.7–84.4°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3054, 3036, 3016, 2957, 2933, 2876, 1683, 1650, 1608, 1579, 1446, 1218. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.91–2.03 м (2H), 2.16–2.33 м (2H), 2.44–2.52 м (1H), 2.81 д.д.д (1H,  $\text{H}_{\text{enone}}^b$ -4,  $J$  17.8, 9.1, 4.7, 1.9 Гц), 2.88 д.т (1H,  $\text{H}_{\text{enone}}^a$ -4,  $J$  18.1, 5.0 Гц), 3.18 т (2H,  $\text{CH}_2\text{COAr}$ ,  $J$  7.5 Гц), 6.40 с (1H,  $\text{H}_{\text{enone}}$ -2), 7.37–7.42 м (3H), 7.43–7.49 (2H), 7.50–7.58 м (3H), 8.00 д (2H, ArH,  $J$  8.1 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 24.7, 27.5, 28.9, 36.3, 45.1, 125.0, 126.1 (2C), 128.2 (2C), 128.6 (2C), 128.8 (2C), 130.0, 133.1, 137.0, 138.6, 158.7, 200.3, 201.8. Найдено, %: C 82.84; H 6.59.  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 82.86; H 6.62.

**3-(*n*-Толил)-6-[3-(*n*-толил)-3-оксипропил]циклогекс-2-енон (1c).** Выход 2.16 г (65%), белые кристаллы, т.пл. 118.4–121.1°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3026, 2952, 2918, 2869, 2825, 1683, 1648, 1606,

1510, 1407, 1368, 1219, 1207, 804. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.90–2.00 м (2H), 2.14–2.24 м (1H), 2.24–2.31 м (1H), 2.38 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.41 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.43–2.49 м (1H), 2.77 д.д.д.д (1H,  $\text{H}_{\text{enone}}^{\text{b}}-4$ ,  $J$  18.0, 9.4, 4.9, 1.9 Гц), 2.86 д.т (1H,  $\text{H}_{\text{enone}}^{\text{a}}-4$ ,  $J$  18.0, 4.9 Гц), 3.14 т (2H,  $\text{CH}_2\text{COAr}$ ,  $J$  7.5 Гц), 6.39 д (1H,  $\text{H}_{\text{enone}}-2$ ,  $J$  1.4 Гц), 7.21 д (2H, ArH,  $J$  8.2 Гц), 7.25 д (2H, ArH,  $J$  8.2 Гц), 7.44 д (2H, ArH,  $J$  8.2 Гц), 7.90 д (2H, ArH,  $J$  8.2 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 21.3, 21.7, 24.8, 27.3, 28.8, 36.2, 45.1, 124.2, 126.0 (2C), 128.3 (2C), 129.3 (2C), 129.5 (2C), 134.5, 135.6, 140.4, 143.8, 158.6, 200.0, 201.9. Найдено, %: С 83.05; Н 7.26.  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 83.10; Н 7.28

**3-(4-Фторфенил)-6-[3-(4-фторфенил)-3-оксопропил]циклогекс-2-ен-1-он (1d)**. Выход 2.04 г (60%), белые кристаллы, т.пл. 130.0–130.5°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2957, 2933, 2877, 2842, 1681, 1645, 1601, 1511, 1453, 1411, 1371, 1248, 1217, 1159. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.91–2.02 м (2H), 2.13–2.23 м (1H), 2.25–2.33 м (1H), 2.43–2.51 м (1H), 2.78 д.д.д.д (1H,  $\text{H}_{\text{enone}}^{\text{b}}-4$ ,  $J$  18.2, 9.2, 5.0, 1.9 Гц), 2.85 д.т (1H,  $\text{H}_{\text{enone}}^{\text{a}}-4$ ,  $J$  18.2, 5.0 Гц), 3.15 т (2H,  $\text{CH}_2\text{COAr}$ ,  $J$  7.5 Гц), 6.35 д (1H,  $\text{H}_{\text{enone}}-2$ ,  $J$  1.3 Гц), 7.10 т (2H, ArH,  $J$  8.6 Гц), 7.13 т (2H, ArH,  $J$  8.6 Гц), 7.53 д.д (2H, ArH,  $J$  9.1, 5.3 Гц), 8.03 д.д (2H, ArH,  $J$  9.0, 5.4 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 24.7, 27.5, 28.9, 36.2, 45.0, 115.7 д (2C,  $^2J_{\text{C-F}}$  22.3 Гц), 115.9 д (2C,  $^2J_{\text{C-F}}$  22.0 Гц), 124.8, 128.0 д (2C,  $^3J_{\text{C-F}}$  8.5 Гц), 130.8 д (2C,  $^3J_{\text{C-F}}$  9.1 Гц), 133.3 д ( $^4J_{\text{C-F}}$  2.9 Гц), 134.6 д ( $^4J_{\text{C-F}}$  3.0 Гц), 157.5, 163.8 д ( $^1J_{\text{C-F}}$  240.5 Гц), 165.8 д ( $^1J_{\text{C-F}}$  244.5 Гц), 198.6, 201.5. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м.д.: –105.4, –110.5. Найдено, %: С 74.05; Н 4.30.  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 74.10; Н 5.33.

**3-(6-Метоксинафталин-2-ил)-6-[3-(6-метоксинафталин-2-ил)-3-оксопропил]циклогекс-2-ен-1-он (1e)**. Выход 3.34 г (72%), белые кристаллы, т.пл. 184.4–186.9°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3059, 2943, 2939, 1665, 1626, 1593, 1486, 1275, 1232, 1192, 1021. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.98–2.11 м (2H) 2.23–2.39 м (2H), 2.50–2.59 м (1H), 2.85–2.95 м (1H,  $\text{H}_{\text{enone}}^{\text{b}}-4$ ), 3.02 д.т (1H,  $\text{H}_{\text{enone}}^{\text{a}}-4$ ,  $J$  18.0, 4.9 Гц), 3.29 т (2H,  $\text{CH}_2\text{COAr}$ ,  $J$  7.5 Гц), 3.93 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.94 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.55 с (1H,  $\text{H}_{\text{enone}}-2$ ), 7.13 д (1H, ArH,  $J$  2.5 Гц), 7.15 д (1H, ArH,  $J$  2.5 Гц), 7.18 д.д (1H, ArH,  $J$  9.0, 2.5 Гц), 7.20 д.д (1H, ArH,  $J$

9.0, 2.5 Гц), 7.63 д.д (1H, ArH,  $J$  8.7, 1.7 Гц), 7.74 д (1H, ArH,  $J$  8.9 Гц), 7.76 д (2H, ArH,  $J$  9.0 Гц), 7.87 д (1H, ArH,  $J$  9.0 Гц), 7.95 с (1H, ArH), 8.04 д.д (1H, ArH,  $J$  8.7, 1.5 Гц), 8.49 с (1H, ArH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 24.9, 27.2, 28.8, 36.2, 45.2, 55.4, 55.4, 105.7, 105.7, 119.5, 119.6, 123.8, 124.4, 124.6, 125.9, 127.0, 127.2, 127.9, 128.5, 129.8, 130.2, 131.2, 132.3, 133.2, 135.4, 137.2, 158.4, 158.7, 159.7, 199.9, 201.8. Найдено, %: С 80.11; Н 6.02.  $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 80.15; Н 6.08.

**Этил-2-ацетил-5-(4-метоксифенил)-5-оксопентаноат (4)**. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.27 т (3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.1 Гц), 2.28 с (3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.21–2.31 м (2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.99 т (2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2$ ,  $J$  7.1 Гц), 3.63 т (1H, CH,  $J$  7.1 Гц), 3.87 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.16–4.25 м (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.93 д (2H, ArH,  $J$  8.9 Гц), 7.93 д (2H, ArH,  $J$  8.9 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 14.4, 22.5, 29.2, 35.3, 55.5, 58.5, 61.5, 113.8 (2C), 129.8, 130.4 (2C), 163.6, 169.7, 197.6, 203.1. Найдено, %: С 65.74; Н 6.90.  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5$ . Вычислено, %: 65.78; Н 6.95.

**4'-Метокси-5,6-дигидро-[1,1'-бифенил]-3(4H)-он (5)**. Выход 7%, т.пл. 75.0–77.5°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3026, 2938, 1647, 1596, 1571, 1512, 1423, 1257, 1184, 1033. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.14 квинтет (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  6.2 Гц), 2.47 т (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  6.7 Гц), 2.75 д.т (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  6.2, 1.3 Гц), 3.84 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.39 с (1H,  $\text{H}_{\text{enone}}-2$ ), 6.93 д (2H, ArH,  $J$  8.9 Гц), 7.52 д (2H, ArH,  $J$  8.9 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 22.8, 27.9, 37.2, 55.4, 114.2 (2C), 123.7, 127.7 (2C), 130.8, 159.2, 161.3, 199.9. Найдено, %: С 77.15; Н 9.96.  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 77.20; Н 6.98.

**1,5-Бис(4-метоксифенил)пентан-1,5-дион (7)**. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.17 квинтет (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  7.0 Гц), 3.05 т (4H,  $2\text{CH}_2\text{CO}$ ,  $J$  7.0 Гц), 3.86 с (6H,  $2\text{OCH}_3$ ), 6.93 д (4H, ArH,  $J$  8.8 Гц), 7.97 д (4H, ArH,  $J$  8.8 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 19.3, 37.4 (2C), 55.5 (2C), 113.8 (4C), 130.1 (2C), 130.4 (4C), 163.5 (2C), 198.6 (2C). Найдено, %: С 73.06; Н 6.45.  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4$ . Вычислено, %: 73.10; Н 6.51.

**Получение 4,6-дизамещенных бицикло-[3.3.1]нона-3,6-диен-2-онов 10а–е. а.** К раствору 1 ммоль циклогекс-2-енона **1а–е** в 5 мл толуола добавили 127 мг (0.5 ммоль) иода и центр кипения. Полученную смесь кипятили с ловушкой для

воды, контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ. После завершения реакции смесь охлаждали, промывали раствором  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  и  $\text{NaHCO}_3$ , сушили  $\text{MgSO}_4$ , растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток подвергали колоночной хроматографии (элюент петролейный эфир–этилацетат, 3:1).

*b.* К раствору 1 ммоль циклогекс-2-енона **1a–e** в 5 мл ацетонитрила добавляли 37 мг (0.2 ммоль) 53% раствора  $\text{HClO}_4$  или 20 мг  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Полученную смесь кипятили, контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ. После завершения реакции смесь охлаждали, промывали раствором  $\text{NaHCO}_3$ , сушили  $\text{MgSO}_4$ , растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток подвергали колоночной хроматографии (элюент петролейный эфир–этилацетат, 3:1).

**4,6-Бис(4-метоксифенил)бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-он (10a).** Выход 284 мг (82%), бесцветное масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3014, 2951, 2928, 2882, 2841, 1720, 1651, 1602, 1568, 1511, 1463, 1442, 1284, 1271, 1247, 1210, 1185, 1158, 1027, 995. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.27 д.т (1H,  $\text{H}^{9a}$ ,  $J$  12.3, 2.7 Гц), 2.34 д.д (1H,  $\text{H}^{8a}$ ,  $J$  19.3, 4.2 Гц), 2.58 д.т (1H,  $\text{H}^{9b}$ ,  $J$  12.3, 3.1 Гц), 2.69 д.д.д (1H,  $\text{H}^{8b}$ ,  $J$  19.3, 7.5, 2.8 Гц), 2.87–2.93 м (1H,  $\text{H}^1$ ), 3.73 с (3H,  $\text{H}^{19}$ ), 3.75 с (3H,  $\text{H}^{14}$ ), 3.97 с (1H,  $\text{H}^5$ ), 5.69 т (1H,  $\text{H}^7$ ,  $J$  3.7 Гц), 6.20 с (1H,  $\text{H}^3$ ), 6.68 д (2H,  $\text{H}^{17}$ ,  $J$  8.6 Гц), 6.69 д (2H,  $\text{H}^{12}$ ,  $J$  8.6 Гц), 7.04 д (2H,  $\text{H}^{16}$ ,  $J$  8.6 Гц), 7.27 д (2H,  $\text{H}^{11}$ ,  $J$  8.6 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 28.9 ( $\text{C}^8$ ), 32.3 ( $\text{C}^9$ ), 36.5 ( $\text{C}^5$ ), 39.2 ( $\text{C}^1$ ), 55.2 ( $\text{C}^{19}$ ), 55.3 ( $\text{C}^{14}$ ), 113.4 ( $\text{C}^{17}$ ), 113.8 ( $\text{C}^{12}$ ), 122.5 ( $\text{C}^3$ ), 123.5 ( $\text{C}^7$ ), 127.7 ( $\text{C}^{16}$ ), 128.4 ( $\text{C}^{11}$ ), 130.1 ( $\text{C}^{10}$ ), 134.4 ( $\text{C}^{15}$ ), 141.7 ( $\text{C}^6$ ), 158.6 ( $\text{C}^{18}$ ), 161.0 ( $\text{C}^{13}$ ), 167.5 ( $\text{C}^4$ ), 203.4 ( $\text{C}^3$ ). Найдено, %: С 79.70; Н 6.38.  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 79.74; Н 6.40.

**4,6-Дифенилбицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-он (10b).** Выход 228 мг (80%), бесцветное масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3016, 2951, 2928, 2885, 2840, 1722, 1655, 1603, 1568, 1158, 1027. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.31 д.т (1H,  $\text{H}^{9a}$ ,  $J$  12.3, 2.7 Гц), 2.37 д.д (1H,  $\text{H}^{8a}$ ,  $J$  19.3, 4.2 Гц), 2.64 д.т (1H,  $\text{H}^{9b}$ ,  $J$  12.3, 3.1 Гц), 2.72 д.д.д.д (1H,  $\text{H}^{8b}$ ,  $J$  19.3, 7.5, 2.8, 1.1 Гц), 2.91–2.95 м (1H,  $\text{H}^1$ ), 4.02 с (1H,  $\text{H}^5$ ), 5.79 т (1H,  $\text{H}^7$ ,  $J$  3.7 Гц), 6.21 с (1H,  $\text{H}^3$ ), 7.05–7.21 м (8H, ArH), 7.23–7.28 м (2H, ArH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 28.9, 32.3, 36.9, 39.3, 124.2, 124.3, 126.5 (2C),

126.8 (2C), 127.0, 128.1 (2C), 128.3 (2C), 129.7, 138.1, 141.4, 142.2, 168.3, 203.5. Найдено, %: С 88.02; Н 6.32.  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}$ . Вычислено, %: С 88.08; Н 6.34.

**4,6-Бис(*n*-толил)бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-он (10c).** Выход 251 мг (80%), бесцветное масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3015, 2951, 2930, 2885, 1722, 1655, 1603, 1568, 1512. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.23 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.25 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.27 д.т (1H,  $\text{H}^{9a}$ ,  $J$  12.3, 2.7 Гц), 2.35 д.д (1H,  $\text{H}^{8a}$ ,  $J$  19.5, 4.3 Гц), 2.59 д.т (1H,  $\text{H}^{9b}$ ,  $J$  12.1, 3.1 Гц), 2.69 д.д.д (1H,  $\text{H}^{8b}$ ,  $J$  19.5, 7.8, 3.0 Гц), 2.87–2.94 м (1H,  $\text{H}^1$ ), 3.99 с (1H,  $\text{H}^5$ ), 5.75 т (1H,  $\text{H}^7$ ,  $J$  3.7 Гц), 6.21 с (1H,  $\text{H}^3$ ), 6.93 д (2H, ArH,  $J$  8.2 Гц), 6.98 д (2H, ArH,  $J$  8.2 Гц), 7.00 д (2H, ArH,  $J$  8.2 Гц), 7.19 д (2H, ArH,  $J$  8.2 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 21.0, 21.2, 28.9, 32.4, 36.5, 39.3, 123.5, 123.9, 126.3 (2C), 126.7 (2C), 128.8 (2C), 129.1 (2C), 135.1, 136.5, 138.7, 140.0, 142.0, 168.1, 203.5. Найдено, %: С 87.81; Н 7.00.  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}$ . Вычислено, %: С 87.86; Н 7.05.

**4,6-Бис(6-метоксинафталин-2-ил)бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-он (10e).** Выход 276 мг (62%), стеклообразное вещество. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.37 д.т (1H,  $\text{H}^{9a}$ ,  $J$  12.0, 2.5 Гц), 2.44 д.д (1H,  $\text{H}^{8a}$ ,  $J$  19.5, 4.1 Гц), 2.67 д.т (1H,  $\text{H}^{9b}$ ,  $J$  12.0, 3.0 Гц), 2.77 д.д.д (1H,  $\text{H}^{8b}$ ,  $J$  19.5, 7.2, 3.0 Гц), 2.94–3.00 м (1H,  $\text{H}^1$ ), 3.80 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.82 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.24 с (1H,  $\text{H}^5$ ), 5.92 т (1H,  $\text{H}^7$ ,  $J$  3.7 Гц), 6.39 с (1H,  $\text{H}^3$ ), 6.91 д (1H, ArH,  $J$  2.5 Гц), 6.93–6.97 м (2H, ArH), 6.99 д.д (2H, ArH,  $J$  8.9, 2.5 Гц), 7.25 д (1H, ArH,  $J$  8.6 Гц), 7.32 д.д (1H, ArH,  $J$  8.5, 1.7 Гц), 7.38–7.54 м (4H, ArH), 7.63 с (1H, ArH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 28.5, 32.5, 36.0, 39.1, 55.0, 55.3, 105.5, 106.0, 113.4, 113.6, 118.0, 119.4, 120.8, 122.5, 123.5, 124.3, 124.8, 127.0, 127.7, 128.4, 129.5, 130.6, 134.2, 138.5, 138.9, 139.5, 141.2, 158.7, 159.8, 165.1, 201.7. Найдено, %: С 83.35; Н 5.81.  $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 83.38; Н 5.87.

**3-(3-Изопропилокси-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1-(4-метоксифенил)пропан-1-он (11).** Выход 149 мг (37%), бесцветное масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2974, 2930, 2838, 1675, 1601, 1576, 1510, 1495, 1464, 1306, 1287, 1251, 1175, 1123, 1030. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.39 д [6H,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $J$  6.0 Гц], 3.04 т (2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ,  $J$  8.0 Гц), 3.23 т (2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ,  $J$  8.0 Гц), 3.84 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.86 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.68 септет [1H,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ,

$J$  6.0 Гц], 6.93 д (2H, ArH,  $J$  8.8 Гц), 6.97 д (2H, ArH,  $J$  8.8 Гц), 7.03 с (1H, ArH), 7.04 д.д (1H, ArH,  $J$  7.6, 1.7 Гц), 7.23 д (1H, ArH,  $J$  7.6 Гц), 7.49 д (2H, ArH,  $J$  8.8 Гц), 8.0 д (2H, ArH,  $J$  8.8 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 22.4 (2C), 26.2, 38.9, 55.4, 55.5, 69.9, 111.4, 113.7 (2C), 114.2 (2C), 118.8, 128.1 (2C), 129.2, 130.1, 130.5 (2C), 130.7, 134.0, 140.4, 156.1, 159.1, 163.4, 198.9. Найдено, %: С 77.11; Н 6.91.  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 77.20; Н 6.98.

**2,7-Бис(4-фторфенил)хроман (13).** Выход 109 мг (34%), бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.03–2.13 м (1H,  $\text{H}_{\text{chromane}}$ ), 2.18–2.25 м (1H,  $\text{H}_{\text{chromane}}$ ), 2.82 д.д.д (1H,  $\text{H}_{\text{chromane}}$ ,  $J$  16.6, 5.2, 3.3 Гц), 3.00 д.д.д (1H,  $\text{H}_{\text{chromane}}$ ,  $J$  16.5, 11.2, 6.0 Гц), 5.07 д.д (1H,  $\text{H}_{\text{chromane}}-2$ ,  $J$  10.4, 2.3 Гц), 7.05–7.11 м (6H, ArH), 7.14 д (1H, ArH,  $J$  7.8 Гц), 7.41 д.д (2H, ArH,  $J$  9.0, 5.4 Гц), 7.52 д.д (2H, ArH,  $J$  8.9, 5.4 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 24.9, 30.0, 77.4, 115.3, 115.5 д (2C,  $^2J_{\text{C-F}}$  21.3 Гц), 115.6 д (2C,  $^2J_{\text{C-F}}$  21.3 Гц), 119.2, 120.9, 127.8 д (2C,  $^3J_{\text{C-F}}$  8.0 Гц), 128.5 д (2C,  $^3J_{\text{C-F}}$  8.0 Гц), 130.0, 136.9 д ( $^4J_{\text{C-F}}$  3.0 Гц), 137.4 д ( $^4J_{\text{C-F}}$  2.9 Гц), 139.7, 155.3, 162.5 д (2C,  $^1J_{\text{C-F}}$  246.3 Гц). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м.д.: –114.4, –115.8. Найдено, %: С 78.25; Н 5.00.  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{FO}$ . Вычислено, %: С 78.29; Н 5.06. Литературные спектральные данные аналогов приведены в [24, 25].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен простотой синтетический путь получения бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-онов, открывающий возможность конструировать сложный углеродный скелет за минимальное число стадий на основании доступных солей Манниха и ацетоуксусного эфира. Показана перспективность предложенного способа для получения 4,6-диарилзамещенных бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-онов, содержащих электронодонорные заместители в ароматическом ядре.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Михайлёнок Сергей Георгиевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7433-9889>

Безбородов Владимир Степанович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1903-7957>

Кузьменок Нина Михайловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8432-347X>

Орёл Александр Степанович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2951-2504>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Takashima, J., Ohsaki, A. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1493–1496. doi 10.1021/np010389j
2. Amagata, T., Tanaka, M., Yamada, T., Minoura, K., Numata, A. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1493340–1493345. doi 10.1021/np070529a
3. Wu Q., Li S.-W., Xu H., Wang H., Hu P., Zhang H., Luo C., Chen K.-X., Nay B., Guo Y.-W., Li X.-W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 12105–12112. doi 10.1002/anie.202003643
4. Duan Y., Hu P., Guo Y., Bu P., Shi Z., Cao Y., Zhang Y., Hu H., Tong Q., Qi C. *Phytochemistry*. **2022**, *199*, 113166. doi 10.1016/j.phytochem.2022.113166
5. Shen X., Ting C.P., Xu G., Maimone T.J. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, Art. 508. doi 10.1038/s41467-020-14354-5
6. Jones K.E., Park B., Doering N.A., Baik M.-H., Sarpong R. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 20482–20490. doi 10.1021/jacs.1c10804
7. Sanchez A., Maimone T.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 7594–7599. doi 10.1021/jacs.2c02627
8. Ji Y., Hong B., Franzoni I., Wang M., Guan W., Jia H., Li H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202116136. doi 10.1002/anie.202116136
9. Daube W.G., McFarland J.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4245–4248. doi 10.1021/ja01501a032
10. Knott P.A., Mellor J.M. *J. Chem. Soc. (C)*. **1971**, 670–674. doi 10.1039/J39710000670
11. Das Gupta R., Ranu B.C., Ghatak U.R. *Indian J. Chem., Sect. B*. **1983**, *22B*, 619–620.
12. Chakraborti R., Ranu B.C., Ghatak U.R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5268–5271. doi 10.1021/jo00225a054
13. Пчелинцева Н.В., Колеватова Я.Г., Маркова Л.И., Федотова О.В., Решетов П.В. **2008**, *ЖОрХ*. **2008**, *44*, 1283–1286. [Pchelintseva N.V., Kolevatova Ya.G., Markova L.I., Feotova O.V., Reshetov P.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 1267–1270.] doi 10.1134/S1070428008090030
14. Zhao Y.-L., Chen L., Yang S.-C., Tian C., Liu Q. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5622–5625. doi 10.1021/jo900764s

15. Crotti P., Macchia F. *Gazz. Chim. Ital.* **1970**, *100*, 999–1011.
16. Carpio H., Rooks W.H., Crabbe P. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 634–637. doi 10.1021/jm00298a012
17. Rao H.S.P., Rao A.V., Desai A. *Proc. Natl. Acad. Sci. India Sect. A Phys. Sci.* **2013**, *83*, 195–206. doi 10.1007/s40010-013-0076-6
18. Möhrle H., Platzek T., Wille R., Wendisch D. *Z. Naturforsch., Teil B.* **1985**, *40*, 524–533. doi 10.1515/znb-1985-0415
19. Li Z., He L., Fu R., Song G., Song W., Xie D., Yang J. *Tetrahedron.* **2016**, *72*, 4321–4328. doi 10.1016/j.tet.2016.05.071
20. Das B., Thirupathi P., Mahender I., Reddy K.R. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2006**, *247*, 182–185. doi 10.1016/j.molcata.2005.11.044
21. Breugst M., Heiden D. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 9187–9199. doi 10.1002/chem.201706136
22. Цимбаленко Д.А., Скуратова М.И., Федотова О.В., Харченко В.Г. *ХГС.* **1999**, *35*, 1688–1690. [Tsimbalenko D.A., Skuratova M.I., Fedotova O.V., Kharchenko V.G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1999**, *35*, 1482–1483.] doi 10.1007/BF02251826
23. Буров А.М., Пчелинцева Н.В., Федотова О.В. *ХГС.* **2008**, *44*, 1152–1159. [Burov A.M., Pchelintseva N.V., Fedotova O.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, *44*, 924–930.] doi 10.1007/s10593-008-0134-1
24. Wang Z., Fan G., Zeng Z., Wang X., Jiang R. Междунар. заявка WO 2019 76343. *C.A.* **2019**, *170*, 534763.
25. Qin Y., Wang W. Пат. 105001212 (**2018**). КНР. *C.A.* **2015**, *163*, 649336.

## Synthesis of 4,6-Disubstituted Bicyclo[3.3.1]nona-3,6-dien-2-ones

S. G. Mikhalyonok, V. S. Bezborodov, N. M. Kuz'menok, A. I. Savelyev, and A. S. Arol\*

*Belarusian State Technological University, ul. Sverdlova, 13a, Minsk, 220006 Belarus*

*\*e-mail: olegk993@gmail.com*

Received August 12, 2022; revised August 24, 2022; accepted August 25, 2022

Bicyclo[3.3.1]nonane system is an important structural motif observed in a diverse natural products. Here, we report a concise synthetic route exploiting aldol condensation reactions for construction bicyclo[3.3.1]nonane ring system. Our strategy employs cyclohex-2-enones bearing another carbonyl group in side chain as key structural unit. The reaction showed good results for substrates bearing electron-donating groups in aromatic substituents. Overall, the described synthesis of bicyclo[3.3.1]nona-3,6-dien-2-ones required 2 steps and only 2 building blocks (such as Mannich base and acetoacetic ester) to access desired bicyclic system.

**Keywords:** Mannich base, cyclohex-2-enone, Michael addition, aldol condensation, bicyclo[3.3.1]nona-3,6-dien-2-one

# СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ЕНАМИНОКЕТОАМИДОВ РЯДА 2,2-ДИМЕТИЛ-2,3-ДИГИДРОБЕНЗО[f]ИЗОХИНОЛИНА

© 2023 г. А. Г. Михайловский\*, Д. А. Перетягин

ФГБОУ «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России,  
Россия, 614990 Пермь, ул. Полевая, 2  
\*e-mail: neorghim@pfa.ru

Поступила в редакцию 27.10.2022 г.

После доработки 11.11.2022 г.

Принята к публикации 12.11.2022 г.

Реакция 1-R-6,6-диметил-5,6-дигидробензо[f]пирроло[2,1-a]изохинолин-8,9-дионов (R = H, N-морфолинокарбонил) с аммиаком, морфолином, анилином и 1-нафтиламином протекает с раскрытием диоксопирролинового цикла и образованием енаминокетамидов. Условия реакции зависят от природы нуклеофила: аммиак и морфолин легко реагируют при 20°C, реакция с ароматическими аминами требует кипячения в ледяной уксусной кислоте.

Ключевые слова: 1-R-6,6-диметил-5,6-дигидробензо[f]пирроло[2,1-a]изохинолин-8,9-дионы, реакция с аминами, раскрытие диоксопирролинового цикла, зависимость от природы нуклеофила, енаминокетамиды

DOI: 10.31857/S051474922307008X, EDN: HTLEUB

## ВВЕДЕНИЕ

Ранее были изучены реакции 2,3-диоксопирроло[2,1-a]изохинолинов с N-нуклеофилами [1–10]. Показано, что в реакциях с аминами эти дикарбонильные соединения проявляют себя в качестве ацилирующих средств, реагирующих с раскрытием пиррольного цикла и образованием соответствующих енаминокетамидов.

Такой подход к синтезу енаминокетамидных соединений можно считать оправданным, т.к. получить подобные структуры прямым замыканием изохинолинового цикла затруднительно. Это связано с тем, что замыкание цикла осуществляют в присутствии кислот, а в этих условиях дикарбонильные и трикарбонильные соединения склонны к декарбонилированию. Кроме того, необходимые для реакции исходные нитрилы будут в этом случае практически недоступны.

Отметим, что для бензо[f]изохинолинов эти реакции мало исследованы. В данном случае возможно пространственное влияние конденсирован-

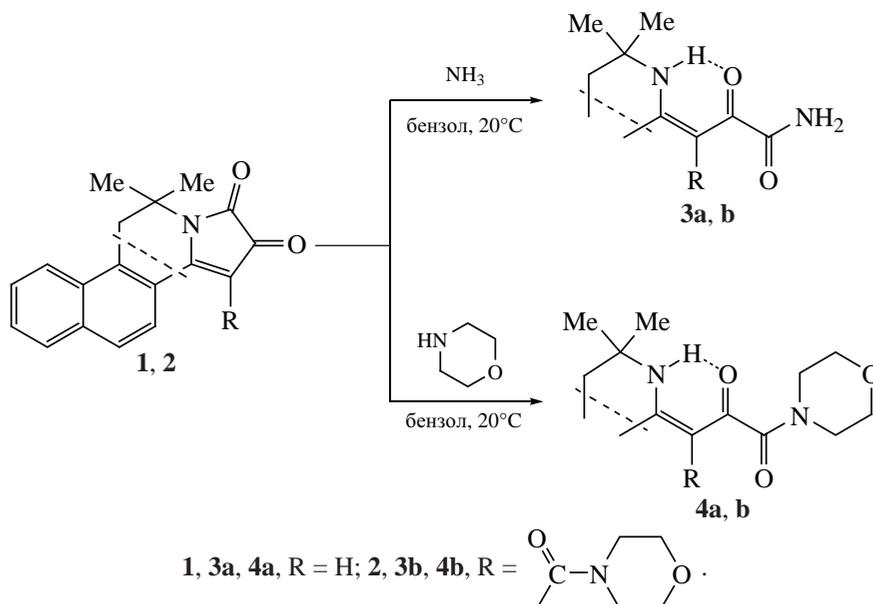
ного изохинолина, а также природы нуклеофила. Также следует учесть, что конденсированные изохинолины перспективны в качестве новых лекарственных веществ. Целью данной работы является исследование реакции 6,6-диметил-5,6-дигидробензо[f]пирроло[2,1-a]изохинолин-8,9-дионов с различными по структуре аминами.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные соединения **1**, **2** (схема 1), имеющие ярко-красную окраску, получены ранее реакцией соответствующего енамина с оксалилхлоридом [10, 11]. В качестве N-нуклеофилов выбраны аммиак, морфолин, анилин и 1-нафтиламин.

Как и следовало ожидать, наиболее активным нуклеофилом оказался аммиак. При пропускании газообразного аммиака через раствор соединений **1**, **2** в бензоле происходит обесцвечивание раствора с образованием амидов **3a**, **b**. Аналогичный эффект наблюдается при смешении тех же растворов с морфолином, продуктами реакции в этом случае являются морфолиды **4a**, **b**. В случае аро-

Схема 1



матических аминов, таких как анилин и 1-нафтиламин, реакция раскрытия пиррольного цикла даже при кипячении не наблюдается (контроль ТСХ), раствор сохраняет ярко-красную окраску. Раскрытие цикла под действием названных нуклеофилов происходит при кипячении в течение 30 мин в ледяной уксусной кислоте, при этом образуются амиды **5a–d** (схема 2).

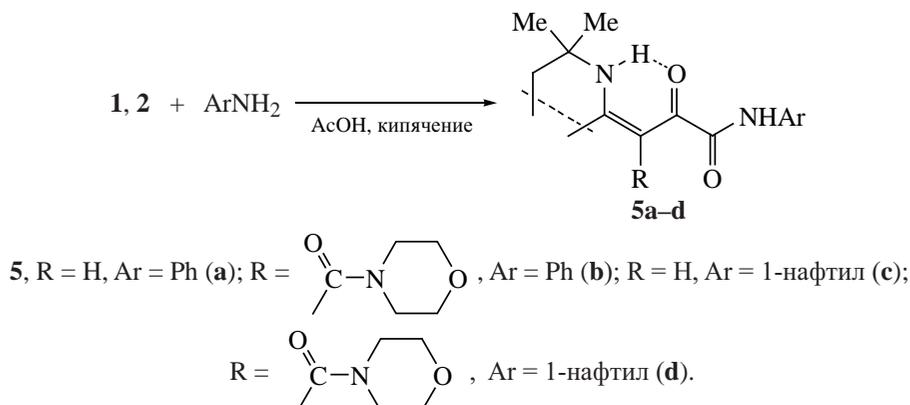
Изучалась также возможность раскрытия диоксопирролинового цикла действием 9-аминоакридина. При попытке кипячения раствора соединения **1** с 9-аминоакридином в среде ледяной уксусной кислоты было выделено исходное вещество (данные ТСХ и ЯМР  $^1\text{H}$ ).

Полученные амиды **3–5** представляют собой желтые кристаллические вещества. Все они трудно растворимы в спирте, растворимы в хлороформе, ДМСО и ДМФА.

ИК спектры соединений **3–5**, имеющих в своей структуре фрагмент енаминокетона, содержат уширенные Н-хелатные полосы поглощения групп NH ( $3140\text{--}3120\text{ см}^{-1}$ ) и C=O ( $1615\text{--}1610\text{ см}^{-1}$ ), что подтверждает Z-конфигурацию, стабилизированную внутримолекулярной водородной связью. Имеются также полосы поглощения амидной группы в областях около  $3380\text{--}3210$  (NH) и  $1645\text{--}1630$  (C=O амида)  $\text{см}^{-1}$ .

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  енаминокетамидов **3a, 4a, 5a, c**, полученных из соединения **1**, содержат син-

Схема 2



глет протона группы  $\text{HC}=\text{}$  в области 6.24–7.04 м.д. В спектрах соединений, полученных из амида **2**, этот сигнал отсутствует. Все спектры содержат синглет хелатированного протона группы  $\text{NH}$  изохинолинового цикла в области 11.62–12.67 м.д. В спектрах амидов, имеющих в своей структуре морфолиновый цикл, имеются мультиплеты сигналов 8 протонов 4 метиленовых групп (3.41–3.95 м.д.). Амидная группа  $\text{NH}_2$  (амиды **3a, b**) проявляется в виде дублета (соответственно 7.43 и 5.43 м.д.), что свидетельствует о магнитной неэквивалентности двух протонов. Здесь следует учесть замедленное вращение атома азота в амидной группе. В спектрах *N*-ариламидов **5a–d** синглет протонов амидной группы  $\text{NH}$  находится в более слабом поле по сравнению с группой  $\text{NH}_2$  (9.36–10.20 м.д.).

Результатом исследований является разработка способа получения енаминокетоамидов ряда 2,2-диметил-2,3-дигидробензо[*f*]изохинолина. Данный подход к конструированию молекул может быть расширен с использованием большого разнообразия алифатических и ароматических аминов. Дополнительную возможность модификации молекулы даёт имеющийся фрагмент енамина. Используемые методы открывают путь к получению обширного банка веществ для биологического скрининга.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  зарегистрированы на приборе Bruker Avance III 400 (400 МГц), внутренний стандарт ГМДС (0.05 м.д. относительно ТМС). Спектр амида **3a** снят в  $\text{DMSO}-d_6$ , остальных веществ в  $\text{CDCl}_3$ . ИК спектры сняты на спектрометре Specord M-80 в таблетках КВг. Элементный анализ проводили на автоматическом анализаторе Perkin Elmer 2400 II. Проверка чистоты полученных веществ осуществлялась методом ТСХ на пластине Silufol UV-254 в системе ацетон–этанол–хлороформ, 1:3:6, проявление в УФ свете или парами брома.

Все вещества перекристаллизованы из пропан-2-ола.

**(Z)-3-{2,2-Диметил-2,3-дигидробензо[*f*]изохинолин-4(1*H*)-илиден}-2-оксопропанамид (3a).** В 100 мл бензола растворили при нагревании 2.77 г (10 ммоль) соединения **1**. Полученный рас-

твор имеет ярко-красную окраску. При пропускании через раствор газообразного аммиака окраска исчезает. Использован аммиак, образующийся при нагревании эквимольных количеств гидроксида кальция и сульфата аммония. После полного обесцвечивания смесь оставляли до достижения температуры 20°C, затем разбавляли 100 мл гексана, выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали. Выход 1.83 г (63%), жёлтые кристаллы, т.пл. 171–173°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3340 ( $\text{NH}$  амида), 3120 ( $\text{NH}$  хелат), 1645 ( $\text{C}=\text{O}$  амида), 1610 ( $\text{C}=\text{O}$  хелат). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.37 с (6H,  $2\text{CH}_3$ ), 3.28 с (2H,  $\text{H}^1$ ), 6.63 с (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 7.43 д (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.54–7.93 м (6H<sub>аром</sub>), 11.64 ( $\text{NH}$  цикла). Найдено, %: С 73.32; Н 6.08; N 9.81.  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 73.45; Н 6.16; N 9.52. *M* 294.14.

**(Z)-3-{2,2-Диметил-2,3-дигидробензо[*f*]изохинолин-4(1*H*)-илиден}-4-морфолино-2,4-диоксобутанамид (3b)** получили аналогично амиду **3a** из 3.23 г (10 ммоль) соединения **2**. Выход 1.95 г (63%), жёлтые кристаллы, т.пл. 143–145°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3350 ( $\text{NH}$  амида), 3140 ( $\text{NH}$  хелат), 1640 и 1630 ( $2\text{C}=\text{O}$  амида), 1610 ( $\text{C}=\text{O}$  хелат). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.38 с (6H,  $2\text{CH}_3$ ), 3.38 с (2H,  $\text{H}^1$ ), 3.49–3.91 м (8H,  $4\text{CH}_2$ ), 5.43 д (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.18–8.09 м (6H<sub>аром</sub>), 11.68 ( $\text{NH}$  цикла). Найдено, %: С 67.68; Н 6.11; N 10.53.  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 67.80; Н 6.18; N 10.31. *M* 407.18.

**(Z)-3-{2,2-Диметил-2,3-дигидробензо[*f*]изохинолин-4(1*H*)-илиден}-1-морфолинопропан-1,2-дион (4a).** К 2.77 г (10 ммоль) соединения **1**, растворённого в 100 мл бензола, прибавляют 1.3 мл (15 ммоль) морфолина. При перемешивании в течение 5 мин ярко-красная окраска раствора исчезает. Далее поступают аналогично методике синтеза амида **3a**. Выход 2.47 г (68%), жёлтые кристаллы, т.пл. 161–162°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3140 ( $\text{NH}$  хелат), 1640 ( $\text{C}=\text{O}$  амида), 1615 ( $\text{C}=\text{O}$  хелат). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.47 с (6H,  $2\text{CH}_3$ ), 3.46 с (2H,  $\text{H}^1$ ), 3.56–3.78 м (8H,  $4\text{CH}_2$ ), 6.62 с (1H,  $\text{HC}=\text{}$ ), 7.28–8.11 м (8H<sub>аром</sub>), 11.62 ( $\text{NH}$  цикла). Найдено, %: С 72.37; Н 6.42; N 7.81.  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 72.50; Н 6.64; N 7.69. *M* 364.18.

**(E)-3-{2,2-Диметил-2,3-дигидробензо[*f*]изохинолин-4(1*H*)-илиден}-1,4-диморфолинобутан-1,2,4-трион (4b)** получили аналогично амиду

**4a** из 3.23 г (10 ммоль) амида **2** и 1.3 мл (15 ммоль) морфолина. Выход 2.72 г (57%), желтые кристаллы, т.пл. 137–139°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3120 (NH хелат), 1640 и 1635 ( $\text{C}=\text{O}$  амида), 1610 ( $\text{C}=\text{O}$  хелат). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.61 с (6H,  $2\text{CH}_3$ ), 3.48 с (2H,  $\text{H}^1$ ), 3.54–3.95 м (16H,  $8\text{CH}_2$ ), 7.53–8.15 м ( $8\text{H}_{\text{аром}}$ ), 12.11 (NH цикла). Найдено, %: C 67.73; H 6.41; N 8.92.  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$ . Вычислено, %: C 67.91; H 6.54; N 8.80. *M* 477.23.

**(Z)-3-{2,2-Диметил-2,3-дигидробензо[*f*]изохинолин-4(1H)-илиден}-2-оксо-N-фенилпропанамид (5a)**. Смесь 2.77 г (10 ммоль) соединения **1** и 1.0 мл (11 ммоль) анилина в 50 мл ледяной уксусной кислоты кипятили в течение 30 мин. Раствор охлаждали до 20°C, разбавляли 100 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывая 50 мл 25% раствора аммиака, а затем снова водой, сушили и перекристаллизовывали. Выход 1.92 г (52%), жёлтые кристаллы, т.пл. 196–197°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3380 (NH амида), 3130 (NH хелат), 1635 ( $\text{C}=\text{O}$  амида), 1610 ( $\text{C}=\text{O}$  хелат). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.50 с (6H,  $2\text{CH}_3$ ), 3.27 с (2H,  $\text{H}^1$ ), 6.24 с (1H,  $\text{HC}=\text{}$ ), 7.32–8.11 м ( $11\text{H}_{\text{аром}}$ ), 9.47 (NH амида), 11.72 с (NH цикла). Найдено, %: C 77.70; H 5.93; N 7.71.  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 77.81; H 5.99; N 7.56. *M* 370.17.

**(E)-3-{2,2-Диметил-2,3-дигидробензо[*f*]изохинолин-4(1H)-илиден}-4-морфолино-2,4-диоксо-N-фенилбутанамид (5b)** получили аналогично амиду **5a** из 3.23 г (10 ммоль) амида **2** и 1.0 мл (10 ммоль) анилина. Выход 2.22 г (46%), желтые кристаллы, т.пл. 152–153°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3380 (NH амида), 3120 (NH хелат), 1635 и 1630 ( $\text{C}=\text{O}$  амида), 1615 ( $\text{C}=\text{O}$  хелат). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.46 с (6H,  $2\text{CH}_3$ ), 3.38 с (2H,  $\text{H}^1$ ), 3.52–3.82 м (8H,  $4\text{CH}_2$ ), 7.14–8.07 м ( $11\text{H}_{\text{аром}}$ ), 9.36 с (NH амида), 12.67 (NH хелат). Найдено, %: C 71.94; H 5.95; N 8.74.  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 72.03; H 6.04; N 8.69. *M* 483.22.

**(Z)-3-{2,2-Диметил-2,3-дигидробензо[*f*]изохинолин-4(1H)-илиден}-N-(нафтален-1-ил)-2-оксо-пропанамид (5c)** получили аналогично амиду **5a** из 2.77 г (10 ммоль) амида **1** и 1.43 г (10 ммоль) 1-нафтиламина. Выход 2.74 г (65%), жёлтые кристаллы, т.пл. 211–212°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3210 (NH амида), 3120 (NH хелат), 1640 и 1630 ( $\text{C}=\text{O}$  амида), 1615 ( $\text{C}=\text{O}$  хелат). Спектр

ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.53 с (6H,  $2\text{CH}_3$ ), 3.40 с (2H,  $\text{H}^1$ ), 7.04 с ( $\text{HC}=\text{}$ ), 7.32–8.40 м ( $13\text{H}_{\text{аром}}$ ), 10.20 с (NH амида), 11.82 (NH хелат). Найдено, %: C 79.98; H 5.75; N 6.78.  $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 79.98; H 5.75; N 6.66. *M* 420.18.

**(E)-3-{2,2-Диметил-2,3-дигидробензо[*f*]изохинолин-4(1H)-илиден}-4-морфолино-N-(нафтален-1-ил)-2,4-диоксобутанамид (5d)** получили аналогично амиду **5a** из 3.23 г (10 ммоль) амида **2** и 1.43 г (10 ммоль) 1-нафтиламина. Выход 2.77 г (52%), желтые кристаллы, т.пл. 207–208°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3210 (NH амида), 3130 (NH хелат), 1635 и 1630 ( $\text{C}=\text{O}$  амида), 1615 ( $\text{C}=\text{O}$  хелат). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.47 с (6H,  $2\text{CH}_3$ ), 3.41 с (2H,  $\text{H}^1$ ), 3.61–3.80 м (8H,  $4\text{CH}_2$ ), 7.33–8.41 м ( $13\text{H}_{\text{аром}}$ ), 10.20 с (NH амида), 11.85 (NH хелат). Найдено, %: C 74.13; H 5.73; N 7.95.  $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 74.28; H 5.86; N 7.87. *M* 533.23.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В реакции 1-*R*-6,6-диметил-5,6-дигидробензо[*f*]пирроло[2,1-*a*]изохинолин-8,9-дионов с аммиаком, морфолином, анилином и 1-нафтиламином исходные дикарбонильные соединения выступают в качестве ацилирующих средств, реагируя с раскрытием диоксопирролинового цикла и образованием енаминокетамидов. Полученные амиды можно рассматривать в качестве потенциальных биологически активных соединений. Метод оправдан, т.к. в результате образуются молекулы, имеющие в своей структуре два фармакологически активных фрагмента: изохинолиновый цикл и амидные группы. С учётом наличия в их молекуле химически активных фрагментов (фрагмент енамина, карбонильные группы) их также можно использовать в качестве синтонов для дальнейших химических превращений.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2022 год.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Михайловский Александр Георгиевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5104-4877>

Перетягин Дмитрий Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2143-0010>

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Польшгалова Н.Н., Михайловский А.Г. *ХТС*. **2005**, *14*, 1378–1382. [Polygalova N.N., Mikhailovskii A.G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, *41*, 1173–1177.] doi 10.1007/s10593-005-0298-x
2. Польшгалова Н.Н., Михайловский А.Г. *ХТС*. **2005**, *41*, 1383–1387. [Polygalova N.N., Mikhailovskii A.G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, *41*, 1178–1182.] doi 10.1007/s10593-005-0299-9
3. Польшгалова Н.Н., Михайловский А.Г. *ХТС*. **2004**, *40*, 1403–1404. [Polygalova N.N., Mikhailovskii A.G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40*, 1220–1221.] doi 10.1023/b:cohc.0000048300.55262.cd
4. Сурикова О.В., Михайловский А.Г., Александрова Г.А., Кирьянова И.Н., Вахрин М.И. *Хим.-фарм. ж.* **2010**, *44*, 10–12. [Surikova O.V., Mikhailovskii A.G., Aleksandrova G.A., Kiryanova I.N., Vakhnin M.I. *Pharm.Chem. J.* **2010**, *44*, 58–60.] doi 10.1007/s11094-010-0397-6
5. Михайловский А.Г., Сурикова О.В., Чугайнов П.А., Вахрин М.И. *ХТС*. **2013**, *49*, 1046–1051. [Mikhailovskii A.G., Surikova O.V., Chugainov P.A., Vakhnin M.I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 974–979.] doi 10.1007/s10593-013-1334-x
6. Михайловский А.Г., Юсов А.С., Гашкова О.В. *ЖОрХ*. **2016**, *52*, 240–244. [Mikhailovskii A.G., Yusov A.S., Gashkova O.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 223–227.] doi 10.1134/s1070428016020111
7. Сурикова О.В., Михайловский А.Г., Польшгалова Н.Н., Вахрин М.И. *ЖОрХ*. **2008**, *44*, 852–856. [Surikova O.V., Mikhailovskii A.G., Polygalova N.N., Vakhnin M.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 840–844.] doi 10.1134/s1070428008060109
8. Михайловский А.Г., Декаприлевич М.О. *ХТС*. **1998**, *34*, 1111–1117. [Mikhailovskii A.G., Dekaprilevich M.O. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1998**, *34*, 957–963.] doi 10.1007/BF02311333
9. Михайловский А.Г., Юсов А.С., Гашкова О.В. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 1207–1210. [Mikhailovskii A.G., Yusov A.S., Gashkova O.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 1222–1225.] doi 10.1134/s1070428017080103
10. Михайловский А.Г., Перетягин Д.А., Дмитриев М.В. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 729–736. [Mikhailovskii A.G., Peretyagin D.A., Dmitriev M.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 633–639.] doi 10.1134/S1070428019050087
11. Александров Б.Б., Шкляев В.С., Шкляев Ю.В. *ХТС*. **1992**, *28*, 373–374. [Aleksandrov B.B., Shklyayev V.S., Shklyayev Yu.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1992**, *28*, 314–315.] doi 10.1007/BF00529376

# Synthesis and Properties for Enaminoketoamides of 2,2-Dimethyl-2,3-dihydrobenzo[*f*]isoquinoline series

A. G. Mikhailovskii\* and D. A. Peretyagin

*Perm State Pharmaceutical Academy, ul. Plevaya, 2, Perm, 614990 Russia*

*\*e-mail: neorghim@pfa.ru*

Received October 27, 2022; revised November 11, 2022; accepted November 12, 2022

The reaction of 1-R-6,6-dimethyl-5,6-dihydrobenzo[*f*]pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline-8,9-diones (R = H, morpholinocarbonyl) with ammonia, morpholine, aniline and 1-naphthylamine proceeds with opening of dioxopyrroline cycle and forming enaminoketoamides. The conditions of reaction depends on the nature of nucleophile: ammonia and morpholine readily react at 20°C, the reaction with aromatic amines requires reflux in glacial acetic acid.

**Keywords:** 1-R-6,6-dimethyl-5,6-dihydrobenzo[*f*]pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline-8,9-diones, reaction with amines, opening of dioxopyrroline cycle, dependence on nature of nucleophile, enaminoketoamides

УДК 547.661

## ПРЕВРАЩЕНИЯ 2-(1-ХЛОРЕТЕНИЛ)НАФТАЛИНА В ПРИСУТСТВИИ НАНОЧАСТИЦ Pd(0) НА СТЕКЛЯННОЙ ПОДЛОЖКЕ

© 2023 г. М. С. Мохаммед<sup>a</sup>, И. С. Ковалев<sup>a</sup>, Н. Н. Волкова<sup>a</sup>, Г. В. Зырянов<sup>a, b, \*</sup>,  
Б. Ч. Рану<sup>a, c</sup>, О. Н. Чупахин<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»,  
Россия, 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19

<sup>b</sup> ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН» (ИОС УрО РАН),  
Россия, 620137 Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22/20

<sup>c</sup> School of Chemical Sciences, Indian Association for the Cultivation of Science, India, 700032 Kolkata  
\*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

Поступила в редакцию 01.02.2023 г.

После доработки 12.02.2023 г.

Принята к публикации 13.02.2023 г.

При попытке получить 2-этинилнафталин из 2-(1-хлорэтенил)нафталина в стеклянном реакторе, содержащем на внутренней поверхности стенок следы палладиевой черни, получены продукты гомо- и кросс-сочетания. Продукты реакции охарактеризованы ГХМС методом.

**Ключевые слова:** наночастицы Pd(0), гомо-сочетание, кросс-сочетание, реакция Хека, реакция Соно-гаширы, реакция Фаворского–Шостаковского

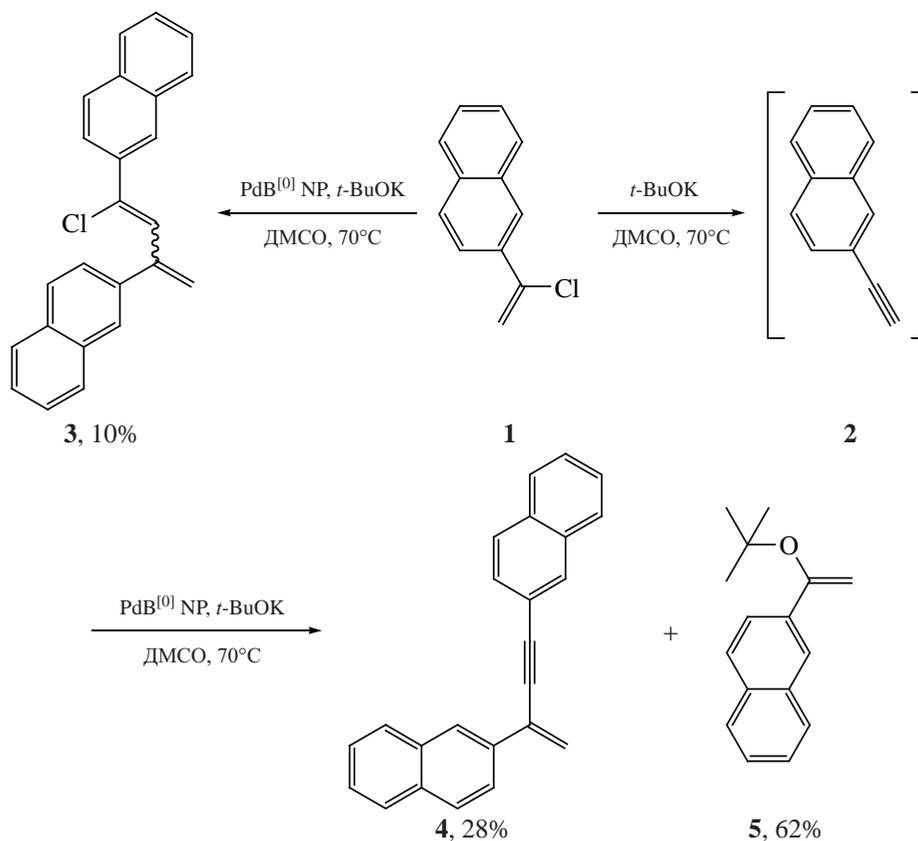
**DOI:** 10.31857/S0514749223070091, **EDN:** НТПРВН

В метал-катализируемых процессах повышение активности катализатора важно для уменьшения его загрузки, вплоть до следовых количеств, успешно катализирующих целевую реакцию [1]. Так, в статье [2] описано использование модифицированного серой стеклянной поверхности с закрепленными наночастицами палладия для использования в катализе многократно-повторяемого кросс-сочетания по Сузуки, причем поверхность катализатора содержала  $116 \pm 18$  мкг палладия. В наиболее типичном случае при многократном использовании одной и той же стеклянной посуды для реакций кросс-сочетания метал-катализируемая реакция легко протекает даже в отсутствие внешнего катализатора, так как следовое количество каталитически-активных частиц, например, нано-Pd(0) как наиболее типичного для реакций кросс-сочетания,

все еще удерживается на внутренней поверхности стекла. В идеальном случае стекло может выступать в качестве подложки для иммобилизации катализаторов на основе переходных металлов [3].

Нами была предпринята попытка получить 2-этинилнафталин (**2**) из 2-(1-хлорэтенил)нафталина (**1**) в стандартных условиях реакции дегидрогалогенирования (*трет*-бутоксид калия в ДМСО при 90°C) (схема 1). Неожиданно, мы обнаружили несколько продуктов реакции, среди которых, по данным ГХМС целевой продукт **2** не был обнаружен. Однако в составе продуктов был обнаружен продукт кросс-сочетания по Хеку (*Z,E*)-2,2'-(1-хлоробута-1,3-диен-1,3-диил)динафталин (**3**). Очевидно, что данная побочная реакция произошла из-за присутствия на внутренней поверхности

Схема 1



сти стекла колбы nano-частиц палладия (0), так как ранее в данной колбе проводились реакции кросс-сочетания с использованием тетракис(трифенилфосфин)Pd(0). Приведенные выше факты побудили нас исследовать некоторые превращения 2-(1-хлорэтилен)нафталина (1) в присутствии наночастиц-Pd(0) на стеклянной подложке, полученного как описано ранее [4]. Так, соединение (1) вместо ожидаемого продукта 2 приводило к продуктам 3, 4, а также продукту 5, структура которых была доказана методами ЯМР <sup>1</sup>H и ГХМС.

Наблюдаемые превращения можно объяснить протекающими в реакционной массе реакциями Pd-катализируемого гомо-сочетания соединения 1 по Хеку (продукт 3), а также реакцией кросс-сочетания Соногаширы (продукт 4) генерированного *in situ* 2-нафтилацетилена (3) [5]. Образование эфира 5 можно объяснить протеканием реакции Фаворского–Шостаковского [6] между 2 и *t*-BuOK, взятом в избытке.

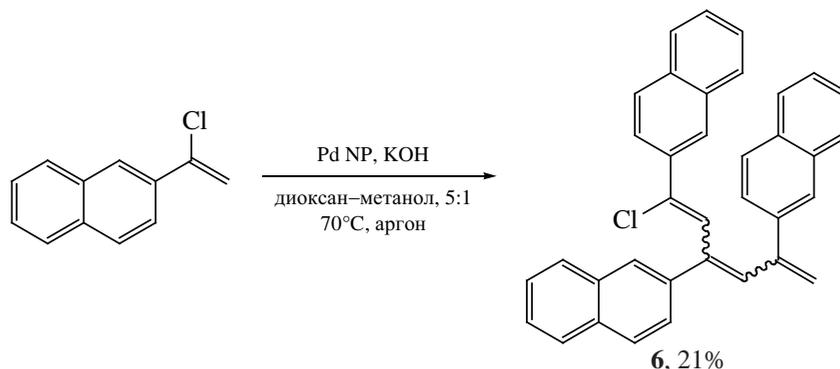
Нами была предпринята попытка провести реакцию с 1 в измененных условиях, для чего ис-

пользовался тот же стеклянный реактор, в качестве растворителя смесь (диоксан–метанол, 5:1, объемн.), в качестве основания твердая КОН. Реакция проводилась в атмосфере аргона при нагревании до 70°C. Смесь продуктов реакции выпала в виде масла. Реакционная масса была разбавлена водой и проэкстрагирована этилацетатом. Экстракт был исследован ГХМС методом. В результате были обнаружены два продукта превращения по Хеку, уже известный нам продукт 3 (*m/z* 340), а также продукт более глубокого превращения, а именно 2,2',2''-(1-хлорогекса-1,3,5-триен-1,3,5-триил)тринафталин (6) (*m/z* 492) (схема 2).

**2,2'-(1-Хлорбута-1,3-диен-1,3-диил)динафталин (3).** Выход 72%. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 5.23 с (1H, CH<sub>2</sub>), 5.47 с (1H, CH<sub>2</sub>), 7.28 с (1H), 7.46–7.83 м (7H), 7.96 м (2H), 8.10–8.27 м (4H), 8.35 с (1H). Масс-спектр (EI-MS), *m/z* (*I*, %): 340 (43) [*M*]<sup>+</sup>.

**2,2-(Бут-3-ен-1-ин-1,3-диил)динафталин (4).** Выход 28%. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 5.52 с (1H, CH<sub>2</sub>), 5.75 с (1H, CH<sub>2</sub>), 7.24–7.75 м (7H),

Схема 2



7.87–8.15 м (6H), 8.22 с (1H). Масс-спектр (EI-MS),  $m/z$  ( $I$ , %): 304 (100) [ $M$ ]<sup>+</sup>.

**2-[1-(*трет*-Бутокс)винил]нафталин (5).** Выход 62%. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.28 с [9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 4.31 с (1H, CH<sub>2</sub>), 4.40 с (1H, CH<sub>2</sub>), 7.51–8.15 м (6H), 8.23 с (1H). Масс-спектр (EI-MS),  $m/z$  ( $I$ , %): 226 (12) [ $M$ ]<sup>+</sup>.

**2,2',2''-(1-Хлоргекса-1,3,5-триен-1,3,5-триил)тринафталин (6).** Выход 21%. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 4.89 с (1H, CH<sub>2</sub>), 5.63 с (1H, CH<sub>2</sub>), 6.81 с (1H), 7.15 с (1H), 7.43–7.73 м (9H), 7.85–7.96 м (5H), 8.10–8.32 м (6H), 8.60 с (1H). Масс-спектр (EI-MS),  $m/z$  ( $I$ , %): 492 (63) [ $M$ ]<sup>+</sup>.

Исходные вещества были синтезированы по известным методикам, остальные исходные материалы коммерчески доступны. ТСХ анализ был выполнен на пластинках Merck silica gel 60 F<sub>254</sub> с применением УФ-света. Колоночная хроматография была проведена с использованием силикагеля Merck silica gel 60. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H были записаны на приборе Bruker DRX-400. Масс-спектры электронного удара записаны на приборе Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проделанной работы нами установлено, что в присутствии наночастиц Pd(0) в условиях реакции дегидрогалогенирования 2-(1-хлорэтинил)нафталин превращается в продукты гомо- и кросс-сочетания по Хеку и Соногашире в зависимости от условий проведения реакции и используемого основания. При использовании *трет*-бутоксид калия также наблюдалась побочная реакция Фаворского-Шостаковского с участием промежу-

точно-образующегося 2-этинилнафталина с образованием 2-[1-(*трет*-бутокс)винил]нафталина.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-1118 от 29 июня 2022 г.).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Зырянов Григорий Васильевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9692-2346>

Чупахин Олег Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1672-2476>

Ковалев Игорь Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0537-3274>

Волкова Наталья Николаевна, <https://orcid.org/0000-0003-3252-184X>

Рану Бриндабан Чандра, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9020-1401>

Мохаммед Мохаммед Самир Мохаммед, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0038-3040>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Li X., Zhang J., Zhao X., Zhao Y., Li F., Li T., Wang D. *Nanoscale*. **2014**, *6*, 6473–6477. doi 10.1039/c4nr01136h
- Xiao M., Hoshiya N., Fujiki K., Honma T., Tameno Y., Shuto S., Fujioka H., Arisawa M. *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, *64*, 1154–1160. doi 10.1248/cpb.c16-00261

3. Elhage A., Wang B., Marina N., Marin M.L., Cruz M., Lanterna A.E., Scaiano J.C. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 6844–6852. doi 10.1039/c8sc02115e
4. Nishiwaki N., Mori Y., Fukuoka E., Asahara H., Hirao S., Sawayama J., Saigo K., Konishi T., Shimoda M. *Chem. Phys. Lett.* **2014**, *608*, 340–343. doi 10.1016/j.cplett.2014.06.005
5. Trost B.M., Sorum M.T., Chan C., Harms A.E., Rüh-ter G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 698–708. doi 10.1021/ja9624937
6. Shostakovskii M.F., Trofimov B.A., Atavin A.S., Lavrov V.I. *Russ. Chem. Rev.* **1968**, *37*, 907–919. doi 10.1070/rc1968v037n11abeh001713

## Transformations of 2-(1-Chloroethenyl)naphthalene in the Presence of Pd(0) Nanoparticles on a Glass Substrate

M. S. Mohammed<sup>a</sup>, I. S. Kovalev<sup>a</sup>, N. N. Volkova<sup>a</sup>, G. V. Zyryanov<sup>a, b, \*</sup>,  
B. C. Ranu<sup>a, c</sup>, and O. N. Chupakhin<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> Ural Federal University named after B.N. Yeltsin, ul. Mira, 19, Yekaterinburg, 620002 Russia

<sup>b</sup> I.Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,  
ul. S. Kovalevskoy, 22/20, Yekaterinburg, 620137 Russia

<sup>c</sup> School of Chemical Sciences, Indian Association for the Cultivation of Science, Jadavpur, Kolkata 700032, India  
\*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

Received February 1, 2023; revised February 12, 2023; accepted February 13, 2023

Homo- and cross-coupling products were obtained in an attempt to obtain 2-ethynyl-naphthalene from 2-(1-chloroethenyl)naphthalene in a glass reactor contaminated with palladium black nanoparticles on the inner wall. The structure of reaction products was characterized by the GC-MS method.

**Keywords:** Pd(0) nanoparticles, homo-coupling, cross-coupling, Heck reaction, Sonogashira reaction, Favorsky-Shostakovsky reaction

УДК 547.38; 547.333.1

## *para*-ЗАМЕЩЕННЫЕ АНИЛИНЫ В РЕАКЦИЯХ С СОЛЯМИ ТРОПИЛИЯ И ДИБЕНЗОСУБЕРЕНОЛОМ

© 2023 г. Т. А. Акентьева\*, С. Н. Жакова

ФГБОУ ВО «Пермский государственный аграрно-технологический университет им. академика Д.Н. Прянишникова»,  
Россия, 614990 Пермь, ул. Петропавловская, 23  
\*e-mail: akentjeva-perm@yandex.ru

Поступила в редакцию 30.05.2022 г.

После доработки 11.06.2022 г.

Принята к публикации 12.06.2022 г.

Изучены особенности взаимодействия *para*-замещенных анилинов с солями тропилия и дибензосуберенолом. Взаимодействием *para*-замещенных анилинов с солями тропилия (перхлоратом или тетрафторборатом) в среде этанола или тетрагидрофурана вместо ожидаемых *орто*-тропилированных анилинов были получены соответствующие азометины. Цикл тропилидена (1,3,5-циклогептариеновый цикл) подвергся бензилиденовому сужению по причине повышения температуры в ходе химической реакции. Структурно-родственный цикл тропилидена – дибензосуберен – можно ввести в *орто*-положение *para*-замещенных анилинов с образованием устойчивых *орто*-продуктов. Дибензосуберен в кислой среде способен взаимодействовать с этанолом с образованием простого эфира.

**Ключевые слова:** соли тропилия, тетрафторборат тропилия, перхлорат тропилия, *para*-замещенные анилины, бензилиденовое сужение 1,3,5-циклогептариенового цикла, дибензосуберен, имидазол

**DOI:** 10.31857/S0514749223070108, **EDN:** HTSEXS

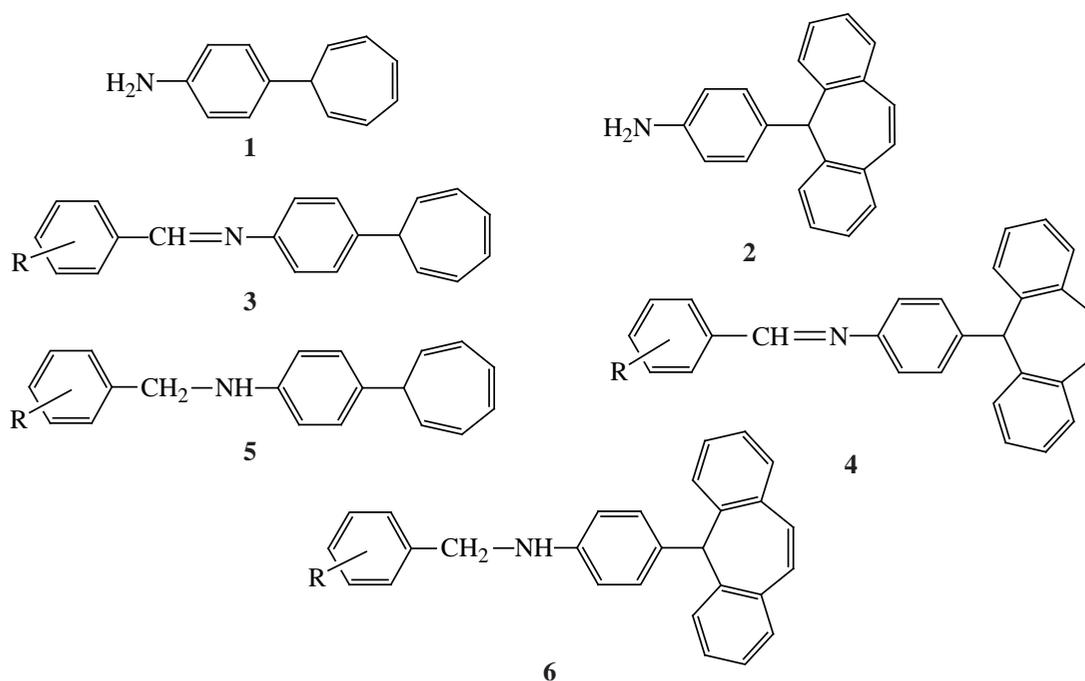
В проведенных ранее исследованиях [1–6] показано, что структурные аналоги 1,3,5-циклогептатриен (тропилиден) и 5*H*-дibenzo[*a,d*]циклогептен (дibenзосуберен) способны образовывать однотипные структуры **1–6** с анилином, вторичными ароматическими аминами и азометинами (см. рисунок), однако с *para*-замещенными анилинами синтезировать ряд *орто*-продуктов не удалось.

Возможность получения *орто*-замещенного продукта ранее была показана при взаимодействии *para*-броманилина с дибензосуберенолом [6], при этом введение цикла тропилидена сопровождается образованием изомеров. Так, был описан синтез *орто*-тропилированного анилина **9** [7] при взаимодействии *para*-толуидина **7a** с этокси-тропилиденом **8**, который в процессе выделения в

ходе дистилляции подвергается изомеризации до соединения **10** (схема 1).

Целью работы было изучение взаимодействия *para*-замещенных анилинов с солями тропилия и дибензосуберенолом, а также получение *орто*-тропилированных анилинов.

Взаимодействие катиона тропилия с *para*-замещенными анилинами сопровождается бензилиденовым сужением 1,3,5-циклогептариенового цикла и образованием азометинов вместо ожидаемых *орто*-тропилированных продуктов. Исследовали влияние донорных (OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>) или акцепторных (Br, NO<sub>2</sub>) заместителей в анилинах, противоиона в соли тропилия и растворителя. Ни в одном из изученных случаев не были получены ожидаемые *орто*-продукты. Так, при взаимодействии тетрафторбората тропилия **11a** с *para*-за-



**3–6**, R = CH<sub>3</sub> (a), Br (b), NO<sub>2</sub> (c), OCH<sub>3</sub> (d).

1. 4-(7-Циклогепта-1,3,5-триенил)анилин (тропилированный анилин).
2. 4-(5*H*-Дибензо[*a,d*]циклогептен-5-ил)анилин.
3. *N*-Арилметил-4<sup>1</sup>-(7-циклогепта-1,3,5-триенил)анилины.
4. *N*-Арилметил-4<sup>1</sup>-(5*H*-дибензо[*a,d*]циклогептен-5-ил)анилины.
5. *N*-Арилметил-4<sup>1</sup>-(7-циклогепта-1,3,5-триенил)анилины.
6. *N*-Арилметил-4<sup>1</sup>-(5*H*-дибензо[*a,d*]циклогептен-5-ил)анилины.

Амины и азометины с фрагментами тропиленда и дибензосуверена

мещенными ариламинами **7a–d** при соотношении исходных реагентов амин–тетрафторборат тропилия 1:1 были выделены соответствующие азометины – *N*-бензилиден-4-метиланилин (**12a**), *N*-бензилиден-4-броманилин (**12b**), *N*-бензилиден-

4-нитроанилин (**12c**), *N*-бензилиден-4-метоксианилин (**12d**) с высоким выходом от 70–89% (схема 2).

Попытка использовать имидазол в качестве «перевозчика» (схема 3) для получения целевых

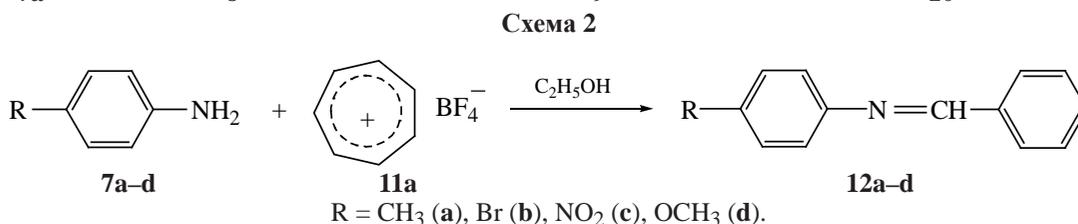
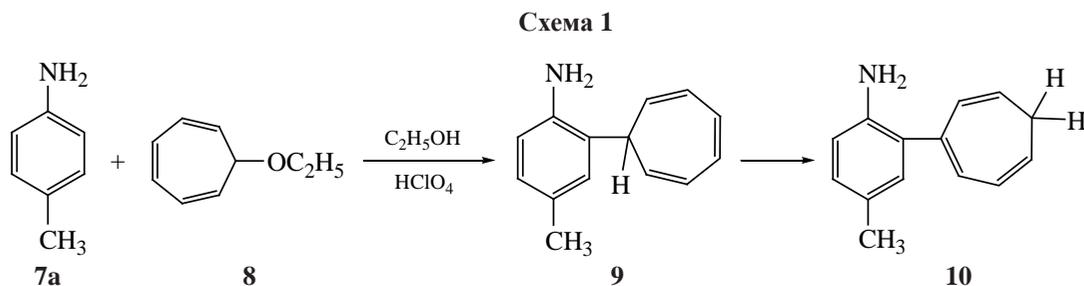
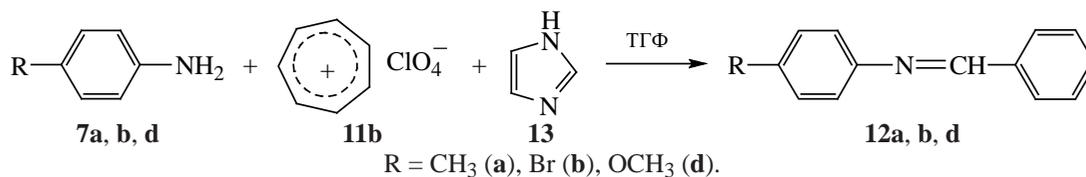


Схема 3



*орто*-продуктов оказалась безуспешной. Так, при взаимодействии перхлората тропилия **11b** с ариламинами **7a, b, d** в среде ТГФ в присутствии активатора имидазола **13** при использовании исходных реагентов амин–перхлорат тропилия–имидазол в соотношении 1:1:0,5 выделены с высоким выходом азометины **12a, b, d** (от 70 до 87%) (схема 3).

Можно предположить, что бензилиденовое сужение цикла тропилидена происходит в результате повышения температуры в ходе химической реакции, факт сужения цикла тропилидена подтверждается рядом исследований [8–13].

В отличие от цикла тропилидена, фрагмент дибензосуберена удается ввести в *орто*-положение

замещенных анилинов (схема 4), однако препаративное выделение целевых продуктов усложняется процессом диспропорционирования дибензосуберенола **14**. По данным хроматомасс-спектрологии процесс диспропорционирования сопровождается образованием дибензосуберенона **16** и дибензосуберена **17**, что затрудняет выделение соединений **15a, c, d**.

Диспропорционирование дибензосуберенола удалось существенно снизить при использовании смешанного растворителя – смеси уксусной кислоты и этанола в соотношении 1:1,5. Установлено, что при взаимодействии аминов **7a–d** образуются преимущественно 2 вещества – ожидаемый *орто*-продукт **15a–d** и простой эфир **18** (схема 5).

Схема 4

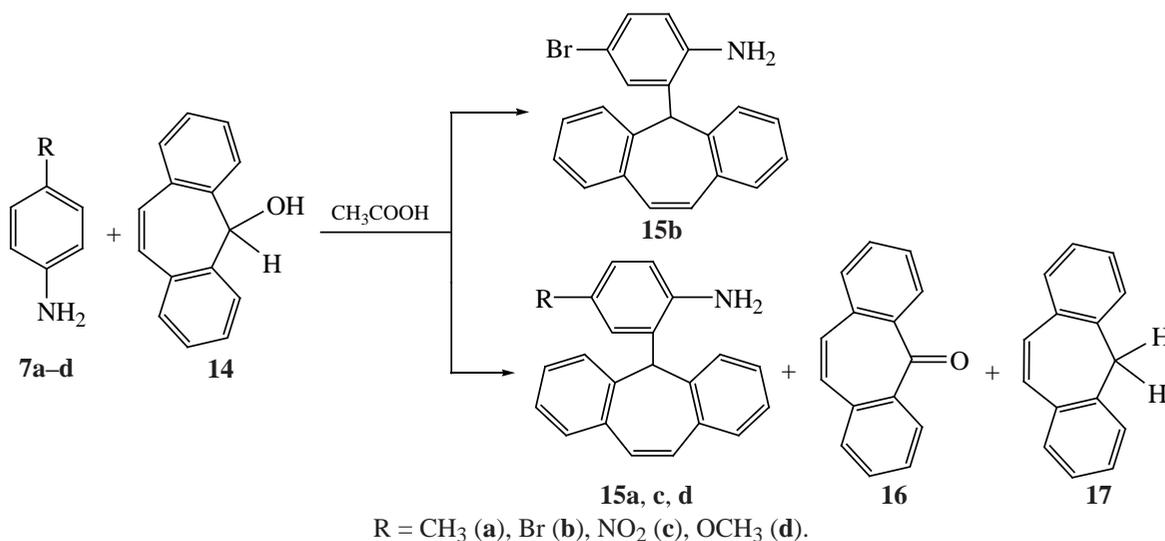
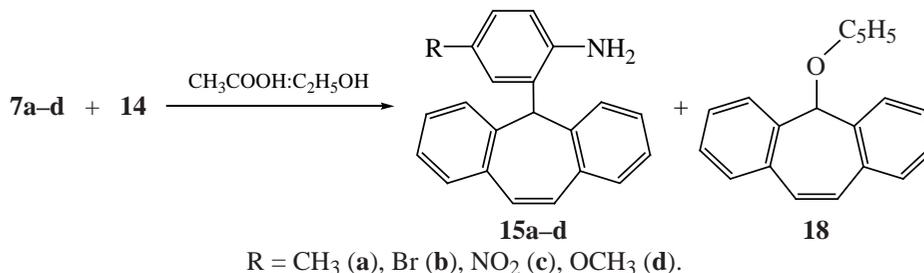


Схема 5



Препаративно выделить с высоким выходом 80% удалось только 4-бром-2-(5*H*-добензо[*a,d*]-циклогептен-5-ил)анилин **15b**. Вещества **15a**, **c**, **d** были определены только в реакционной массе по данным хроматомасс-спектров (соединение **15a** – 12%, соединение **15c** – 10%, соединение **15d** – 36%).

Соединение **18** также получено в результате «холостого опыта» при кратковременном нагреве дибензосуберенола 14 в смешанном растворителе (уксусная кислота – этанол, 1:1.5), выход составил 83%.

**5-Этоксиг-4-(5*H*-добензо[*a,d*]-циклогептен) (18)**. К 0.42 г (2 ммоль) дибензосуберенола прибавляли 3 мл ледяной уксусной кислоты и 4.5 мл 95%-ного этанола, смесь перемешивали, нагревали в течение 5 минут, охлаждали, разбавляли водой, нейтрализовали 25%-ным аммиаком до pH 7.0. Выпавшие кристаллы отделяли и перекристаллизовывали из гексана. Выход 0.40 г (83%). Белые кристаллы, т.пл. 96–97°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.34 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.61 с (2H, OCH<sub>2</sub>), 7.12–7.35 м (11H, C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub> %): 236 (40) [M]<sup>+</sup>, 207 (6), 191 (100). Найдено, %: C 86.28; H 6.58. C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O. Вычислено, %: C 86.41; H 6.82.

Физические константы и спектры соединений **12a–d** и **15b** соответствуют приведенным в литературе [6, 10, 14, 15].

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H зарегистрированы на приборе Mercury 300 (300 МГц) (фирма Varian, США), внутренний стандарт ГМДС. Хроматомасс-спектры получены на приборе Agilent Technologies 6890N/5975B, колонка HP-5ms (30×0.25 мм, 0.25 мкм, газ носитель – гелий, ионизация электронным ударом 70 эВ, температура термостата колонки 100°C). Температура испарителя – 290°C. Дибензосуберенон брали в готовом виде (98%, компания, Mikromol, Великобритания). Элементный анализ проведен на анализаторе углерода, водорода, азота и серы CHNS-932 (LECO Corporation, США).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе тропилирования *para*-анилинов солями тропилия установлено бензилиденовое сужение цикла тропилидена. Результат тропилирования

*para*-анилинов при комнатной температуре не зависит от таких факторов как эффект заместителя, наличие противоиона в соли тропилия или наличие активатора. Сужение цикла тропилидена в исследуемых условиях происходит в результате повышения температуры в ходе химической реакции. Установлено, что взаимодействие дибензосуберенола с *para*-замещенными анилинами в уксусной кислоте сопровождается образованием продуктов диспропорционирования дибензосуберенола, что мешает препаративному выделению орто-продуктов – 4-арил-2-(5*H*-добензо[*a,d*]-циклогептен-5-ил)анилинов. Реакция дибензосуберенола с арилами зависит от растворителя. При использовании смешанного растворителя (уксусная кислота–этанол), наряду с орто-продуктом, образуется простой эфир 5-этоксиг-5*H*-добензо[*a,d*]-циклогептен.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность за оказание консультационной помощи профессору кафедры общей химии ФГБОУ ВО «Пермский государственный аграрно-технологический университет имени академика Д.Н. Прянишникова» д.х.н. Л.П. Юнниковой.

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках технологического проекта Пермского НОЦ мирового уровня «Рациональное недропользование» «Инновационные химические, медицинские и фармацевтические технологии».

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Акентьева Татьяна Анатольевна <https://orcid.org/0009-0004-5768-9336>

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Юнникова Л.П., Лихарева Ю.Е., Эсенбаева В.В. *ЖОХ*. **2019**, 89, 1462–1466. [Yunnikova L.P., Likhareva Y.E., Esenbaeva V.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, 89, 1927–1930.] doi 10.1134/S0044460X1909021X
2. Юнникова Л.П., Лихарева Ю.Е., Баландина С.Ю. *Изв. Вузов. Сер. Хим. и хим. технол.* **2019**, 62, 79–84. [Yunnikova L.P., Likhareva Y.E., Balandina S.Yu. *Izv.*

- Vuzov, Ser. Khim. i Khim. Tekhnol.* **2019**, 62, 79–84.] doi 10.6060/ivkkt.20196202.5751
3. Эсенбаева В.В., Юнникова Л.П., Кудаярова Т.В., Данилова Е.А. *ЖОХ.* **2018**, 88, 2087–2090. [Esenbaeva V.V., Yunnikova L.P., Kudayarova T.V., Danilova E.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, 88, 2691–2694.] doi 10.1134/S0044460X18120235
  4. Юнникова Л.П., Эсенбаева В.В. *ЖОрХ.* **2018**, 54, 1015–1018. [Yunnikova L.P., Esenbaeva V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 1018–1022]. doi 10.1134/S1070428018070084
  5. Yunnikova L.P., Esenbaeva V.V., Shklyayeva E.V. *Izv. Vuzov, Khim. i Khim. Tekhnol.* **2018**, 61, 48–52. doi 10.6060/ivkkt.20186108.5817
  6. Юнникова Л.П., Акентьева Т.А., Александрова Г.А., Михайлова Л.А., Елисеев С.Л. *Хим.-фарм. ж.* **2014**, 48, 26–29. [Yunnikova L.P., Akent'eva T.A., Aleksandrova G.A., Mikhailova L.A., Eliseev S.L. *Pharm. Chem. J.* **2014**, 48, 22–25.] doi 10.1007/s11094-014-1038-2
  7. Takase K., Asao T., Hirata N.A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, 41, 3027.
  8. Föhlisch B., Haug E. *Chem. Ber.* **1971**, 104, 2324–2337.
  9. Harrison A.G., Honnen L.R., Dauben H.J. Jr., Lossing F.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5593–5598. doi 10.1021/ja01506a008
  10. Katsumi E., Etsuro S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, 42, 2693–2694. doi 10.1246/bcsj.42.2693
  11. Blair J.A., Tate C.J. *J. Chem. Soc. (C)*. **1971**, 1592–1596.
  12. Johnson B.F.G., Lewis J., McArdle P., Randall G.L.P. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1972**, 4, 456–462. doi 10.1039/DT9720000456
  13. Woods W.G. *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 110–112. doi 10.1021/jo01095a617
  14. Billman J.H., Diesing A.C. *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 1068–1070. doi 10.1021/jo01360a019
  15. Nozomu E. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1961**, 34, 1151–1158. doi 10.1246/bcsj.34.1151

## ***para*-Substituted Anilines in Reactions with Tropylium Salts and Dibenzosuberone**

**T. A. Akent'eva\* and S. N. Zhakova**

*Perm State Agro-Technological University Named after Academician D.N. Pryanishnikov  
ul. Petropavlovskaya, 23, Perm, 614000 Russia  
\*e-mail: akentjeva-perm@yandex.ru*

Received May 30, 2022; revised June 11, 2022; accepted June 12, 2022

The features of the interaction of *para*-substituted anilines with tropylium salts and dibenzosuberone have been studied. By the interaction of *para*-substituted anilines with tropylium salts (perchlorate or tetrafluoroborate) in an ethanol or tetrahydrofuran medium, the corresponding azomethines were obtained instead of the expected *ortho*-tropyliated anilines. The tropylium cycle (1,3,5-cycloheptatriene cycle) underwent benzilidene narrowing due to an increase in temperature during a chemical reaction. The structurally related tropylium - dibenzosuberone cycle can be introduced into the *ortho* position of *para*-substituted anilines to form stable *ortho* products. Dibenzosuberone in an acidic environment is able to interact with ethanol to form an ether.

**Keywords:** tropylium salts, tropylium tetrafluoroborate, tropylium perchlorate, *para*-substituted anilines, benzilidene contraction of the 1,3,5-cycloheptatriene ring, dibenzosuberone, imidazole

УДК 547.828, 547.791.8

## ПРЯМОЕ КРОСС-ДЕГИДРОГЕНАТИВНОЕ C–N-СОЧЕТАНИЕ ФЕНАНТРИДИНА С 1*H*-БЕНЗОТРИАЗОЛОМ

© 2023 г. А. А. Акулов<sup>a</sup>, А. А. Першин<sup>a</sup>, Д. С. Копчук<sup>a,b</sup>, М. В. Вараксин<sup>a,b</sup>,  
Г. В. Зырянов<sup>a,b,\*</sup>, О. Н. Чупахин<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»,  
Россия, 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19

<sup>b</sup> ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН» (ИОС УрО РАН),  
Россия, 620990 Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22

\*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

Поступила в редакцию 13.08.2022 г.

После доработки 24.08.2022 г.

Принята к публикации 25.08.2022 г.

Разработан подход к прямой C(*sp*<sup>2</sup>)-N-функционализации фенантридина остатком 1*H*-бензотриазола, осуществляемый в присутствии реактива Selectfluor® и приводящий к образованию C(*sp*<sup>2</sup>)-N-связи. Описанная в настоящем сообщении методика позволяет одностадийно и с использованием коммерчески доступных субстратов и реагентов получить α-(1*H*-бензотриазол-1-ил)фенантридин, являющийся ценным синтоном для дальнейших химических превращений.

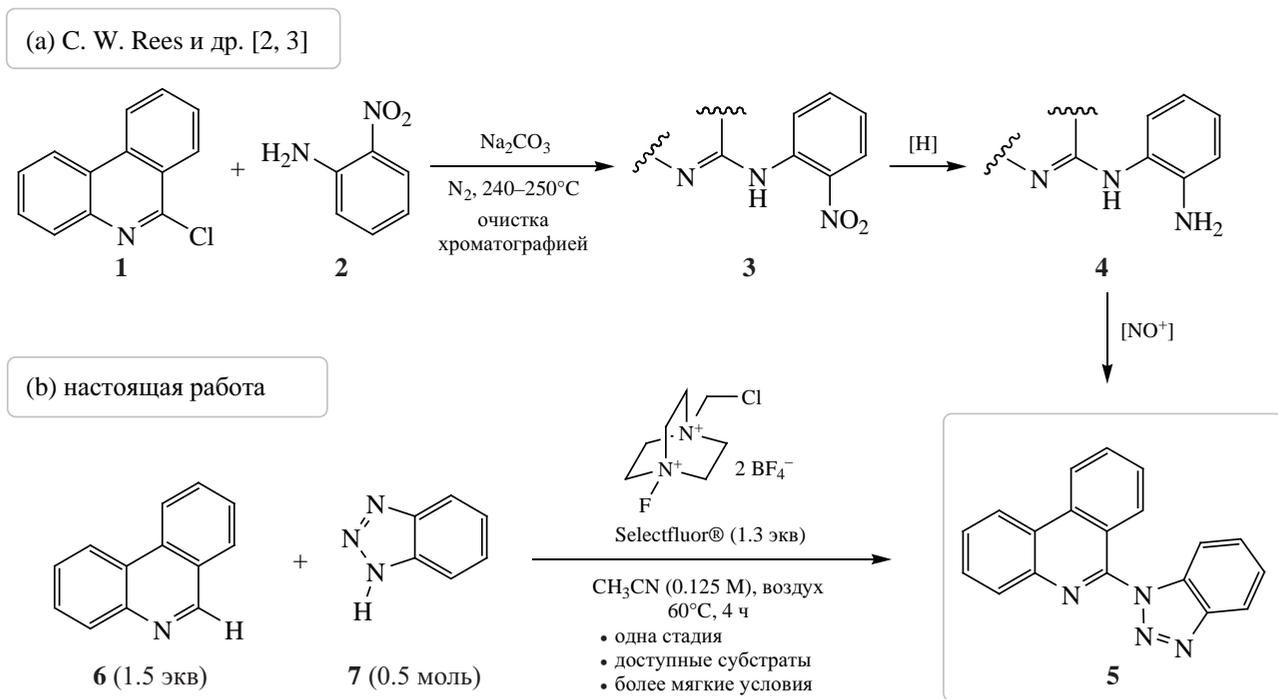
**Ключевые слова:** фенантридин, бензотриазол, C–N-функционализация, Selectfluor®, кросс-дегидрогенирование

**DOI:** 10.31857/S051474922307011X, **EDN:** НТВНВХ

Полициклические азины представляют класс соединений с расширенной системой π-сопряжения, проявляющий широкий спектр полезных с практической точки зрения свойств, в том числе благодаря своим фотофизическим и электрохимическим характеристикам, а также способности к комплексообразованию с переходными металлами [1]. Особое место среди таких структур занимают производные фенантридина (бензо[с]хинолина), выделяющиеся, прежде всего, в силу своей способности к интеркаляции нуклеиновых кислот и, вследствие этого, нашедшие применение в качестве флуоресцентных зондов, используемых в *in vivo*-диагностике для определения жизнеспособности клеток [2]. В этой связи, разработка методов синтеза новых производных фенантриди-

на, а также усовершенствование подходов к уже известным соединениям вызывают предметный интерес. Направленное же внедрение в структуру фенантридина (бенз)азольного заместителя может, в свою очередь, как улучшить координационные свойства соединения за счет появления в молекуле дополнительного координационного центра, так и получить ценный субстрат для иных химических трансформаций, например, для реакций внутримолекулярной циклизации.

Ранее описанный в литературе метод синтеза азол-1-ил-замещенного фенантридина [3, 4] (схема 1, а) предполагает его получение в три стадии из коммерчески малодоступного б-хлорфенантридина (**1**) путем нуклеофильного *inco*-замещения атома галогена на остаток *o*-нитроанили-

Схема 1. Подходы к синтезу 6-(1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)фенантридина (**5**)

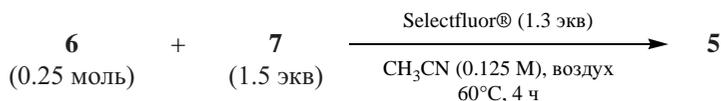
на (**2**) с последующими восстановлением полученного нитропроизводного **3** до амина **4** и замыканием триазольного цикла за счет диазотирования вновь образованной аминогруппы. Опираясь на процессы прямой C–H-функционализации, как перспективной синтетической методологии [5], мы осуществили одностадийный синтез 1,2,3-триазол-замещенного фенантридина **5** с использованием прямого C–N-сочетания между коммерчески доступными незамещенным фенантридином (**6**) и 1*H*-бензотриазолом (**7**) (схема 1, б). Проверка вышеописанного предположения и его реализация явились целью настоящего исследования, обусловленного традиционным вниманием нашего научного коллектива к химии полициклических азинов [6–9], а также заделом в части развития подходов к прямому C–H-азолированию других азагетероциклических субстратов [10, 11].

В качестве отправной точки для проведения оптимизации условий реакции между модельными фенантридином (**6**) и 1*H*-бензотриазолом (**7**) была избрана методика [12], применявшаяся ранее для  $\alpha$ -C–H-азолирования моно- и бициклических азинов (пиридинов и хинолинов) и действующая реагент Selectfluor® в качестве медиатора реакции C–N-сочетания. В то же время, исполь-

зование данной процедуры для фенантридина и других полициклических азинов ранее описано не было. Более того, если говорить о реакциях  $\alpha$ -C–H-аминирования неактивированных производных фенантридина в широком смысле, подразумевая при этом функционализацию C–H-связи любым *N*-центрированным синтоном, то среди описанных к настоящему времени подходов можно выделить лишь аминирование пиридина по Чичибабину [13]. Остальные же ранее известные методы C–H-аминирования/азолирования предполагают предварительную кватернизацию фенантридинового атома азота с образованием *N*-оксида или четвертичной соли с последующей функционализацией активированного субстрата каким-либо *N*-центрированным фрагментом [14–16]. Было выявлено, что в условиях, аналогичных ранее описанным для прямого C–H-азолирования хинолинов и пиридинов [14–16], целевой продукт сочетания фенантридина с 1*H*-бензотриазолом образуется лишь с выходом 37% (см. таблицу, условия 1). Варьирование используемых растворителей, а также медиаторов реакции не привело к желаемому улучшению выхода продукта **5**. Однако изменение мольных соотношений исходных субстратов позволило получить целевое соединение с удов-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 59 № 7 2023

Оптимизация условий реакции



№ п/п	Отклонения от первоначальных условий	Выход <b>5</b> , %
1	нет	37
2	DCE вместо CH <sub>3</sub> CN	0
3	CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O (2:1) вместо CH <sub>3</sub> CN	12
4	ТГФ вместо CH <sub>3</sub> CN	следы (ТСХ)
5	ДМФА вместо CH <sub>3</sub> CN	11
6	NMP вместо CH <sub>3</sub> CN, 100°C	следы (ТСХ)
7	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> вместо CH <sub>3</sub> CN, 100°C	34
8	PhI(OAc) <sub>2</sub> вместо Selectfluor <sup>®</sup>	28
9	K <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> вместо Selectfluor <sup>®</sup>	следы (ТСХ)
10	соотношение [6]:[7] = 1.0:1.0	33
<b>11</b>	<b>соотношение [6]:[7] = 1.5:1.0</b>	<b>50</b>

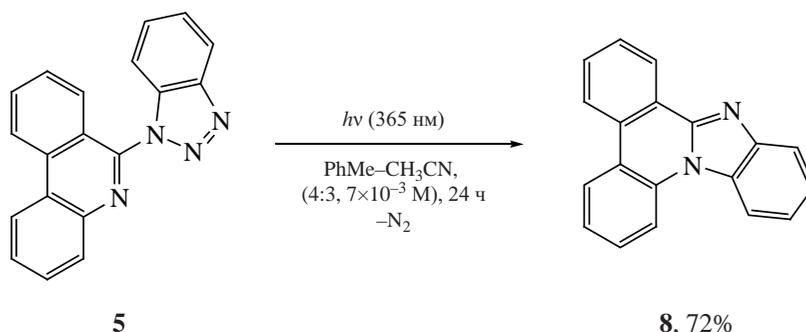
летворительным выходом 50% (см. таблицу, условия 11). При этом выделение и очистка **5** не потребовали задействования колоночной хроматографии – так, продукт может быть очищен при помощи перекристаллизации из водного ацетонитрила.

Отметим, что одним из ранее описанных [14–16] возможных применений соединения **5** является его использование в качестве прекурсора для получения пентациклического бензо[4,5]имидазо[1,2-*f*]фенантридина **8** путем фотолитической внутримолекулярной циклизации. Известная методика [17] была несколько модифицирована нами для синтеза **8** в более щадящих условиях (с при-

менением более длинноволнового УФ-излучения, λ 365 нм вместо 254 нм) (схема 2).

**6-(1*H*-Бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)фенантридин (**5**)**. Смесь 1*H*-бензотриазола **7** (0.5 ммоль), фенантридина **6** (0.75 ммоль, 1.5 экв) и реагента Selectfluor<sup>®</sup> (0.65 ммоль, 1.3 экв) растворяют в ацетонитриле (0.125 М, 4 мл) и нагревают до 60°C при перемешивании в течение 4 ч. Реакцию проводят в закрытом виале в атмосфере воздуха. Полученную реакционную массу разбавляют водой (30 мл) и экстрагируют хлороформом (3×15 мл). Объединенный органический экстракт сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Пере-

Схема 2. Фотолитическая внутримолекулярная циклизация соединения **5**



кристаллизация из смеси ацетонитрил–вода (3:1) приводит к получению целевого продукта. Выход 50%, т.пл. 210°C (лит. 215–217°C [11]),  $R_f$  0.59 (гексан–этилацетат, 3:2). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1613, 1488, 1446, 1402, 1306, 1282, 1209, 1142, 1056, 959, 758. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 7.61 т (1H,  $J$  7.6 Гц), 7.73 т (1H,  $J$  7.6 Гц), 7.87–7.95 м (3H), 8.10–8.15 м (2H), 8.17–8.21 м (1H), 8.31 д (1H,  $J$  8.3 Гц), 8.38 д (1H,  $J$  8.3 Гц), 8.96–9.01 м (1H), 9.09 д (1H,  $J$  8.4 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $\delta$ , м.д.: 113.0, 119.6, 120.8, 123.1, 123.2, 124.1, 125.3, 126.7, 128.6, 128.8, 129.1, 129.5, 129.9, 132.4, 133.2, 135.1, 141.7, 145.1, 147.1. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 296 (100)  $[M]^+$ , 297 (23). Найдено, %: С 76.74; Н 4.14; N 18.66.  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_4$ . Вычислено, %: С 77.01; Н 4.08; N 18.91.

**Бензо[4,5]имидазо[1,2-*f*]фенантридин (8).** Соединение **5** (0.25 ммоль) растворяют в смеси толуол–ацетонитрил (4:3,  $7 \times 10^{-3}$  М), раствор перемешивают 24 ч в закрытой колбе Эрленмейера в атмосфере воздуха при воздействии УФ-А облучения ( $\lambda$  365 нм); дополнительное охлаждение реакционной среды при этом не задействуется (таким образом, процесс протекает при рабочей температуре фотореактора, которая может достигать 70°C). Полученную реакционную массу концентрируют при пониженном давлении, после чего остаток перекристаллизовывают из смеси ацетонитрил–вода (2:1). Выход 72%, т.пл. 145°C (лит. 144–147°C [16]),  $R_f$  0.46 (гексан–этилацетат, 3:2). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1794, 1580, 1488, 1464, 1375, 1296, 1268, 1158, 1020, 942, 762. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 7.45–7.60 м (3H), 7.70–7.83 м (3H), 7.95 д (1H,  $J$  7.4 Гц), 8.55–8.66 м (2H), 8.69–8.73 м (3H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $\delta$ , м.д.: 114.5, 116.3, 119.8, 120.9, 122.7, 123.0, 123.0, 124.0, 124.7, 124.8, 125.3, 128.8, 129.1, 129.9, 130.8, 131.4, 133.6, 144.0, 146.6. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 268 (100)  $[M]^+$ , 269 (21).

Все использованные реактивы и растворители приобретены из коммерчески доступных источников (Sigma-Aldrich®, ABCR® и др.) и использованы без дальнейшей очистки. ИК спектры зарегистрированы с использованием Фурье-трансформационного инфракрасного спектрометра PerkinElmer Spectrum One B, снабженного приставкой диффузного отражения (DRA). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц) и  $^{13}\text{C}$  (101 МГц) зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance II 400 с ис-

пользованием  $\text{DMSO-}d_6$  в качестве дейтерированного растворителя; химические сдвиги приведены в  $\delta$ -шкале (м.д.), калибровка сигналов осуществлялась относительно пика остаточного недеийтерированного растворителя (2.5 м.д. для  $^1\text{H}$  ЯМР и 39.52 м.д. для  $^{13}\text{C}$  ЯМР в  $\text{DMSO-}d_6$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  для соединения **5** записан в режиме АРТ (attached proton test), для соединения **8** – в режиме ВВ (broadband). Аббревиатуры, используемые при описании ЯМР спектров: д – дублет, т – триплет, к – квартет, м – мультиплет,  $J$ , Гц – константа спин-спинового взаимодействия. Масс-спектры регистрировались на масс-спектрометре Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra с ионизацией образца электронным ударом (ЭУ). Элементный анализ выполнен на СНН-анализаторе EuroVector EuroEA 3000. Ход реакций контролировался с помощью метода тонкослойной хроматографии на 0.25 мм пластинах с силикагелем (Merck 60  $F_{254}$ ), визуализацию проводили с помощью УФ камеры ( $\lambda$  254 нм).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен альтернативный подход к получению 6-(1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)фенантридина **5** посредством прямого кросс-дегидрогенативного сочетания между коммерчески доступными фенантридином и 1*H*-бензотриазолом с использованием реагента Selectfluor®. Данный подход позволяет сократить до одной число реакционных стадий по сравнению с ранее описанными методами [14–16], при этом целевой продукт может быть выделен без использования колоночной хроматографии. В настоящее время нами ведется работа по расширению подхода в отношении других NH-содержащих азолов, а также изучаются возможности практического применения получаемых азол-замещенных фенантридинов.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность коллективам кафедры органической и биомолекулярной химии и лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов УрФУ, а также коллективу ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН за помощь в проведении исследования.

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства Высшего Образования и на-

уки РФ (Соглашение от «29» июня 2022 г. № 075-15-2022-1118).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Копчук Дмитрий Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0397-4033>

Вараксин Михаил Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7997-3686>

Зырянов Григорий Васильевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9692-2346>

Чупахин Олег Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1672-2476>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Taniya O.S., Kopchuk D.S., Khasanov A.F., Kovalev S.I., Santra S., Zyryanov G.V., Majee A., Charushin V.N., Chupakhin O.N. *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *442*, 213980. doi 10.1016/j.ccr.2021.213980
2. Tumir L.M., Radić Stojković M., Piantanida I. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2930–2954. doi 10.3762/bjoc.10.312
3. Pipe D.F., Rees C.W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, *9*, 520–521. doi 10.1039/C39820000520
4. Houghton P.G., Pipe D.F., Rees C.W., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1985**, 1471–1479. doi 10.1039/P19850001471
5. Murakami K., Yamada S., Kaneda T., Itami K., *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9302–9332. doi 10.1021/acs.chemrev.7b00021
6. Mukherjee A., Akulov A.A., Santra S., Varaksin M.V., Kim G.A., Kopchuk D.S., Taniya O.S., Zyryanov G.V., Chupakhin O.N. *RSC Adv.* **2022**, *12*, 9323–9341. doi 10.1039/d2ra00260d
7. Taniya O.S., Khasanov A.F., Varaksin M.V., Starnovskaya E.S., Krinochkin A.P., Savchuk M.I., Kopchuk D.S., Kovalev I.S., Kim G.A., Nosova E.V., Zyryanov G.V., Chupakhin O.N. *New J. Chem.* **2021**, *45*, 20955–20971. doi 10.1039/d1nj03531b
8. Santra S., Khasanov A.F., Mukherjee A., Rahman M., Kovalev I.S., Kopchuk D.S., Zyryanov G.V., Majee A., Chupakhin O.N., Charushin V.N. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 4351–4375. doi 10.1002/ejoc.201800635
9. Taniya O.S., Kopchuk D.S., Khasanov A.F., Kovalev I.S., Santra S., Rahman M., Zyryanov G.V., Majee A., Charushin V.N., Chupakhin O.N. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 11382–11390. doi 10.1039/c9nj01813a
10. Akulov A.A., Varaksin M.V., Tsmokalyuk A.N., Charushin V.N., Chupakhin O.N. *Green Chem.* **2021**, *23*, 2049–2057. doi 10.1039/D1GC00175B
11. Акулов А.А., Вараксин М.В., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. *ХГС.* **2019**, *55*, 783–787. [Akulov A.A., Varaksin M.V., Charushin V.N., Chupakhin O.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 783–787.] doi 10.1039/D1GC00175B
12. Xie L.Y., Qu J., Peng S., Liu K.J., Wang Z., Ding M.H., Wang Y., Cao Z., He W.M. *Green Chem.* **2018**, *20*, 760–764. doi 10.1039/c7gc03106h
13. Morgan G.T., Walls L.P. *J. Chem. Soc.* **1932**, 2225–2231. doi 10.1039/JR9320002225
14. Parenty A.D.C., Smith L.V., Pickering A.L., Long D.-L., Cronin L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5934–5946. doi 10.1021/jo0495440
15. Couturier M., Caron L., Tumidajski S., Jones K., White T.D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1929–1932. doi 10.1021/ol060473w
16. Kim D., Ghosh P., Kwon N.Y., Han S.H., Han S., Mishra N.K., Kim S., Kim I.S. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 2476–2485. doi 10.1021/acs.joc.9b03173
17. Yan L., Zhao D., Lan J., Cheng Y., Guo Q., Li X., Wu N., You J. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7966–7977. doi 10.1039/C3OB41760C

## Direct Cross-Dehydrogenative C–N-Coupling of Phenanthridine with 1*H*-Benzotriazole

A. A. Akulov<sup>a</sup>, A. A. Pershin<sup>a</sup>, and D. S. Kopchuk<sup>a,b</sup>, M. V. Varaksin<sup>a,b</sup>,  
G. V. Zyryanov<sup>a,b,\*</sup>, and O. N. Chupakhin<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin,  
ul. Mira, 19, Yekaterinburg, 620002 Russia

<sup>b</sup> I.Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis, Russian Academy of Sciences,  
Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, ul. S. Kovalevskoy, 22, Yekaterinburg, 620990 Russia  
\*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

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

An approach was developed for the direct C(*sp*<sup>2</sup>)-H-functionalization of phenanthridine with a 1*H*-benzotriazole residue, carried out in the presence of Selectfluor® reagent and leading to the formation of a C(*sp*<sup>2</sup>)-N bond. The procedure described in this communication makes it possible to obtain α-(1*H*-benzotriazol-1-yl)phenanthridine, which is a valuable synthon for further chemical transformations, in one step and using commercially available substrates and reagents.

**Keywords:** phenanthridine, benzotriazole, C–H functionalization, Selectfluor®, cross-dehydrogenation coupling